

УДК 612.28

## ЭВОЛЮЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ МИНДАЛЕВИДНОГО КОМПЛЕКСА МОЗГА

© 2019 г. А. В. Ахмадеев<sup>1</sup>, Н. Ф. Леушкина<sup>1</sup>, Г. Ф. Габидуллина<sup>1</sup>, Л. Б. Калимуллина<sup>1</sup>. \*

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования “Башкирский государственный университет”, 450076, Уфа, Россия

\*E-mail: [mpha@ufanet.ru](mailto:mpha@ufanet.ru)

Поступила в редакцию 03.12.2018 г.

В обзоре систематизирована литература по эволюционной морфологии и физиологии миндалевидного комплекса (МК) на примере его медиального ядра, которое входит в состав его филогенетически древнего кортикомедиального отдела с самых ранних этапов формирования МК и сохраняется на протяжении его эволюции в мозгу всех позвоночных, включая человека. Представлена литература, характеризующая цитоархитектонику, нейронную организацию, системы внутри- и экстраамигдалярных связей, основные функции, механизмы формирования в процессе индивидуального и исторического развития. Анализ приведенных данных свидетельствует о том, что формирование МК в процессе эволюции мозга происходило с его окципитального полюса при участии ряда гистогенетических доменов субпаллиальной, паллиальной и экстрателенцефалической локализации. Множественность гистогенетических доменов, участвующих в формировании МК, объясняет сложность его структурно-функциональной организации, подтверждая положения концепции о его субстрате как ядерно-палеокортикальном компоненте мозга.

**Ключевые слова:** Миндалевидный комплекс мозга, эволюционная морфология, эволюционная физиология, филогенез, онтогенез

DOI: 10.1134/S0301179819020036

### ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на широкий диапазон функций, в регуляции которых принимает участие миндалевидный комплекс мозга (МК), многие вопросы его структурно-функциональной организации остаются дискуссионными. Прежде всего, это находит отражение в отсутствии единого представления на его субстрат [9]. В нейроанатомии оно до сих пор рассматривается как одно из базальных ядер мозга. При этом вне поля зрения исследователей оказывается неоднозначность цитоархитектоники и нейронной организации различных его структур. Выявленный гетероморфизм структур МК, проявляющийся наличием на его территории скоплений нейронов как с характеристиками ядерных, так и экранных центров нервной системы [11], является следствием того, что эти две, удачно найденные природой в процессе эволюции мозга конструкции нервной ткани, впервые интегрируются в единую систему на территории МК [9]. Таким образом, сложность строения МК, представляющего собой нечто-то большее, нежели базальное ядро мозга, предопределена эволюционными преобразованиями мозга.

В первое десятилетие нашего столетия с помощью современных генетических технологий получены новые данные по онтогенезу и филогене-

зу МК, которые вносят вклад в понимание его структурно-функциональной организации. Систематизация этих данных в одной статье, несмотря на очевидную актуальность, не представляется возможным в силу многочисленности составляющих МК структур, формирующих два крупных отдела. Однако, это реально выполнить в отношении медиального ядра (МЕ), которое появляясь в его составе с самых ранних этапов формирования МК, сохраняется на протяжении эволюции МК в мозгу всех позвоночных, включая человека [20]. В силу этого, происходящие перестройки в МК в процессе эволюции мозга находят отражение в его самом древнем – медиальном ядре.

Целью обзора явился анализ сведений литературы по цитоархитектонике, нейронной организации, связям и функциям, а также онтогенезу и филогенезу МЕ, проясняющий представления о перестройках, которые происходили в процессе эволюции МК.

### ТОПОГРАФИЯ И ЦИТОАРХИТЕКТОНИКА

МЕ, которое получило свое название на основании соответствующей топографии, располагается в медио-базальном углу полушария конечно-

го мозга, сохраняя эту позицию у всех представителей позвоночных, включая человека. Входящие в состав различных отделов части МЕ имеют особенности структурной организации, вследствие чего ему присуща гетероморфность.

В переднем и центральном отделах МК оно имеет характер межзубчатой формации, в составе заднего отдела находятся дорсомедиальное и заднее медиальное ядра, которые являются типичными ядерными центрами [1]. Однако, вентральная часть заднего медиального ядра представляет собой межзубчатую формацию. Наличие гетероморфности МЕ указывает на то, что его обозначение как “ядра” является условным, на самом деле оно обладает более сложным строением.

Части МЕ, которые имеют характер межзубчатой формации (термин введенный Филимоновым [19], но используемый и в зарубежной литературе [30]), представляют собой скопление нейронов, которое покрыто со стороны базальной поверхности мозга поверхностной связкой (так ее именуют в литературе). В цитоархитектонических препаратах хорошо видно, что “поверхностная связка” является продолжением плексиформного слоя палеокортикальных формаций (периамигдаллярной и пириформной коры), располагающихся ближе к латеральной поверхности полушария. Изучение цитоархитектоники МЕ показывает, что в переднем отделе МК ядро формируется мелкими плотноупакованными нейронами, имеющими полигональную форму [1, 81], его границы с окружающими структурами нечеткие. В центральном отделе МК плотность упаковки нейронов, в этом ядре, различна (в его дорсальной и вентральной частях). Это послужило основанием для проведения более тонких исследований, приведших в конечном итоге к выявлению на его территории двух разных нейромедиаторов, которыми являются ГАМК и глутамат [26, 27, 41].

В заднем отделе находятся дорсомедиальное и заднее медиальное ядра, при этом в последнем выделяют дорсальную и вентральную части. Дорсомедиальное ядро представляет собой малое по занимаемой площади ядро МК. На фронтальных срезах серии мозга оно появляется под нижним рогом бокового желудочка. Ядро имеет форму овала, расположенного латерально от зрительного тракта, и отделяется от лежащего вентрально от него заднего медиального ядра зоной бедной клеточными элементами. Дорсальная часть заднего медиального ядра в ростральной части заднего отдела МК располагается ниже дорсомедиального ядра, отделяясь от него волокнистой прослойкой. На каудальном уровне отдела это ядро лежит под нижним рогом бокового желудочка. Нейроны этого ядра обладают преимущественно средними размерами, базофильное вещество представлено мелкими зернами и отдельными глыбками. По форме

и размерам клеток в ядре присутствует полиморфизм, что отличает его от имеющего мономорфный набор нейронов дорсомедиального ядра. Ядро формируется из нейронов, расположенных в виде полоски, покрывающей массы лежащей на базальной поверхности мозга вентральной части заднего медиального ядра МК. В составе последнего большей частью на его базальной поверхности, кроме нейронов с полигональной формы перикарионами, встречаются пирамидообразные крупные нейроны, которые имеют сходство с пирамидными нейронами корковых формаций [1].

Таким образом, цитоархитектоника рассмотренных структур медиобазального угла заднего отдела МК крысы, демонстрируя их топографическую связь, одновременно отражает и эволюционные перестройки ядерных центров в межзубчатые формации. Уместно отметить, что особенности цитоархитектоники указанных структур находят отражение и в интенсивности нуклеиново-кислого обмена, которая нарастает в ряду: ядра—межзубчатые формации [5]. Это свидетельствует о том, что в процессе эволюции мозга появление палеокортекса, связанное с пространственными перестройками элементов серого вещества нервной системы, сопровождалось инновациями в ключевых звеньях клеточного метаболизма. На это указывают работы по изучению формообразовательных процессов в онтогенезе. Известно, что неоднородности натяжений, имеющих место в перемещающихся клеточных пластах, может считываться клетками, в результате чего запускаются механизмы региональной экспрессии регуляторных генов [17]. Большую роль при этом играет цитоскелет клетки. Он является эффекторным механизмом изменения формы клеток, и в то же время в силу своей связи с ядерным матриксом передает в ядро информацию о положении клетки относительно соседей. Участки связывания ДНК с ядерным матриксом преформированы, как и рисунок рецепторов на поверхности клетки. Их чувствительность к сигналам определенного рода, например, механическому натяжению в данной точке, заставляет петлевую структуру хроматина измениться таким образом, что изменяется экспрессия соответствующих генов. Шаг изменения синтеза может являться элементарным ответом на изменение клеточной формы [16].

Итак, все вышеизложенное свидетельствует о том, что МЕ является гетероморфным образованием. В переднем и центральном отделах МК оно имеет характер межзубчатой формации, в составе заднего отдела находятся дорсомедиальное и заднее медиальное ядра, которые являются типичными ядерными центрами [1]. Усложнение структурной организации имеет каудо-ростральный вектор: более древние по филогенетическому возрасту ядерные центры находятся в заднем отделе МК,

более молодые – межзубчатые формации – занимают центральный и передний отделы МК.

## НЕЙРОННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ

Нейронная организация МЭ мозга крысы подобна описанию у человека [33]. Нейроны обладают округлой или овальной формой тел, хотя встречаются веретеновидные и полигональные формы перикарионов. Длина дендритов переменна, их стволы покрыты шипиками, которые неравномерно распределяются по их площади. Показана высокая пластичность шипиков, количество и форма которых могут изменяться в зависимости от уровня циркулирующих половых стероидов [93]. Аксоны имеют множественные коллатерали. По данным [1, 14] в медиальном ядре крысы и хищных преобладает редковетвистая нейронная система (РНС), которая представляется продолжением РНС гипоталамической области. Этот факт позволяет предполагать, что в МЭ может продолжаться из гипоталамической области нейросекреторная система, признаки наличия которой были найдены при электронно-микроскопических исследованиях [12].

Известно, что в филогенетически древних отделах нервной системы преобладают длинноаксонные редковетвистые нейроны, в филогенетически более поздних отделах, вследствие возрастания интегративных свойств нейронов, преобладающим типом нейронов становятся густоветвистые [14]. Согласно классификации Т.А. Леонтович [14], внутри подтипа длинноаксонных редковетвистых нейронов (1 типа Гольджи) следует различать три класса: нейробластоформные, короткодендритные и ретикулярные. Среди них самыми древними считаются нейробластоформные, получившие свое название на основании их визуального сходства с нейробластами. Короткодендритные нейроны, как подсказывает их название, имеют небольшую длину дендритов, на дендритах часто встречаются шипики. Эти нейроны распространены в гипоталамической области мозга, которая, как известно, представляет собой один из наиболее изученных нейроэндокринных центров мозга. Ретикулярные нейроны имеют немногочисленные, лучистые прямые дендриты, обладающие значительной длиной распространения с короткими ветвлениями на концах. За счет значительной длины своих дендритов ретикулярные клетки покрывают большие площади, собирая информацию и обеспечивая взаимодействие функциональных единиц контролируемого ими поля. Таким образом, если две первых разновидности редковетвистых нейронов тяготеют по своей локализации к хемосенсорным областям мозга, то ретикулярные, возможно, за счет переплетения своих дендритов, способны формировать ней-

ронные сети, на базе которых протекает деятельность густоветвистых нейронов [14].

Результаты исследования показали, что дорсомедиальное ядро является единственным регионом МК (за исключением перивентрикулярных зон заднего медиального и заднего кортикального ядра), где могут быть найдены самые “примитивные” из нейронов – нейробластоформные. Короткодендритных нейронов значительно больше, это основная разновидность нейронов, составляющих ядро. Четко улавливается их концентрация в периваскулярных зонах, при этом хорошо видны картины, когда дендриты охватывают стенки сосудов, прижимаясь к их поверхности. Этот факт подтвержден при изучении электронномикроскопических характеристик этого ядра [12]. Отмеченное указывает на возможность наличия у них хемосенсорных свойств, позволяя предполагать участие в гуморальных механизмах деятельности этого ядра и МК в целом. Встречаются и ретикулярные нейроны, при этом их концентрация больше представлена в вентральной части заднего медиального ядра.

Большинство нейронов в дорсальной части заднего медиального ядра носят характер короткодендритных и ретикулярных. На каудальном уровне заднего отдела, там, где это ядро лежит под вентральной стенкой бокового желудочка, можно найти и отдельные нейробластоформные нейроны. В латеральных частях ядра появляются длинноаксонные густоветвистые нейроны древовидного класса, которые рассматриваются как самые “примитивные” среди густоветвистых нейронов и имеют черты сходства с короткодендритными [14]. В вентральной части заднего медиального ядра преобладают редковетвистые нейроны ретикулярного и короткодендритного классов, при этом у определенной части этих нейронов имеет место поляризация тел и отростков, вследствие чего они приобретают признаки корковых нейронов. Длинноаксонные густоветвистые нейроны встречаются в виде отдельных клеток или небольших групп.

В центральном и переднем отделе МЭ нейроны представлены длинноаксонными редковетвистыми клетками, имеющими характер короткодендритных (в дорсальных зонах) и ретикулярных (в вентральных частях) нейронов [1].

Итак, характеристика нейронной организации МЭ показывает, что в его ядерных (наиболее древних по филогенетическому возрасту) центрах, локализованных в заднем отделе МК, представлены менее дифференцированные нейроны (нейробластоформные), которые могут рассматриваться как эквиваленты предшественников нейронов – нейробластов. В тех частях МЭ, которые по своей структурной организации представляют собой промежуточные формации, наряду с редковетвистыми, встречаются густоветвистые

длинноаксонные нейроны, появление которых характерно для более поздних этапов исторического развития позвоночных [14].

## СВЯЗИ И ФУНКЦИИ

Важную информацию для суждения о филогенетическом возрасте структур дают результаты ходологических исследований. Известно, что основными волокнистыми трактами, обеспечивающими связи МК с другими структурами мозга, являются конечная полоска (филогенетически древняя) и вентральная амигдало-фугальная система, формирующаяся на более поздних этапах эволюции мозга позвоночных [1]. Показано, что аксоны нейронов дорсомедиального, дорсальной и вентральной частей заднего медиального ядра у крысы формируют конечную полоску [87], оканчиваясь на нейронах ядра ложа, или достигают медиальной преоптической области. В пользу более раннего формирования в филогенезе заднего отдела кортикомедиальной амигдалы и его самостоятельности на определенном этапе свидетельствует наличие в этой части МК комиссуральной ветви, связывающей одноименные ядра двух полушарий мозга.

Субъядра МЕ заднего отдела МК входят в состав обонятельного мозга, который формируется на ранних этапах эволюции переднего мозга. Дорсомедиальное и заднее медиальное ядра являются местом конвергенции эфферентных связей обеих обонятельных луковиц. Приходящая к ним информация далее следует к ядрам гипоталамической области [49, 74, 85], вместе с которыми принимает участие в регуляции инстинктивных форм поведения – полового, пищевого и агрессивно-оборонительного [10, 23, 42, 44, 86, 92].

МЕ заднего отдела МК как нейроэндокринный центр тесно взаимодействует с гипоталамической областью мозга, включаясь в регуляцию ее репродуктивных центров [1, 27, 87]. Показано, что это ядро формируется в периоде половой дифференциации мозга [4, 6] а во взрослом организме ее нейроны функционируют под модулирующим влиянием половых стероидов [8].

Известно, что дорсомедиальное ядро участвует в организации мужского полового поведения, влияя на уровни дофамина в медиальной преоптической области. Дофамин выделяется в этой области при половом возбуждении и копуляции под модулирующим влиянием половых стероидов. При этом глутамат увеличивает выделение дофамина, способствуя продукции оксида азота (NO). Глутамат в медиальную преоптическую область доставляется из медиальной амигдалы и ядра ложа конечной полоски, которые опосредуют к ней обонятельную информацию [35]. Дофамин, глутамат и NO взаимодействуют в медиальной

преоптической области, возбуждая нейромоторные акты полового поведения.

Задний отдел МЕ входит в состав системы центральной регуляции гомеостатических функций организма, что показано на примере его вовлечения в регуляцию углеводного обмена на модели аллоксанового и стрептозотоцин-индуцированного диабета [10, 58]. Оно является высшим надгипоталамическим вегетативным центром регуляции кардиоваскулярных реакций [66, 77, 37], что наиболее ярко проявляется в условиях стресса [47].

В составе МЕ центрального отдела МК выявлены, кроме ГАМК-ергических, глутаматергические нейроны. Глутаматергические эфференты достигают вентромедиальное ядро гипоталамуса [27], которое является центром регуляции женского полового поведения. Это согласуется с ранее полученными данными, которые свидетельствуют о том, что в этом участке МЕ имеет место половой диморфизм [57]. Эти данные подтверждены исследованиями [1], которые показали наличие полового диморфизма МЕ центрального отдела не только на основании данных планиметрии, но и различий в величинах ростро-каудальной протяженности этого ядра. Половой диморфизм выявлен также при изучении реакции нейронов этого ядра на гонадэктомию, а также в кариометрических, планиметрических и электронно-микроскопических исследованиях [67], и различного типа электролитических воздействиях [78, 88]. На основании полученных данных, упомянутые выше авторы высказали предположение, что это ядро МК осуществляет функцию мониторинга в отношении уровня эстрогенов в крови или цереброспинальной жидкости. Влияя, таким образом, на секрецию гонадотропинов, оно может включаться в центральные механизмы управления эстральным циклом и половым поведением [73].

Сведения о характере внутриамигдаларных связей МК [68, 69], данные о влиянии эстрогенов на переживающие нейроны МЕ [64] и результаты экспериментальных исследований [1] позволяют высказать предположение о том, что МЕ центрального отдела, расположенное между двумя зонами полового диморфизма (ЗПД) – передним кортикальным и дорсомедиальным ядрами выполняет распорядительные функции, регулируя взаимоотношения указанных ЗПД. В определении характера его влияний на эти процессы большую роль, видимо, играют реципрокные отношения двух систем: обонятельной и медиобазального гипоталамуса [48].

Опираясь на данные по филогенезу [13], онтогенезу МК [25] и результаты анализа ходологических исследований [68, 1] можно предполагать, что формирование МЕ переднего отдела произошло позднее его частей в заднем отделе МК, так же как и всех структур ростральных частей МК. В пользу

этого предположения свидетельствуют результаты изучения характера нервных связей этой части МК. Как известно, из передних отделов МЕ происходит медиальная ветвь вентрального компонента конечной полоски, а также вентральная амигдало-фугальная система (ВАФ), которая, как известно, появляется в филогенезе позднее конечной полоски, и определяется впервые у амфибий [13]. Многочисленные компоненты ВАФ присоединяются далее к передней медиальной связке мозга, которая является каналом, через который МЕ, и в целом МК, оказывают влияние не только на медиобазальный гипоталамус, но и другие структуры мозга [87].

Между частями МЕ, расположенными в переднем и заднем отделе МК, существуют двусторонние связи, которые обеспечивают между ними взаимобмен информацией [71]. Так показано, что запаховые сигналы из переднего отдела МЕ передаются в задний отдел МЕ (и обратно), в котором нейроны богато оснащены рецепторами к половым стероидам, что способствует интеграции запаховых сигналов с гормональными [52].

МЕ тесно связана с другими ядрами кортико-медиальной группировки, связь с ядрами базолатеральной группировки и центральным ядром имеет место, но она менее интенсивна [71]. Несмотря на это предполагается, что МЕ, за счет связей с базолатеральным и центральным ядрами может включаться в функциональную систему формирования тревоги и страха, а также мотиваций [82, 84].

МЕ имеет проекции к ядру ложа конечной полоски, гиппокамп, перегородке и стриатуму [71]. Вентральная часть заднего МЕ имеет связи с задним и передним субъядрами ядра ложа конечной полоски, при этом последнее имеет важные связи с нейросекреторной системой гипоталамуса [36], включая вазопрессинергические и окситоцинергические нейроны паравентрикулярного ядра. На основании данных, показывающих, что эти нейропептиды могут включаться в МЕ в регуляцию различных форм социального поведения, можно предполагать, что вентральная часть заднего МЕ может участвовать в регуляции не только оборотного поведения, но и других, не связанных с полом форм адаптивного поведения [24, 39].

МЕ (преимущественно его передний отдел) имеет эфферентные связи с вентральным стриатумом и с обонятельным бугорком. Эти связи способствуют приобретению вомероназальными сигналами биологического значения [71].

МЕ имеет связи с отдельными ядрами зрительного бугра [89], а также структурами среднего мозга [54, 55], вместе с которыми принимает участие в формировании эмоционального поведения. МЕ, (его передний и задний отделы), имеет связи со структурами системы вознаграждения мозга, а именно с вентральной тегментальной об-

ластью, с прилежащим ядром и обонятельным бугорком, включая островки Калеха [46]. Также известно, что ядерные центры МЕ являются важным звеном вовлечения МК в патогенетические механизмы наркомании [2, 3].

Итак, МЕ кроме анализа специфических и неспецифических обонятельных стимулов обрабатывает полисенсорную информацию, приходящую к нему по системе афферентных волокон от всех ядер МК и других структур мозга, с которыми оно имеет двусторонние связи [71]. Приведенные сведения о связях и функциях МЕ свидетельствуют о том, что оно имеет отношение к регуляции широкого круга процессов, начиная от отдельных функций до целостных поведенческих актов. При этом связи частей МЕ, расположенных в разных отделах МК, имеют свои пункты назначения, но за счет взаимосвязей между этими частями ядра происходит интеграция формируемой информации.

### ОНТОГЕНЕЗ

Эволюционно-морфологическая интерпретация особенностей цитоархитектоники и нейронной организации разных отделов МЕ, указывающая на их структурно-функциональные особенности, предопределенные различным филогенетическим возрастом, подтверждается данными по формированию этого ядра в онтогенезе. Еще классические нейрогистологические исследования [15] показали, что формирование МК начинается с его заднего отдела, и имеет каудо-ростральный вектор. Кроме того, МЕ заднего отдела находится в перивентрикулярной зоне нижнего рога бокового желудочка. Известно, что в процессе исторического развития мозга именно в этой зоне происходит генерация нейронов, которые, затем, мигрируя к поверхности нервной трубки, дают начало формированию различных структур мозга.

На ростральном уровне заднего отдела МК у крыс ближе всего к стенке нижнего рога бокового желудочка лежит дорсомедиальное ядро, на каудальном уровне заднего отдела — заднее медиальное ядро. Больше нигде на территории как центрального, так и переднего отдела МК его структуры не имеют контакта с желудочковой системой мозга. В перивентрикулярных зонах в составе всех рассматриваемых структур, составляющих палеоамигдалу, нами при изучении нейронной организации выявлены нейробластоформные нейроны, которые получили свое название от термина нейробласты, т.к. очень похожи на них по своим характеристикам [14]. Эти нейроны чаще всего встречались в дорсомедиальном ядре. Они имели два—три тонких, слабоветвящихся дендрита, которые отходили от округлых тел, располагаясь, под углом друг к другу. Характеристики этих нейронов позволяют предполагать, что они являются эквивалентами прогениторных клеток.

На правомерность такого предположения указывают результаты исследований [91], выявивших наличие частично коммитированных клеток-предшественниц нейронов в перивентрикулярной зоне заднего отдела МК человека в материале, взятом для анализа при аутопсиях. Эти авторы охарактеризовали выявленные группы клеток как “олигодендроцитоподобные”, обладающие малыми размерами, имеющими округлые тела с двумя-тремя отростками, с интенсивно окрашивающимся ядром, содержащим базофильное ядрышко. Иммуноцитохимически в этих клетках выявлялись MAP-2 и тубулин  $\beta$ -III, *Bcl-2*, т.е. маркеры, позволяющие идентифицировать предшественники нейронов [18]. Интересными и важными являются наблюдения [38], выполненные на взрослых самцах луговых полевок (*Microtus pennsylvanicus*). Эти авторы выявили прогениторные клетки в МК с помощью маркера пролиферации бромодинтрифосфата (*BrdU*). Большая часть (44%) прогениторных клеток имела фенотипические признаки нейронов, меньшая (35%) – клеток глии.

Весьма убедительными в силу большой тщательности проведенного исследования являются результаты автордиографического изучения развития мозга крыс, выполненные [25]. Он показал, что структуры МК формируются из единого источника – нейроэпителлия бокового желудочка. Из него сначала появляются три основных центра генерации нейронов, одним из которых является зачаток медиального ядра. При этом удается проследить наличие каудо-рострального градиента, который проявляется в том, что нейрогенез начинается с заднего (каудального, окципитального) полюса МК и развивается по направлению к его ростральному полюсу.

Согласно данным Вауер [25], изучавшего нейрогенез МК у крыс с 12 по 22 день эмбриогенеза с помощью  $^3\text{H}$ -тимидина, основным местом генерации нейронов в медиальных зонах заднего отдела является область, где в последующем дифференцируется дорсомедиальное ядро. На 16 день в этом ядре имели метку 88% клеток. В последующем миграция нейронов из этой области приводит к формированию других ядер, располагающихся в медиобазальном углу полушария. Уместно напомнить, как было указано выше, что в онтогенезе у человека МК начинает формироваться с его заднего отдела [15].

Эта же закономерность выявлена в исследованиях [45] с использованием генетических маркеров миграции нейронов (NP2 and AP2 $\alpha$ ). Авторами показано, что на ранних стадиях эмбриогенеза безхвостых амфибий (*Xenopus*) зачаток задней добавочной обонятельной луковицы появляется в заднем отделе МК в тесном контакте с медиальным ядром, перемещаясь в его передний отдел, к

месту своего расположения во взрослом организме, позднее.

На современном этапе механизмы формирования мозга в онтогенезе изучаются с использованием достижений молекулярной генетики на основании выявления в гистогенетических (прогениторных) локусах регуляторных генов/активных транскрипционных факторов. При этом авторы исследований по геноархитектонике полагают, что факторы транскрипции, характерные для различных групп нейронов или уникальных ядер, могут служить молекулярными маркерами этих подразделений мозга. Опираясь на эти данные, в будущем можно будет провести детальную регионализацию конечного мозга и уточнить механизмы формирования функциональных систем [65]. Также предполагается, что выяснение того, как специализируются нейроны в тех или иных областях мозга путем участия в этом процессе определенных генов, может способствовать пониманию этиологии психических расстройств, связанных с нарушением функционирования структур мозга [32, 72].

Одним из основных направлений в нейрогенетике переднего мозга является выявление источников формирования структур мозга, а именно, являются ли структуры производными паллиума (плаща, покрывающего поверхность мозга) или субпаллиума [53, 60, 75, 79].

Показано, что экспрессия генов *Dlx-2* и *Nkx 2.1* происходит в субпаллиуме, в то время как *Pax-6*, *Tbr-1* и *Emx-1* в паллиуме [76]. Обнаружение экспрессии этих генов в структурах мозга позволяет обнаружить, производными паллиума или субпаллиума они являются.

Полученные данные иллюстрируют, что в формировании МК, и его МЕ у млекопитающих участвует как паллиум, так и субпаллиум, а также некоторые экстрателенцефалические домены, вследствие чего это ядро является гистогенетически сложной структурой взрослого мозга с чрезвычайно интенсивными морфогенетическими и миграционными процессами во время развития у всех тетрапод [75].

Выяснено, что формирование дорсомедиального ядра происходит из каудо-вентрального паллиального подразделения экстрателенцефалического прогениторного домена – передней педункулярной области, для которой характерна экспрессия генов *Lhx6*, *Nkx2.1*, *Calb1-b* [28, 29, 40, 56]. Части МЕ, формируемые при участии этих генов/транскрипционных факторов вовлечены в регуляцию репродуктивного поведения, стимуляция которого осуществляется феромонами [31]. Эпендима бокового рога латерального желудочка, под которым располагается дорсомедиальное ядро, формируется при участии *Pax6*, *Emx1* и *Lhx2* [21, 61, 62, 75].

Выявленная экспрессия генов *Otp* и *Lhx5* указывает на то, что субпопуляция нейронов МЕ мо-

жет иметь источником супра-опто-паравентрикулярный домен гипоталамической области мозга [56]. Поскольку экспрессия *Otp* отмечена в нейронах, продуцирующих вазопрессин/окситоцин [90], нейроны, которые являются производными этого домена, могут быть стероид-чувствительными и, предположительно, определяют стероид-зависимые аспекты сексуального, материнского и агрессивного поведения.

Преоптическая область также является одним из прогениторных доменов формирования МЕ. Эта область лежит под основанием перегородки мозга, около передней комиссуры и локализована дорсолатеральном регионе преоптической области [40]. Для нее характерна экспрессия *Shh*, а развивающиеся нейроны являются ГАМК-ергическими и содержат NO-синтазу [43]. Также согласно данным [40] из домена в преоптической области образуются переднее МЕ и вентральная часть заднего МЕ. Этот факт общего источника образования МЕ переднего и заднего отделов МК заслуживает внимания в связи с тем, что зоны полового диморфизма, описанные в МК, локализуются на полюсах МК. Они связаны с репродуктивными центрами преоптической области, и вовлечены в регуляцию эстрального цикла [1].

Вентральная часть заднего МЕ, прежде всего его поверхностная связка, является производным вентрального паллиума, для которого характерна экспрессия гена *Lhx9*, *Lhx2*, *Tbr1* [41, 28, 29, 56]. Также показано, что вентральный паллиум является источником генерации глутаматергических нейронов вентральной части центрального/заднего МЕ, которые связаны с центрами гипоталамуса, совместно с которыми МЕ участвует в регуляции агрессивного поведения [31].

Важную информацию о времени формирования ядерных и межучочных формаций в заднем отделе МК содержат результаты анализа морфогенеза этих структур в постнатальном периоде (ПП), начиная с 21 дня ПП, т.е. с момента, когда входящие в состав МК структуры начинают распознаваться на основе цитоархитектонических критериев [7]. Проведенный анализ цитоархитектоники и интенсивности апоптоза (как показателя завершения происходящих перестроек) показал, что морфогенез указанных формаций характеризуется гетерохронией, обусловленной сложностью их структурной организации, предопределенной филогенетическим возрастом. На 21-й день ПП хорошо дифференцируется только дорсомедиальное ядро, на 24–28-й день — дорсальная часть заднего медиального ядра, вентральная часть заднего медиального ядра, являющаяся межучочной формацией, дифференцируется на 28 день.

Полученные результаты показали, что морфогенез в ядерных структурах (дорсомедиальное и дорсальная часть заднего медиального ядра) за-

вершается раньше, чем в межучочной формации, что является следствием их более простой структурной организации вследствие более раннего формирования в филогенезе.

У приматов онтогенетические исследования, выполненные с использованием автордиографической техники, показали, что первые постмитотические нейроны определяются в конечном мозге в районе формирования МК [51], что позволяет предполагать, что МК является структурой конечного мозга, формирование которой произошло на самых ранних этапах исторического развития позвоночных.

## ФИЛОГЕНЕЗ

Классические нейростологические исследования, выполненные на разных представителях хордовых, позволили установить, что МК формируется на самых ранних этапах филогенеза головного мозга. У миноги МК — небольшая, нечетко дифференцированная клеточная масса, ограниченная примордиальной пириформной корой. У рыб и амфибий МК может быть подразделен на три ядра; у млекопитающих есть уже две большие ядерные группы: филогенетическая старая — кортикаломедиальная и филогенетически новая — базолатеральная; у приматов и человека последняя достигает наибольшего развития [50, 80], что обусловлено прогрессивным развитием неокортекса [83].

На современном этапе сведения по филогенезу МК и его МЕ уточнены с помощью генетических технологий, которые позволяют получать достоверную информацию о гомологии изучаемых структур мозга различных представителей позвоночных.

Анализ экспрессии генов/транскрипционных факторов *Lhx2*, *Lhx9*, *Pax6*, *Islet 1*, *NKx2*, *Lhx6* и *Lhx5* в отделах переднего мозга в эмбриогенезе у млекопитающих, рептилий и птиц, с особым акцентом на МК, позволил [56] выявить у всех исследованных видов множественность прогениторных секторов, включающих (по меньшей мере): два паллиальных, три субпаллиальных и один гипоталамический домен. При этом также предполагается, что некоторые структуры МК могут происходить из таламического возвышения [75, 22]. Множественность прогениторных доменов объясняет, по мнению авторов статьи, сложность структурной организации МК, косвенно подтверждая положения концепции о субстрате МК как ядерно-палеокортикальном компоненте мозга [9].

С помощью иммуногистохимических маркеров (ГАМК, NO-синтазы) выявленных совместно с транскрипционными факторами *Nkx2.1* и *Islet-1* и дополненными изучением связей [60] показали гомологию ядер МК (медиального, центрального и латерального) у бесхвостых и хвостатых амфи-

бий. Основными местами генерации нейронов при их формировании является вентральный паллиум и субпаллиум, медиальный ганглиозный бугор, передняя педункулярная область и, возможно, преоптическая область [40]. При этом необходимо особо отметить, что МЕ у амфибий (т.е. на ранних сроках исторического развития позвоночных) формируется на разных стадиях онтогенеза с участием различных гистогенетических доменов. На ранних стадиях в его “создании” принимают участие субпаллиальные структуры, а на более поздних — появляются некоторые паллиальные маркеры [59]. Участие паллиума в формировании МЕ у млекопитающих, рептилий и птиц показано при исследовании таких генов/транскрипционных факторов как *Lhx2*, *Lhx9*, *Pax6*, *Islet 1*, *NKx2*, *Lhx6* и *Lhx5* [56]. Также установлено, что поверхностная связка МЕ переднего, центрального отделов, и вентральной части заднего медиального ядра является производным вентрального паллиума.

На основании анализа сведений литературы по эволюционной морфологии мозга [70] приходит к выводу, что МК представляет собой структуру, которая постоянно присутствует в мозгу как низших, так и высших позвоночных и усложняется в процессе эволюции тетрапод (анамниот и амниот). У разных представителей позвоночных может быть выявлена гомология всех компонентов МК, волокнистых трактов и формирующихся с участием его ядер функциональных систем.

Наряду с этим выявлены и определенные различия. У млекопитающих в формировании МК участвует как вентральный, так и латеральный паллиум, в то время как у зауропсидов только вентральный, для которого характерна экспрессия *Lhx2* and *Lhx9* [56].

В то время, как формирование глутаматергических нейронов МЕ у млекопитающих, зауропсидов и амфибий происходит из вентрального паллиума, преоптический домен выявлен только у млекопитающих и зауропсидов, существование его у амфибий пока вызывает вопросы [34]. У млекопитающих выявлено, что нейроны МЕ, являющиеся производными преоптического домена являются ГАМК-ергическими и многие из них нитрергические [43]. У бесхвостых амфибий обнаружены нейроны, содержащие NO-синтазу [63], и возможно в будущем будут выявлены другие генетические маркеры.

Как у млекопитающих, в желудочковой зоне паллиума у кур, черепах и жабы *Xenopus* происходит экспрессия *Pax6*, *Emx1* и *Lhx2* [21, 56, 75].

Паллидум как прогениторный домен формирования МЕ обнаружен у всех тетрапод, он характеризуется экспрессией генов *Nkx2.1* and *Lhx6*, которые участвуют в формировании репродуктивных центров МЕ, связанных с запаховыми сигналами [31]. Однако, у птиц, представительство структур, которые являются его производ-

ными, менее выражено. Это, вероятно, связано с тем, что у птиц происходит регрессия обонятельной системы, однако, необходимы дополнительные исследования представителей зауропсидов, которые имеют развитую обонятельную систему (например, у ящериц).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

МЕ располагается в медио-базальном углу полушария конечного мозга, входит в состав филогенетически древнего кортикомедиального отдела с самых ранних этапов формирования МК и сохраняется на протяжении его эволюции в мозгу всех позвоночных, включая человека. В силу этого, происходящие перестройки в МК в процессе эволюции мозга находят отражение в его самом древнем — медиальном ядре.

Целью обзора явился анализ сведений литературы по цитоархитектонике, нейронной организации, связям и функциям, а также онтогенезу и филогенезу МЕ, проясняющий представления о перестройках, которые происходили в процессе эволюции МК.

Анализ цитоархитектоники МЕ показал, что входящие в состав различных отделов части МЕ имеют особенности структурной организации, вследствие чего, ему присуща — гетероморфность. В переднем и центральном отделах МК и в вентральной части заднего отдела МК оно имеет характер межучточной формации, а в составе заднего отдела его субъядра (дорсомедиальное и дорсальная часть заднего медиального ядра), являются типичными ядерными центрами.

Характеристика нейронной организации МЕ показывают, что в его ядерных центрах представлена редковетвистая нейронная система (нейроны которой являются древними по филогенетическому возрасту). В то время как в состав межучточных формаций, наряду с длинноаксонными редковетвистыми нейронами, входят длинноаксонные густоветвистые нейроны, появление которых в нервной системе относят в более позднему периоду в историческом развитии позвоночных.

Приведенные сведения о связях и функциях МЕ свидетельствуют о том, что оно имеет отношение к регуляции широкого круга процессов, начиная от отдельных функций до целостных поведенческих актов. Филогенетически древние части МЕ имеют двусторонние связи с преоптической и гипоталамической областями мозга через ветви конечной полоски. Нейроны центрального и переднего отделов МЕ посылают свои аксоны в вентральный амигдало-фугальный тракт (ВАФ). Многочисленные компоненты ВАФ присоединяются далее к передней медиальной связке мозга, которая является каналом, через который МЕ, и в целом МК, оказывают влияние не только на ме-

диобазальный гипоталамус, но и другие структуры мозга.

Данные по онтогенезу МЕ у млекопитающих свидетельствуют о том, что в его формировании участвует как паллиум, так и субпаллиум, а также некоторые экстрателенцефалические домены, следствием чего это ядро является гистогенетически сложной структурой взрослого мозга с чрезвычайно интенсивными морфогенетическими и миграционными процессами во время развития у всех тетрапод.

Филогенетические исследования, выполненные на основании анализа экспрессии генов/транскрипционных факторов *Lhx2*, *Lhx9*, *Pax6*, *Islet 1*, *NKx2*, *Lhx6* и *Lhx5* в отделах переднего мозга в эмбриогенезе у млекопитающих, рептилий и птиц, с особым акцентом на МК, позволили выявить у всех исследованных видов множественность прогениторных секторов, включающих, по меньшей мере, два паллиальных, три субпаллиальных и один гипоталамический домен. При этом необходимо особо отметить, что МЕ у амфибий (т.е. на ранних сроках исторического развития позвоночных) формируется на разных стадиях онтогенеза с участием различных гистогенетических доменов. На ранних стадиях в его формировании принимают участие субпаллиальные структуры, а на более поздних — выявляются некоторые паллиальные маркеры.

Анализ приведенных данных свидетельствует о том, что формирование МК в процессе эволюции мозга происходило с его окципитального полюса при участии ряда гистогенетических доменов субпаллиальной, паллиальной и экстрателенцефалической локализации. Множественность гистогенетических доменов, участвующих в формировании МК, объясняет сложность его структурно-функциональной организации, подтверждая положения концепции о его субстрате как ядерно-палеокортикальном компоненте мозга [1, 9].

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акмаев И.Г., Калимуллина Л.Б. Миндалевидный комплекс мозга: функциональная морфология и нейроэндокринология. М.: Наука. 1993. 272 с.
2. Ахмадеев А.В. Асимметрия миндалевидного комплекса и риск развития наркомании // Современные наукоемкие технологии. 2009. № 2. С. 20–24.
3. Ахмадеев А.В. Исследование роли молекулярно-генетических факторов в формировании наркотической зависимости // Фундаментальные исследования. 2009. № 2. С. 47–50.
4. Ахмадеев А.В. Организующее влияние андрогена на нейроны заднего медиального ядра миндалевидного комплекса мозга крысы // Онтогенез. 2008. Т. 39. № 5. С. 374–378.
5. Ахмадеев А.В. Цитохимические характеристики нейронов заднего отдела миндалевидного тела мозга // Морфология. 2004. Т. 125. № 3. С. 98–99.
6. Ахмадеев А.В., Калимуллина Л.Б. Неонатальная андрогенизация самок крыс в периоде половой дифференциации мозга изменяет нейронную организацию миндалевидного комплекса мозга // Онтогенез. 2005. Т. 36. № 1. С. 64–67.
7. Ахмадеев А.В., Калимуллина Л.Б. Палеоамигдала: морфогенез ядерных, палеокортикальных и межточных формаций в постнатальном периоде развития крысы // Онтогенез. 2015. Т. 46. № 1. С. 31–37.
8. Ахмадеев А.В., Калимуллина Л.Б. Показатели модулирующего влияния половых стероидов на ультраструктурные характеристики нейронов дорсомедиального ядра миндалевидного комплекса мозга // Цитология. 2006. Т. 48. № 12. С. 971–979.
9. Ахмадеев А.В., Калимуллина Л.Б. Что такое миндалевидный комплекс мозга? // Успехи физиологических наук. 2017. Т. 48. № 3. С. 56–71.
10. Ахмадеев А.В., Калимуллина Л.Б., Нагаева Д.В., Каюмов Ф.А. Структурно-функциональная организация зон полового диморфизма миндалевидного комплекса мозга в норме и при аллоксановом диабете // Морфология. 1998. Т. 113. № 1. С. 68–72.
11. Заварзин А.А. Труды по теории параллелизма и эволюционной динамике тканей. Л.: Наука, 1986. 165 с.
12. Калимуллина Л.Б., Ахмадеев А.В., Нагаева Д.В. Электронномикроскопическая характеристика дорсомедиального ядра миндалевидного тела мозга // Морфология. 1999. Т. 115. № 3. С. 32–37.
13. Карамян А.И. Эволюция конечного мозга позвоночных. Л.: Наука, 1976. 256 с.
14. Леонтович Т.А. Нейронная организация подкорковых образований переднего мозга. М.: Медицина, 1978. 384 с.
15. Либерзон Г.Я. К онтогенезу миндалевидного комплекса мозга // Арх. анат. 1937. Т. 17. № 2–3. С. 290–308.
16. Подгорная О.И. Теоретические и математические аспекты морфогенеза. М.: Наука, 1987. С. 106–116.
17. Савельев С.В. Формообразование мозга позвоночных. М.: Наука, 1993. 186 с.
18. Сосунов А.А., Чельшев Ю.А., Мак-Кханн Г.Ю. Нейрогенез в головном мозгу зрелых млекопитающих // Онтогенез. 2002. Т. 33. № 6. С. 405–420.
19. Филимонов И.Н. Избранные труды. М.: Медицина, 1974. 340 с.
20. Чепурнов С.А., Чепурнова Н.Е. Миндалевидный комплекс мозга. М.: Изд-во МГУ, 1981. 298 с.
21. Abellán A., Medina L. Subdivisions and derivatives of the chicken subpallium based on expression of LIM and other regulatory genes and markers of neuron subpopulations during development // J. Comp. Neurol. 2009. V. 515. P. 465–501.
22. Abellan A., Vernier B., Retaux S., Medina L. Similarities and differences in the forebrain expression of Lhx1 and Lhx5 between chicken and mouse: insights for understanding telencephalic development and evolution // J. Comp. Neurol. 2010. V. 518. P. 3512–3528. doi 10.1002/cne.22410

23. *Adekunbi D.A., Li X.F., Lass G. et al.* Kisspeptin neurons in the posterodorsal medial amygdala modulate sexual partner preference and anxiety in male mice // *J. Neuroendocrinol.* 2018. doi 10.1111/jne.12572
24. *Arakawa H., Arakawa K., Deak T.* Oxytocin and vasopressin in the medial amygdala differentially modulate approach and avoidance behavior toward illness-related social odor // *Neuroscience.* 2010. V. 171. P. 1141–1151.
25. *Bayer S.A.* Quantitative H-thymidine radiographic analysis of neurogenesis in the rat amygdala // *J. Comp. Neurol.* 1980. V. 194. № 4. P. 845–875.
26. *Bian X.* Physiological and morphological characterization of GABAergic neurons in the medial amygdala // *Brain Res.* 2013. V. 6. № 1509. P. 8–19. doi 10.1016/j.brainres.2013.03.012
27. *Bian X., Yanagawa Y., Chen W.R., Luo M.* Cortical-like functional organization of the pheromone-processing circuits in the medial amygdala // *J. Neurophysiol.* 2008. V. 99. № 1. P. 77–86.
28. *Bupesh M., Legaz I., Abellán A., Medina L.* Multiple telencephalic and extratelencephalic embryonic domains contribute neurons to the medial extended amygdala // *J. Comp. Neurol.* 2010. doi 10.1002/cne.22581
29. *Bupesh M., Legaz I., Abellán A., Medina L.* Multiple telencephalic and extratelencephalic embryonic domains contribute neurons to the medial extended amygdala // *J. Comp. Neurol.* 2011. V. 519. Bd. 8. P. 1505–1525.
30. *Cádiz-Moretti B., Abellan-Alvaro M., Pardo-Vellver C. et al.* Afferent and Efferent Connection of Cortex-Amygdala Transition Zone // *Front. Neuroanat.* 2016. V. 23. org/doi/10.3389/fnana.2016.00125
31. *Choi G.B., Dong H.W., Murphy A.J. et al.* Lhx6 delineates a pathway mediating innate reproductive behaviors from the amygdala to the hypothalamus // *Neuron.* 2005. V. 46. P. 647–660.
32. *Cronenwett W.J., Csernansky J.* Thalamic pathology in schizophrenia // *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 2010. V. 4. P. 509–528. doi 10.1007/7854\_2010\_55
33. *Dall'Oglio A., Xavier L.L., Hilbig A. et al.* Cellular components of the human medial amygdaloid nucleus // *J. Comp. Neurol.* 2013. V. 521. № 3. P. 589–611. doi 10.1002/cne.23192
34. *Domínguez L., Gonzalez A., Moreno N.* Sonic hedgehog expression during *Xenopus laevis* forebrain development // *Brain Res.* 2010. V. 1347. P. 19–32.
35. *Dominguez J., Hull E.* Stimulation of the medial amygdala enhances medial preoptic dopamine release: implications for male rat sexual behavior // *Brain Res.* 2001. V. 917. № 2. P. 225–229.
36. *Dong H.W., Swanson L.W.* Projections from bed nuclei of the stria terminalis, anteromedial area: cerebral hemisphere integration of neuroendocrine, autonomic, and behavioral aspects of energy balance // *J. Comp. Neurol.* 2006. V. 494. P. 142–178.
37. *Fortaleza E.A., Ferreira-Junior N.C., Lagatta D.C. et al.* The medial amygdaloid nucleus modulates the baroreflex activity in conscious rats // *Auton. Neurosci.* 2015. V. 193. P. 44–50. doi 10.1016/j.autneu.2015.07.003
38. *Fowler C., Freeman M., Wang Z.* Newly proliferated cells in the adult male amygdala are affected by gonadal steroid hormones // *J. Neurobiol.* 2003. V. 57. P. 257–269.
39. *Gabor C.S., Phan A., Clipperton-Allen A.E. et al.* Interplay of oxytocin, vasopressin, and sex hormones in the regulation of social recognition // *Behav. Neurosci.* 2012. V. 126. P. 97–109.
40. *García-López M., Abellán A., Legaz I. et al.* Histogenetic compartments of the mouse centromedial and extended amygdala based on gene expression patterns during development // *J. Comp. Neurol.* 2008. V. 506. Bd. 1. P. 46–74.
41. *Guirado S., Rial M.A., Davila J.C.* Distinct immunohistochemically defined areas in the medial amygdala in the developing and adult mouse // *Brain Res. Bull.* 2008. V. 75. № 2–4. P. 214–217. doi 10.1016/j.brainresbull.2007.10.016
42. *Haller J.* The role of central and medial amygdala in normal and abnormal aggression: A review of classical approaches // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2018. V. 85. P. 34–43. doi 10.1016/j.neubiorev.2017.09.017
43. *Hirata T., Li P., Lanuza G.M., Cocas L. et al.* Identification of distinct telencephalic progenitor pools for neuronal diversity in the amygdala // *Nat. Neurosci.* 2009. V. 12. P. 141–149.
44. *Hu M.H., Bashir 'ByZ., Li X.F., Orne K.T.* Posterodorsal Medial Amygdala Mediates Tail-Pinch Induced Food Intake in Female Rats // *J. Neuroendocrinol.* 2016. V. 28. № 5. doi 10.1111/jne.12390
45. *Huilgol D., Udin S., Shimogori T. et al.* Dual origins of the mammalian accessory olfactory bulb revealed by an evolutionarily conserved migratory stream // *Nat. Neurosci.* 2013. V. 16. P. 157–165. doi 10.1038/nn.3297
46. *Ikemoto S.* Dopamine reward circuitry: two projection systems from the ventral midbrain to the nucleus accumbens – olfactory tubercle complex // *Brain Res. Rev.* 2007. V. 56. P. 27–78.
47. *Jackson K.L., Palma-Rigo K., Nguyen-Huu T.P. et al.* Major contribution of the medial amygdala to hypertension in BPN/2J genetically hypertensive mice // *Hypertension.* 2014. V. 63. № 4. P. 811–818.
48. *Jehikawa M.* Plasticity of intra-amygdaloid connections following the denervation of fiber from accessory olfactory bulb to medial amygdaloid nucleus in adult rat: Immunohistochemical study of anterogradely transported lectin (*Phaseolus vulgaris* leucoagglutinin) // *Brain Res.* 1988. V. 451. № 1/2. P. 248–254.
49. *Kang N., Baum M.J., Cherry J.A.* A direct main olfactory bulb projection to the 'vomeronasal' amygdala in female mice selectively responds to volatile pheromones from males // *Eur. J. Neurosci.* 2009. V. 29. № 3. P. 6246–6234.
50. *Koikegami H.* Amygdala and other related limbic structures. I. Anatomical researches with some neurophysiological observations // *Acta Med. Biol.* 1963. V. 10. № 1. P. 161–277.
51. *Kordower J.H., Piecinski P., Rakic P.* Neurogenesis of the amygdaloid nuclear complex in the Rhesus monkey // *Dev Brain Res.* 1992. V. 68. P. 9–15.
52. *Maras P.M., Petrulis A.* Anatomical connections between the anterior and posterodorsal sub-regions of the medial amygdala: integration of odor and hormone signals // *Neuroscience.* 2010. V. 170. P. 610–622.
53. *Martinez-Garcia F., Martinez-Marcos A., Lanuza E.* The pallial amygdala of amniote vertebrates: evolution

- of the concept, evolution of the structure // *Brain Res. Bull.* 2002. V. 57. P. 463–469. doi 10.1016/S0361-9230(01)00665-7
54. *Martínez-Ricós J., Agustín-Pavón C., Lanuza E., Martínez-García F.* Intraspecific communication through chemical signals in female mice: reinforcing properties of involatile male sexual pheromones // *Chem. Senses.* 2007. V. 32. P. 139–148.
  55. *Martínez-Ricós J., Agustín-Pavón C., Lanuza E., Martínez-García F.* Role of the vomeronasal system in intersexual attraction in female mice // *Neuroscience.* 2008. V. 153. P. 383–395.
  56. *Medina L., Bupesh M., Abellan A.* Contribution of genoarchitecture to understanding forebrain evolution and development, with particular emphasis on the amygdala // *Brain Behav. Evol.* 2011. V. 78. P. 216–236. doi 10.1159/000330056
  57. *Mizukami S., Nishizuka M., Arai Y.* Sexual difference in nuclear volume and its ontogeny in the rat amygdala // 1983. *Exp. Neurol.* V. 79. № 2. P. 569–579.
  58. *Mohamadi Y., Jameie S.B., Akbari M. et al.* Hyperglycemia decreased medial amygdala projections to medial preoptic area in experimental model of Diabetes Mellitus // *Acta Med. Iran.* 2015. V. 53. № 1. P. 1–7.
  59. *Moreno N., Gonzalez A.* Development of the vomeronasal amygdala in anuran amphibians: hodological, neurochemical, and gene expression characterization // *J. Comp. Neurol.* 2007a. V. 503. P. 815–831. doi 10.1002/cne.21422
  60. *Moreno N., Gonzalez A.* Evolution of the amygdaloid complex in vertebrates, with special reference to the amnio-amniotic transition // *J. Anat.* 2007b. V. 211. P. 151–163. doi 10.1111/j.1469-7580.2007.00780.x
  61. *Moreno N., Gonzalez A.* Localization and connectivity of the lateral amygdala in anuran amphibians // *J. Comp. Neurol.* 2004. V. 479. P. 130–148. doi 10.1002/cne.20298
  62. *Moreno N., Morona R., López J.M., González A.* Subdivisions of the turtle *Pseudemys scripta* subpallium based on the expression of regulatory genes and neuronal markers // *J. Comp. Neurol.* 2010. V. 518. P. 4877–4902.
  63. *Muñoz M., Muñoz A., Marín O. et al.* Topographical distribution of NADPH-diaphorase activity in the central nervous system of the frog, *Rana perezi*. // *J. Comp. Neurol.* 1996. V. 367. P. 54–69.
  64. *Nabekura J., Yutaka O., Taketsugu M. et al.* Mechanism of the rapid effect of 17-beta-estradiol on medial amygdala neurons // *Science.* 1986. V. 233. № 4760. P. 226–228.
  65. *Nagalski A., Puelles L., Dabrowski M. et al.* Molecular anatomy of the thalamic complex and the underlying transcription factors // *Brain Struct. Funct.* 2016. V. 221. № 5. P. 2493–2510. doi 10.1007/s00429-015-1052-5
  66. *Neckel H., Quagliotto E., Casali K.R. et al.* Glutamate and GABA in the medial amygdala induced selective central sympathetic/parasympathetic cardiovascular responses // *Can J. Physiol Pharmacol.* 2012. V. 90. № 5. P. 525–536. doi 10.1139/y2012-024
  67. *Nishizuka M., Arai Y.* Regional difference in sexually dimorphic synaptic organization of the medial amygdala // *Exp. Brain Res.* 1983. V. 49. № 3. P. 462–465.
  68. *Olmos J. de.* The amygdaloid projection field in the rat as studied with the cupric-silver method // *Neurobiology of the Amygdala / N.-Y.: Willey Press, 1972. 375 p.*
  69. *Ottersen O.P.* Connections of the amygdala of the rat. 4. Corticoamygdaloid and intraamygdaloid connections as studied with axonal transport of horseradish peroxidase // *J. Comp. Neurol.* 1982. V. 205. № 1. P. 30–48.
  70. *Pabba M.* Evolutionary development of the amygdaloid complex // *Front. Neuroanat.* 2013. org/doi 10.3389/fnana.2013.00027
  71. *Pardo-Bellver C., Cadiz-Moretti B., Novejarque A. et al.* Differential efferent projections of the anterior, posteroventral, and posterodorsal subdivisions of the medial amygdala in mice // *Front. Neuroanat* 2012. V. 6. P. 33. ECollection 2012. doi 10.3389/fnana.2012.00033
  72. *Parnaudeau S., O'Neill P.K., Bolkan S.S. et al.* Inhibition of mediodorsal thalamus disrupts thalamofrontal connectivity and cognition // *Neuron.* 2013. V. 77. № 6. P. 1151–1162. doi 10.1016/j.neuron.2013.01.038
  73. *Petrulis A.* Chemosignals, hormones and mammalian reproduction // *Horm. Behav.* 2013. V. 63. № 5. P. 723–41. doi 10.1016/j.yhbeh.2013.03.011
  74. *Pro-Sistiaga P., Mohedano-Moriano F., Ubeda-Banon I. et al.* Convergence of olfactory and vomeronasal projections in the rat basal telencephalon // *J. Comp. Neurol.* 2007. V. 504. № 4. P. 346–362.
  75. *Puelles L., Kuwana E., Puelles E. et al.* Pallial and subpallial derivatives in the embryonic chick and mouse telencephalon, traced by the expression of the genes *Dlx-2*, *Emx-1*, *Nkx-2.1*, *Pax-6*, and *Tbr-1* // *J. Comp. Neurol.* 2000. V. 424. P. 409–438.
  76. *Puelles L., Kuwana E., Puelles E., Rubenstein J.L.* Comparison of the mammalian and avian telencephalon from the perspective of gene expression data // *Eur. J. Morphol.* 1999. V. 37. № 2–3. P. 139–50.
  77. *Quagliotto E., Casali K.R., Dal Lago P., Rasia-Filho A.A.* Neuropeptides in the posterodorsal medial amygdala modulate central cardiovascular reflex responses in awake male rats // *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2015. V. 48. № 2. P. 128–39. doi 10.1590/1414-431X20144095
  78. *Relkin R.* Absence of alteration in pubertal onset in male rats following amygdaloid lesioning // *Endocrinology.* 1971. V. 88. № 5. P. 1272–1274.
  79. *Remedios R., Huilgol D., Saha B. et al.* A stream of cells migrating from the caudal telencephalon reveals a link between the amygdala and neocortex // *Nat. Neurosci.* 2007. V. 10. P. 1141–1150. doi 10.1038/nn1955
  80. *Richardson J.S.* The amygdala: Historical and functional analysis // *Acta Neurobiol. Exp.* 1973. V. 33. № 5. P. 623–648.
  81. *Sah P., Faber E.S., Lopez De Armentia M., Power J.* The amygdaloid complex: anatomy and physiology // *Physiol. Rev.* 2003. V. 83. P. 803–834.
  82. *Shiflett M.W., Balleine B.W.* At the limbic-motor interface: disconnection of basolateral amygdala from nucleus accumbens core and shell reveals dissociable components of incentive motivation // *Eur. J. Neurosci.* 2010. V. 32. P. 1735–1743.
  83. *Stephan A., Frahim B., Bari G.* Composition of brain structure volumes in insectivore and primates // *Hirnforsch.* 1987. V. 28. № 5. P. 571–584.

84. *Stuber G.D., Sparta D.R., Stamatakis A.M. et al.* Excitatory transmission from the amygdala to nucleus accumbens facilitates reward seeking // *Nature*. 2011. V. 475. P. 7–38.
85. *Ubeda-Bañon I., Novejarque A., Mohedano-Moriano A. et al.* Vomeronasal inputs to the rodent ventral striatum // *Brain Res. Bull.* 2008. V. 75. P. 467–473.
86. *Unger E.K., Burke K.J.Jr., Yang C.F. et al.* Medial amygdalar aromatase neurons regulate aggression in both sexes // *Cell Rep.* 2015. V. 10. № 4. P. 453–62. doi 10.1016/j.celrep.2014.12.040
87. *Usunoff K.G., Schmitt O., Itzev D.E. et al.* Efferent projections of the anterior and posterodorsal regions of the medial nucleus of the amygdala in the mouse // *Cells Tissues Organs.* 2009. V. 190. № 5. P. 256–285. doi 10.1159/000209233
88. *Velasco M.E., Taleisnik S.* Effect of the interruption of amygdaloid and hippocampal afferents to the medial hypothalamus on gonadotropin release // *J. Endocrinol.* 1971. V. 51. № 1. P. 41–55.
89. *Vertes R.P., Hoover W.B.* Projections of the paraventricular and paratenial nuclei of the dorsal midline thalamus in the rat // *J. Comp. Neurol.* 2008. V. 508. P. 212–237.
90. *Wang W., Lufkin T.* The murine Otp homeobox gene plays an essential role in the specification of neuronal cell lineages in the developing hypothalamus // *Dev. Biol.* 2000. V. 227. P. 432–449.
91. *Yachnis A., Porer S., Love A.* Bcl-2 immunoreactive cells with immature neonatal phenotype Exist in Non-epileptic adult Human Brain // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2000. V. 59. P. 113–119.
92. *Zancan M., Dall'Oglio A., Quagliotto E., Rasia-Filho A.A.* Castration alters the number and structure of dendritic spines in the male posterodorsal medial amygdala // *Eur. J. Neurosci.* 2017. V. 45. № 4. P. 572–580. doi 10.1111/ejn.13460
93. *Zancan M., Dall'Oglio A., Sarzenski T.M. et al.* Glial and axonal perikaryal coverage and somatic spines in the posterodorsal medial amygdala of male and cycling female rats // *J. Comp. Neurol.* 2015. V. 523. № 14. P. 2127–37. doi 10.1002/cne.23782

## Evolutionary Aspects of Structural-Functional Organization of the Amygdaloid Complex of the Brain

A. V. Akhmadeev<sup>a</sup>, N. F. Leushkina<sup>a</sup>, G. F. Gabidullina<sup>a</sup>, L. B. Kalimullina<sup>a</sup>, \*

<sup>a</sup>*Bashkir State University, 450076, Ufa, Russia*

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

Received December 03, 2018

The review systematizes literature on the evolutionary morphology and physiology of the amygdaloid complex (AC) by the example of its medial nucleus, which has been part of its phylogenetically ancient cortico-medial department from the earliest stages of AC formation and persists throughout its evolution in the brain of all vertebrates, including humans. The literature characterizing cytoarchitectonics, neural organization, systems of intra- and extra-amygdala connections, basic functions and mechanisms of its formation in the process of individual and historical development are presented. The analysis of the data suggests that the formation of AC in the process of brain evolution occurred from its occipital pole with the participation of a number of histogenetic domains of subpallial, pallial and extrateleencephalon localization. The multiplicity of histogenetic domains involved in the formation of AC, explains the complexity of its structural and functional organization, confirming the concept of its substrate as a nuclear-paleocortical component of the brain.

**Keywords:** amygdaloid complex of the brain, evolutionary morphology, evolutionary physiology, phylogenesis, ontogenesis