

УДК 576.37–612.826

МИНДАЛЕВИДНЫЙ КОМПЛЕКС КАК НЕЙРОЭНДОКРИННЫЙ РЕПРОДУКТИВНЫЙ ЦЕНТР МОЗГА: ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ КАК ОСНОВА ДЛЯ РАЗВИТИЯ ПРИКЛАДНЫХ РАЗРАБОТОК И НОВЫХ ИННОВАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Ахмадеев А.В., Калимуллина Л.Б.

ФГБОУ ВПО «Башкирский государственный университет Минобрнауки РФ», Уфа,
e-mail: mpha@ufanet.ru

В обзоре впервые с позиций целостного подхода к анализу структурно-функциональной организации миндалевидного комплекса мозга (МК) систематизированы имеющиеся в современной литературе сведения и собственные данные авторов статьи, которые характеризуют его как нейроэндокринный надгипоталамический репродуктивный центр. Вовлечение МК в состав функциональных систем мозга, детерминирующих репродуктивные функции, предопределено его участием в процессах половой дифференциации мозга. Большую роль в осуществлении репродуктивных функций играют обонятельные стимулы, которые достигают МК через прямые связи, и далее переключаются на центры преоптико-гипоталамической области, контролирующей секрецию гонадотропинов и ползависимое поведение. Сведения о локализации репродуктивных центров МК, их связях и функциональном значении свидетельствуют о наличии определенной иерархии, предопределенной эволюционными перестройками МК. Наличие прямых связей МК с обонятельным рецептором обеспечивают его доступность при интраназальном введении лекарственных препаратов, направленность действия которых может быть различной в зависимости от психоневрологической патологии. Это определяет перспективу для развития прикладных медико-биологических исследований.

Ключевые слова: миндалевидный комплекс мозга, половая дифференциация мозга, половое поведение, половые стероиды, рецепторы половых стероидов

THE AMYGDALA AS THE REPRODUCTIVE NEUROENDOCRINE CENTRE OF THE BRAIN: THE FUNDAMENTAL PATTERNS OF STRUCTURAL-FUNCTIONAL ORGANIZATION AS THE BASIS FOR THE DEVELOPMENT OF APPLIED RESEARCH AND NEW INNOVATIVE TECHNOLOGIES

Akhmadeev A.V., Kalimullina L.B.

Bashkir State University, Ufa, e-mail: mpha@ufanet.ru

In the review for the first time from the position of a holistic approach to the analysis of structural-functional organization of the amygdaloid complex of the brain (Am) systematized the available in the modern literature information and own data of the authors, which characterize it as neuroendocrine extrahypothalamic reproductive centre. The involvement of Am in the functional systems of the brain, that determine reproductive function, predetermined his participation in the processes of sexual differentiation of the brain. Major role in the implementation of reproductive functions played by olfactory stimuli, that reach the Am via direct communication, and then switches to the centers of preoptic-hypothalamic region, that controls the secretion of gonadotropins and sex-dependent behavior. Information about the localization of the reproductive centers of Am, their relationships and functional significance indicates the presence of a determined hierarchy, which a predefined by evolutionary reconstructions of the Am. The presence of direct connections between the Am and the olfactory receptor provide its accessibility on intranasal routes of implementation of drugs, the direction of which can be different depending on psychoneurological pathology. It determines the perspective for development of applied biomedical research.

Keywords: Amygdala, sexual differentiation of the brain, sexual behavior, sex steroids, receptors of sex steroids

Прогресс знаний о структурно-функциональной организации миндалевидного комплекса мозга (МК), являющегося надгипоталамическим нейроэндокринным центром, несмотря на многочисленные исследования и интерес к нему (о чем свидетельствует количество источников превышающее тридцать две тысячи в базе данных Pubmed при поиске на слово Amygdala) происходит крайне медленно и непродуктивно. Главной причиной этого является отсутствие общепризнанной концепции на его субстрат, и, как следствие этого, правильной методологии его исследований, ба-

зирующейся на понимании необходимости реализации целостного подхода к анализу его морфологических и физиологических характеристик.

Ответ на вопрос «Что такое миндалевидный комплекс мозга?», который поднимался в литературе [12, 170], записан природой в закономерностях эволюционных преобразований нервной системы, которые указывают на наличие двух основных удачно отобранных ею конструктивных решений в форме ядерных и экранных центров нервной системы [11]. Неизменно присутствующие в различных отделах мозга, характери-

зующиеся разной степенью совершенства, они впервые интегрируются в единую систему на территории МК. Именно это событие предопределяет отправной пункт в формировании совершенных конструкций головного мозга в виде корковых формаций.

Благодаря появлению корковых формаций (совершенствование которых происходит в ряду палеокортекс – архикортекс – неокортекс) мозг обретает способность к аналитико-синтетической интегративной энергоёмкой деятельности, которая осуществляется в тесном единстве с подкорковыми, ядерными центрами. Тесная топографическая и функциональная связь, существующая на территории МК, ядерных центров и формаций палеокортекса предопределена эволюционно, поэтому это образование мозга должно рассматриваться как ядерно-палеокортикальный компонент мозга [2]. Такой подход способен привести к реализации системного анализа особенностей его структурной организации как нейроэндокринного центра и раскрыть не до конца познанные и на сегодняшний день функциональные свойства.

МК вовлечён в центральные механизмы регуляции широкого круга физиологических процессов, начиная от деятельности отдельных органов и систем до целостных поведенческих актов, определяющих адаптацию организмов, их половое, пищевое и агрессивное-оборонительное поведение [2, 24, 17]. Многообразие функций МК есть следствие длительной истории его становления, т.к. появляясь на самых ранних стадиях развития мозга хордовых, т.е. у круглоротых, он становится участником широкомаштабных перестроек мозга, происходящих в процессе его эволюции. Формирование МК проходит параллельно с процессами кортикализации головного мозга позвоночных и происходит поэтапно. Основные этапы исторического становления МК связаны с появлением интегративных центров высшего порядка, к которым относятся древняя, старая и новая кора [14]. Это обосновывает правомерность выделения в составе МК древней амигдалы (палеоамигдалы), старой амигдалы (архиамигдалы) и новой амигдалы (неоамигдалы) [2, 5, 8, 13].

Эволюционный подход в исследованиях структурно-функциональной организации мозга, выявляя ее фундаментальные закономерности и этапы становления в историческом развитии, позволяет понять патогенетические механизмы неврологических заболеваний. Происходящее в условиях патологии нарушение сложившейся в эволюции мозга иерархии функциональных систем, как правило, затрагивает филоге-

нетически более поздние, а потому, более сложные по конструктивным решениям его аппараты. В этих условиях клиническая симптоматика может отражать функциональную настройку базисных механизмов, являясь «отголоском эволюционного процесса, с возвращением к тем функциональным отношениям, которые характерны для более ранних периодов развития» [19].

Целью обзора является систематизация сведений литературы, характеризующих МК как нейроэндокринный репродуктивный центр мозга.

Поскольку мозг крысы является наиболее удобным, и, поэтому широко используемым объектом, при проведении нейроэндокринологических исследований МК, в данном обзоре основное внимание будет уделено МК крысы, с привлечением данных по другим видам грызунов. МК имеет значительную росто-каудальную протяженность, длина передне-задней оси достигает 4–5 мм, поэтому в его составе выделяют передний, центральный и задний отделы. Дифференциация отделов на ядра и палеокортикальные формации представлена на удобной для использования даже при отсутствии глубоких знаний по его структурной организации схеме в работе [91], доступной для свободного использования.

Краткие сведения об эволюции и структурной организации МК

Формирование МК внутри обонятельного мозга как центра, деятельность которого связана с хеморецепцией, предопределяет его включение центральные механизмы организации стратегически важных форм поведения, обеспечивающих воспроизведение и самосохранение организмов, а именно, репродуктивных, пищевых и агрессивное-оборонительных реакций. В реализации всех этих реакций ведущую роль играет древняя часть МК – палеоамигдала, субстрат которой подробно освещен в ряде работ [5, 8]. Палеоамигдала представляет собой комплекс структур заднего отдела кортикомедиальной группировки МК и включает в себя дорсомедиальное, заднее медиальное и заднее кортикальное ядра. Старая часть МК – архиамигдала представлена структурами переднего отдела кортикомедиальной группировки структур МК, наиболее изученным среди которых является переднее кортикальное ядро [13]. Архиамигдала совместно с палеоамигдалой принимает участие в обработке поступающей в МК обонятельной информации и оказывает модулирующее влияние на центры регуляции секреции гонадотропинов гипоталамуса. Филогенетически новая часть МК (неоамигдала) входит

в состав функциональных систем, определяющих высшую нервную деятельность – личностные характеристики человека, его эмоции, уровень когнитивных процессов и, в целом, адаптивное поведение [23, 24, 174].

МК появляется на ранних стадиях развития мозга хордовых (у круглоротых), располагаясь латеро-вентрально по отношению к заднему рогу бокового желудочка и вентрально к стриатуму [14]. Основным источником его афферентации являются обонятельные луковицы. Поэтому первоначально МК формируется как обонятельный центр, связанный с палеоольфакторным органом (Якобсонов орган) через добавочную обонятельную луковицу (у круглоротых и рыб), к которому затем присоединяется неоольфакторный орган (наземные позвоночные), являющийся производным основной обонятельной луковицы [10]. В последующем МК, сохраняя тесные связи с обонятельным рецептором, становится полисенсорной структурой, которая способна обрабатывать информацию, поступающую как с экстра – , так и интравентрикулярных рецепторов [17].

Общепризнано, что в составе МК есть две группировки структур, различающихся по филогенетическому возрасту: кортикомедиальная (формирующаяся на ранних этапах эволюции головного мозга) и базолатеральная (филогенетически новая), которые описаны Johnston [88]. В состав кортикомедиальной группировки входят передняя амигдаларная область, ядро латерального обонятельного тракта, ядро добавочной обонятельной луковицы, амигдаларная порция ядра лоба конечной полоски, кортикальное ядро, центральное ядро, базомедиальное ядро, медиальное ядро. Структуры базолатеральной группировки представлены латеральными, базолатеральными, эндопириформными ядрами, вставочными массами, периамигдаларной и пириформной корой. Локализация различных частей указанных структур кортикомедиальной и базолатеральной группировки в различных отделах МК представлена в работе [91].

Связи различных по филогенетическому возрасту частей МК (палео- и неоамигдалы) с гипоталамической областью мозга отличаются у низших (круглоротые, рыбы, обитающих в водной среде) и высших позвоночных. Известно, что у низших позвоночных еще не сформирован медиобазальный гипоталамус, поэтому палеоамигдала реализует свое влияние только на преопитическую область через систему конечной полоски. У наземных организмов в связи с переходом на внутреннее оплодотворение и изменением, вследствие этого роли половых партнеров, кроме системы регуля-

ции секреции гонадотропинов формируются центры полового поведения, модуляция функций которых осуществляется неоамигдалой по системе вентрального амигдалофугального пути [2].

Поскольку формирование МК на ранних этапах эволюции мозга связано с обонянием, для понимания механизмов его вовлечения в регуляцию репродуктивных процессов необходим анализ его связей с обонятельными луковицами.

Специфические (вомероназальные) и неспецифические обонятельные центры МК

Ведущую роль в реализации функций МК играют специфические обонятельные стимулы – феромоны, которые улавливаются чувствительными нейронами вомероназального органа (якобсонов орган) и обонятельной плакиды с последующим проведением поступившей информации к добавочной (ДОЛ) и основной обонятельным луковицам (ООЛ) [39, 93, 126, 157]. Уместно при этом отметить, что нейроны, синтезирующие гонадотропин-рилизинг фактор (GnRH-нейроны) в процессе эмбрионального развития мигрируют в мозг из области обонятельной выстилки [64].

Известно, что половые феромоны (эпагоны) у млекопитающих обладают широким спектром влияния на репродуктивные процессы. Они играют роль половых аттрактантов, определяя коммуникацию особей противоположного пола, оказывают стимулирующее влияние на развитие половых желез, принимают участие в регуляции их инкреторной деятельности [69, 92]. Примечательно, что по своей химической природе феромоны являются производными половых гормонов [25].

Вомероназальный орган и добавочная обонятельная система присутствуют у большинства наземных позвоночных, за исключением птиц и высших приматов [112]. Рецепторные нейроны вомероназального органа лишены ресничек, поступающие к ним летучие и нелетучие феромоны из воздуха проникают путем диффузии, принося информацию о половой принадлежности особи, ее репродуктивном и доминантном статусе. Формирование ДОЛ происходит у мышей между первым и пятым днем после рождения, когда определяются слои и характерные для нее типы нейронов [155]. Показано, что структурная организация ДОЛ обладает половым диморфизмом [162, 177]. Аксоны ДОЛ направляются к центрам мозга, имеющим отношение к репродуктивным процессам и социальному поведению. Показано, что в функционировании ДОЛ,

большую роль играют рецепторы половых стероидов [138].

Рецепторные нейроны обонятельной плакаты снабжены ресничками, которые участвуют в проведении обонятельных сигналов внутрь клеток. Они передают информацию к ООЛ, от которой она распространяется на более широкие области мозга, включая неокортекс [112]. Показано, что при экспериментальном удалении вомероназального органа у хомячков влияние феромонов на МК реализуется через ООЛ [34, 70].

В настоящее время с использованием современных методических приемов (ретроградный трейсер – cholera toxin B, регистрация экспрессии ранних генов) уточнены пути и локализация нейронов МК, обеспечивающих обработку специфических (феромональных) обонятельных стимулов. Установлено, что эфферентные волокна из луковиц приходят к ряду ядер МК. При этом выявлено, что в архиамигдале аксоны нейронов обеих луковиц конвергируют к одним и тем же ядрам, в то время как в палеоамигдале аксоны нейронов ДОЛ достигают медиальной части заднего кортикального ядра, а аксоны нейронов ООЛ – латеральной части этого ядра. Интеграция информации, поступающей в палеоамигдалу из разных луковиц, осуществляется в ядре ложа конечной полоски, которое тесно связано с палеоамигдалой [84, 116, 139].

Однако, приведенным выше сведениям противоречат данные Kang et al. [92], которые на основании детального ходологического анализа выявили, что у мышей аксоны нейронов ООЛ оканчиваются в переднем и заднем отделах, выявляясь в поверхностной пластинке медиальной поверхности МК, в то время как проекции от ДОЛ достигают глубокого слоя этих же зон. Из этих данных следует, что как в переднем, так и в заднем отделах МК имеет место взаимодействие специфических и неспецифических обонятельных сигналов. Данные об участии архиамигдалы и палеоамигдалы в дискриминации запахов получены, кроме крысы, на опоссуме и хомячках [57, 109].

Выявлена специфичность реакции нейронов палеоамигдалы и архиамигдалы на феромоны [36]. Показано, что нейроны архиамигдалы показывают менее специфическую реакцию на запахи, реагируя как на запахи своего пола, так и противоположного. Нейроны палеоамигдалы реагируют только на феромоны противоположного пола [76, 108].

Интересными с точки зрения взаимосвязей палеоамигдалы и архиамигдалы представляются данные, сравнительного анализа состава функциональных систем прекопу-

лятивного и копулятивного поведения, формирующихся при совместном влиянии феромональных и генитосенсорных сигналов. Показано [84], что в МК у наивных самок крыс (не имевших сексуального опыта), феромоны вызывают активацию (экспрессию *c-fos*) нейронов палеоамигдалы, в то время как у особей с сексуальным опытом формирующая функциональная система более обширна, т.к. кроме палеоамигдалы, она включает в себя обонятельные центры архиамигдалы, медиальную часть преоптической области и прилежащее ядро перегородки. Показано, что целевыми пунктами влияния половых феромонов в медиобазальном гипоталамусе являются нейроны аркуатного ядра, содержащие кисспептин и нейрокинин В (*kisspeptin/neurokinin B*), т.е. пептиды оказывающие влияние на секрецию гонадотропин-релизинг фактора [90, 154].

Уточнены эфферентные связи, исходящие из обонятельных центров архиамигдалы и палеоамигдалы. Из архиамигдалы эфференты следуют у мышей в диагональную связку Брока и в медиальную часть обонятельного бугорка, т.е. в те области, которые включены в формирование обусловленных запахом мотиваций, в то время как из палеоамигдалы через ядро ложа конечной полоски они направляются в гипоталамическую область мозга, и модулируют деятельность репродуктивных центров [58, 157].

По мнению [73] заднее кортикальное ядро, являющееся частью палеоамигады, у мышей является аналогом корковой структуры – первичной корой вомероназальной системы (*primary vomeronasal cortex*). Совместно с пириформной и энторинальной корой, она интегрирует специфические и неспецифические запахи. Правомерность высказанного предположения обосновывают результаты цитоархитектонического анализа заднего кортикального ядра и механизмов его морфогенеза в постнатальном периоде развития крысы [9]. Показано, что заднее кортикальное ядро представляет собой гетероморфную структуру, в составе которой выделяют две части (медиальную и латеральную), при этом в латеральной части определяются три зоны – поверхностная, поверхностно-клеточная и глубокая, что позволяет на основании выработанных в нейроанатомии критериев, рассматривать ее как формацию палеоокортекса [135]. Морфогенез латеральной части заднего кортикального ядра происходит длительно, и завершается на 31 день постнатального периода, практически синхронно с морфогенезом ООЛ [155]. Известно из данных нейрогенетики, что в его прогениторном домене

определяется экспрессия CDH8 (Cadherin 8) и Emx1 (Empty spiracles homeobox 1) генов, что указывает на то, что эта территория является дериватом латерального паллиума [111]. Также установлено, что нейрональные прогениторные клетки мигрируют из него по латеральному кортикальному тракту, принимая участие в формировании пириформной коры и миндаля [49].

Итак, приведенные выше данные показывают, что обонятельная информация поступает в филогенетически древние отделы МК – в палеоамигдалу и архиамигдалу, локализация которых на полюсах МК определяет наличие росто-каудального градиента в его структурно-функциональной организации.

Миндалевидный комплекс в процессах половой дифференциации мозга

Процесс половой дифференциации мозга (ПДМ) осуществляется в критическом периоде развития организма, который у человека приходится на средний триместр беременности, а у крысы начинается с 21–22 дня пренатального периода, и включает первые семь дней после рождения [20]. Концептуальная модель андрогензависимой ПДМ [20, 22] предполагает, что этот процесс начинается с ароматизации андрогенных стероидов, т.е. их превращения в эстрогены. Далее часть эстрогенов метаболизируется в катехолэстрогены. Именно они опосредуют действие тестостерона на содержание норадреналина в гипоталамусе в раннем постнатальном периоде, с которым, в свою очередь, связывают развитие ПДМ по мужскому типу. Этот эффект осуществляется через угнетение метаболической инактивации катехоламинов при участии катехол-О-метилтрансферазы [18].

Ярким событием в процессе ПДМ является формирование в гипоталамической области центров регуляции секреции гонадотропинов: циклического, расположенного в медиальном преоптическом ядре и в переднем гипоталамическом ядре, и тонического, который локализован в аркуатном ядре гипоталамуса. Наличие обоих активно функционирующих указанных центров присуще женскому организму, в нейроэндокринной репродуктивной системе мужского организма функционирует только тонический центр, так как в периоде ПДМ происходит инактивация циклического центра. Преоптическая область и медиобазальный гипоталамус являются также местами локализации центров мужского и женского полового поведения.

В периоде ПДМ происходит формирование зон полового диморфизма мозга при участии метаболитов андрогенов, которые

образуются двумя путями: 5 α -редуктазным и ароматазным. Основными метаболитами тестостерона при осуществлении 5 α -редуктазного пути являются дигидротестостерон (5 α -андростан-17 β -ол-3-он) и 3 α -диол (5 α -андростан-3 α , 17 β -диол). Процесс ароматизации приводит к превращению тестостерона в эстрогены. Из этого следует, что в развивающемся организме активность обеих ферментных систем может служить маркером нервных структур, на которые воздействуют половые стероиды в периоде ПДМ.

Показано, что активность ароматазы, а также образование 5 α -восстановленных метаболитов тестостерона регистрируются у плодов крыс на 21 день эмбрионального развития как в роstralной, так и в каудальной порции МК. При сравнении интенсивности метаболизма тестостерона по 5 α -редуктазному пути выявлено, что в роstralных частях МК образуется в несколько раз больше дигидротестостерона, чем 3 α -диола. Сопоставление этих показателей в каудальной порции МК показало, что в ней преобладающим метаболитом является 3 α -диол (5 α -андростан-3 α , 17 β -диол), т.е. преобладает активность 3 α -окси-редуктазы стероидов [21].

Ароматаза-иммунопозитивные нейроны выявляются в мозгу крысы на 16 день эмбрионального периода. Они детектируются в медиальной и роstralной частях преоптического ядра, а также в медиальной преоптико – амигдаларной «дуге», которая протягивается от медиального преоптического ядра к ядру ложа конечной полоски и дорсомедиальному ядру МК [166]. Интенсивность реакции высока до второго дня после рождения, и уменьшается в дальнейшем. Локализация ароматаза-иммунопозитивных нейронов совпадает с ходом дорсального компонента конечной полоски и расположением его ядра ложа. Известно, что дорсальный компонент начинается в каудальных отделах кортикального и медиального ядер МК (т.е. в палеоамигдале) и в форме компактного пучка миелинизированных волокон совершает дугообразный ход вокруг внутренней капсулы. Он подразделяется на ветви, направляющиеся в обонятельный мозг и репродуктивные центры преоптической области и гипоталамуса [122]. Он подразделяется на ветви – супракомиссуральную, ретрокомиссуральную и комиссуральную. В составе супракомиссуральной ветви есть два пучка – параольфакторный и гипоталамический. Параольфакторный пучок оканчивается в добавочной обонятельной луковице, структурах палеокортекса (препириформная область и обонятель-

ный бугорок), переднем обонятельном ядре и перегородке, т. е. формирует связи МК со структурами обонятельного мозга. Гипоталамический пучок спускается по направлению туберальной области гипоталамуса и оканчивается в наружной зоне (капсуле) вентромедиального ядра. Имеются небольшие концевые ветви по ходу этого пучка в зоне, связывающей медиальную преоптическую и переднюю гипоталамическую области, а также к ретрохиазмальной области гипоталамуса [122]. Ретрохиазмальная ветвь отделяется от дорсального компонента, не достигая передней комиссуры, и идет вентрально к зоне соединения медиальной преоптической и передней гипоталамической областей, где ее окончания распространяются наряду с окончаниями гипоталамического пучка супракомиссуральной ветви (зоны влияния перекрываются).

Начиная с 14 дня постнатального развития крысы, ароматаза-иммунопозитивные нейроны выявляются в латеральном ядре перегородки и в центральном и медиальном ядрах МК. Локализация ароматаза – иммунопозитивных нейронов у овец тождественна выявленной у крыс [150].

В настоящее время установлено, что активность ароматазы в центральной нервной системе сохраняется не только в постнатальном периоде, но и во взрослом организме, обеспечивая локальный синтез эстрогенов [80], процессах развития мозга и регуляции поведения [168]. Авторами показано, что у взрослых мышей (у самцов и самок) активность ароматазного комплекса сохраняется во многих областях мозга, при этом наибольшая концентрация иммунопозитивных тел нейронов определяется в ядре ложа конечной полоски и в медиальном ядре МК. В нейронах преоптической области гипоталамуса локальный синтез эстрогенов важен для экспрессии кинесина, регулирующего секрецию гонадотропин-фактора [156]. Выяснено, что в одном нейроне может определяться коэкспрессия различных типов эстрогенных рецепторов и иммунореактивность на ароматазу, или нейроны, экспрессирующие ER α и ER β , имеют тесный контакт с нервными терминалями, в которых детектируется активность ароматазы. Авторы полагают, что аутокринный и паракринный эффект эстрогенов, синтезированных локально с участием ароматазы, выражен больше у самцов, чем у самок мышей. Важными являются результаты исследований Xing L. et al. [178], выявившими механизм повышения активности ароматазы в клетках радиальной глии мозга половозрелых рыб как следствие экспрессии *sup19a1b* под влиянием 17 β -эстрадиола и дофамина. Эти

сведения свидетельствуют о том, что формируемое в периоде ПДМ тесное взаимодействие половых стероидов и катехоламинов имеет место и в половозрелом возрасте организмов, проявляясь в регуляции репродуктивных процессов.

Репродуктивные центры палеоамигдалы – дорсомедиальное и медиальная часть заднего кортикального ядра

Впервые о зонах полового диморфизма в МК сообщили Акмаев и Калимуллина [2]. Проведенные на всей территории МК исследования позволили авторам показать локализацию его ядер, в которых существуют различия по величине площади, плотности нейронов и глии, по размеру клеточного ядра нейронов, величине глиального индекса, росту – каудальной протяженности. При этом было выявлено, что зоны полового диморфизма концентрируются в переднем и заднем отделах МК т.е. там, где определяются половые различия по эстрадиолсвязывающей активности у взрослых крыс [3].

Репродуктивными центрами палеоамигдалы являются дорсомедиальное ядро и медиальная часть заднего кортикального ядра.

Дорсомедиальное ядро (ДМЯ) впервые описана как зона полового диморфизма в 1982 году Акмаевым и Калимуллиной [1]. В 1992 году эта зона полового диморфизма была «открыта» группой американских исследователей [79]. Данные о половом диморфизме ДМЯ в последующем были подтверждены на кролике [162], хомячках [53], крысах и мышах [117, 118, 133], на морских свинках [151].

ДМЯ представляет собой небольшое по площади скопление нейронов, прилежащее к стенке нижнего рога бокового желудочка. Морфогенетический эффект тестостерона на его формирование в периоде ПДМ доказан экспериментально с неонатальной андрогенизацией самок крыс [4]. Показано, что возникающие перестройки в дендроархитектонике происходят в различных классах нейронов – нейробластоформных, короткодендритных и ретикулярных. Выявленные в эксперименте с неонатальной андрогенизацией перестройки дендритов объяснили характер половых различий дендроархитектоники этого ядра у взрослых крыс [4, 143]. Анализ ультраструктурных характеристик нейронов и синтаксоархитектоники у особей крыс разного пола выявил predeterminedные полом различия [29, 45]. Половой диморфизм показан и для астроцитов [144], принимающих участие в формировании отростков нервных клеток. Можно предполагать, что выявлен-

ные изменения дендритов нейронов ДМЯ в какой-то мере могут быть опосредованы влиянием тестостерон – пропионата на дифференцировку астроцитов.

Модулирующий эффект половых стероидов на нейроны ДМЯ у взрослых крыс проявляется увеличением объема клеточных ядер и ядрышек нейронов на фоне повышения уровня эстрадиола, появлением ядерных транскриптов, гиперплазией митохондрий и гипертрофией элементов вакуолярной системы, увеличением количества шипиков дендритов, изменением синапсоархитектоники [2, 7, 46, 51, 56, 78, 145].

Модулирующее влияние половых стероидов на нейроны палеоамигдалы приводит к изменению их функционального состояния, совокупность которых отражает явление функциональной гормон-зависимой реверсии. На основании учета ультраструктурных коррелятов основных функциональных состояний нейронов разработана структурно-функциональная классификация нейроэндокринных нейронов палеоамигдалы. Показано, что нейроэндокринные нейроны как у самок, так и у самцов крыс могут находиться в состоянии «покоя», отражающего режим спокойного функционирования нейронов, «умеренной активности», «повышенной активности», «пика активности или напряжения», «снижения активности по первому типу», «снижения активности по второму типу» и «возврата к исходному состоянию» [7].

В период формирования положительной эстрогенной обратной связи, который приходится на 4 неделю постнатального развития крысы (ранний ювенильный период), в ядре происходят напряженные пластические перестройки. Они проявляются уменьшением площади ДМЯ у самок крыс, повышением в нем плотности нейронов [9], изменением числа возбуждающихся нейронов аркуатного ядра гипоталамуса при стимуляции ДМЯ [28], формированием большего числа возбуждающих глутаматергических синапсов у самцов крыс [54, 55].

Модулирующее влияние половых стероидов на нейроны ДМЯ осуществляется через соответствующие рецепторы. Эстрогенные рецепторы были выявлены первоначально методом автордиографии [164]. Впоследствии, возможность коэкспрессии в ДМЯ двух типов эстрогенных рецепторов (ER α и ER β) показана в работах [32, 71, 123]. Кроме того, в этом ядре присутствуют и рецепторы прогестерона [38, 71, 104]. Обработка эстрадиолом снижала количество клеток, иммунопозитивных к антителам к ER α , а также коэкспрессирующих ER α и ER β , но увеличивала число клеток, экспрессирующих прогестероновый рецептор.

Кроме двух ER α и ER β , которые функционируют как лиганд-активизирующие транскрипционные факторы, выявлены рецепторы эстрогена, связанными с мембранами клетки. GPR30 впервые описан как сиротский рецептор GPCR [124]. GPR30 способен взаимодействовать с эстрогенами с высокой аффинностью и вызывать быстрый эффект [147, 172], через повышение мобилизации Ca²⁺ во внутриклеточных компартаментах или экспрессию c-fos в различных типах клеток [140]. Удивительно, что только небольшая фракция тотальной GPR30 экспрессируется на клеточной поверхности, а большая часть рецептора находится внутриклеточно в эндоплазматической сети [148]. Показано, что GPR30, активируясь внутриклеточно эстрогеном, быстро диффундирует через клеточные мембраны [148].

Представительство GPR30 изучено в мозгу крыс и мышей [44, 75]. Данные авторов показывают, что локализация этого рецептора в различных областях мозга не имеет половых различий. Предполагается, что он может проявлять свое влияние в центрах регуляции секреции гонадотропинов, в гипофизе и центрах крупноклеточной неросекреции гипоталамуса, где определяется быстрый эффект эстрогена на выделение окситоцина [147] и аргинин вазопрессина [75]. Показано, что в ядрах ствола мозга экспрессия GPR30 меняется в динамике эстрального цикла [167].

Можно предполагать, что представительство GPR30 в ДМЯ может быть связано с вазопрессинергическими нейронами, наличие которых в этом ядре показано [74]. Известно, что вазопрессинергическая система МК формируется в периоде ПДМ [180]. Она обладает половым диморфизмом у полевок, что проявляется наличием большего количества вазопрессин – иммунореактивных нейронов в медиальном ядре у самцов по сравнению с самками [179, 181].

Кроме двух изоформ (PRA, PRB) рецептора прогестерона, открыт ряд неклассических рецепторов, которые формируют две группы. Первая из них представляет собой мембранные рецепторы прогестерона, пять из которых (mPR α , mPR β , mPR γ , mPR δ , and mPR ϵ) найдены в тканях мозга [172, 125]. Они имеют структуру метаболитных рецепторов. Представители второй группы содержат высоко консервативный стероидсвязывающий домен [98] и включают в себя мембранный компонент рецептора прогестерона 1 (PGRMC1), мембранный компонент рецептора прогестерона 2 (PGRMC2), неудезин (neudesin) и неферрицин (neuferritin), которые выявлены

в нервной ткани [131]. Согласно данным [85] PGRMC1, PGRMC2 присутствуют в ДМЯ.

Кроме эстрогенных и прогестинных рецепторов, нейроны ДМЯ экспрессируют рецептор андрогена [36, 40, 82]. По данным [74] он присутствует в нейронах этого ядра, синтезирующих аргинин-вазопрессин, активность которых регулируется тестостероном. При этом следует отметить работу последних лет, в которой показано, что андрогенный рецептор может экспрессироваться не только в нейронах, но и в астроцитах этого ядра [89]. Обработка орхидэктомированных и овариэктомированных крыс тестостероном и эстрадиолом в течение 30 дней после гонадэктомии увеличивала количество астроцитов, и этот эффект авторы объясняют прямым влиянием половых стероидов на нейрогенез астроцитов.

Исследования в раннем постнатальном периоде развития крысы (с первого по 35 день после рождения) показали, что ER α выявляется в ДМЯ, как и в ряде областей гипоталамуса с первого дня после рождения [187]. Эти данные позднее были дополнены [48], которые показали, что половые различия в экспрессии эстрогенных рецепторов в ДМЯ имеют место только со стороны ER β до четвертого дня постнатального развития крысы.

Заднее кортикальное ядро (ЗКЯ) является частью кортикального ядра МК, в состав которого, кроме него, входят переднее кортикальное ядро и периамигдаллярная кора [2, 15].

ЗКЯ располагается в заднем отделе МК, преимущественно на базальной поверхности полушария. Половой диморфизм выявлен в медиальной части заднего кортикального ядра (мЗКЯ). Показано наличие половых различий в объеме клеточного ядра нейронов, плотности нейронов, выявлена их реакция на дефицит половых стероидов [2, 177, 149, 162].

Морфогенетический эффект тестостерона на его формирование в ПДМ доказан экспериментально с неонатальной андрогенизацией самок крыс [6]. Возникающие при этом перестройки в дендроархитектонике нейронов происходят как в длинноаксонных редковетвистых, так и в длинноаксонных густоветвистых нейронах.

Медиальная часть ЗКЯ дифференцируется от латеральной части этого ядра на 28 день постнатального развития крысы [9]. Гистохимические исследования показывают, что поверхностная малоклеточная зона мЗКЯ, содержащая афференты обонятельных луковиц, состоит из глутамат- и кальретиин-содержащих волокон, а также включает немногочисленные клетки,

дающие реакцию на NO-синтазу, кальретиин и кальбиндин. Содержание NO-синтазы в нейронах ядра больше, чем в ДМЯ [72].

Нейроны мЗКЯ имеют эстрогенные рецепторы обоих типов, а также андрогенный и прогестинные рецепторы [42, 187].

В настоящее время данные о структурно-функциональной организации мЗКЯ уточнены с использованием электрофизиологической техники и маркировки нейронов на содержание ГАМК [97]. Показано, что в ядре содержится три типа ГАМК-ергических и два типа не – ГАМК-ергических нейронов. Все нейроны получают ввод от ДОЛ и, за исключением второго типа ГАМК-нейронов, посылают проекции в репродуктивные центры гипоталамуса. Второй тип ГАМК-ергических нейронов формирует химические и электрические синапсы, и представляет собой интернейроны, которые ингибируют обонятельную сеть.

Основным путем, с помощью которого ДМЯ и мЗКЯ включаются в организацию полового поведения, является конечная полоска, через которую проводятся сигналы, как у самцов, так и самок крыс к репродуктивным центрам гипоталамуса [138, 183].

Конечная полоска формируется на ранних этапах эволюции мозга. Анализ мест ее формирования показывает, что из ядер заднего отдела кортикомедиальной группы начинается ее дорсальный компонент [122]. Основным местом окончания ветвей дорсального компонента является медиальная преоптико-гипоталамическая область, в которой, как известно, локализуются центры, контролирующие секрецию гонадотропинов и через их посредство осуществляющие контроль над репродуктивными процессами в организме и ползависимым поведением. Многочисленными экспериментами, выполненными по пересечению конечной полоски, разрушению или стимуляции ядер палеоамигдалы доказано ее участие в регуляции циклического и тонического центров выделения гонадотропинов, а также полового поведения животных [83, 134].

Основными медиаторными системами рассмотренных выше репродуктивных центров заднего отдела МК являются ГАМК – и глутаматергическая [54, 158], функционирование которых модулируется биогенными аминами. В экспериментах на крысах показано, что введение неселективного агониста глутаматных рецепторов – иботеновой кислоты – в медиальное ядро нарушает секрецию и выделение лютеинизирующего гормона [107], а введение антагониста рецептора AMPA (CNQX) приводит к развитию псевдобеременности [121]. Показано, что глутаматергические нейроны медиаль-

ной амигдалы способны экспрессировать ER α [100]. Плотность ER α повышается в ДМЯ и ядре ложа конечной полоски после эякуляции у самцов крыс, его экспрессия в медиальной преоптической области необходима для спаривания, в то время как копулятивное поведение проявляется только при экспрессии обоих типов эстрогенных рецепторов в ДМЯ [153, 159].

Разрушение ДМЯ нарушает эякуляцию у самцов крыс, при этом, если одновременно с разрушением ДМЯ деструкции подвергается и преоптическая область гипоталамуса, животные утрачивают способность спариваться [77, 159]. В функциональной системе эякуляции, которая включает в себя медиальную преоптическую область, структуры ствола мозга, таламуса, гипоталамуса и спинного мозга, МК осуществляет афферентный синтез (наряду с другими стимулами) обонятельной и генитосенсорной информации [176]. Стимуляция ДМЯ усиливает выделение дофамина в медиальной преоптической области у самцов крыс, и этот активизирующий эффект лежит в основе формирования нейромоторных компонентов полового поведения [62].

В состав функциональной системы пре- и перикопуляторного поведения по данным [132] входят медиальная часть МК, ядро ложа конечной полоски, медиальная преоптическая область и вентромедиальное ядро гипоталамуса. Все эти области тесно связаны между собой, и снабжены рецепторами к половым стероидам. У самцов МК и ядро ложа конечной полоски отнесены к хемосенсорным центрам, которые вместе с медиальной преоптической областью регулируют копуляцию. У самок крыс медиальная часть МК, ядро ложа конечной полоски и медиальная преоптическая область регулируют прекопуляторное поведение, а связи медиальной амигдалы с вентромедиальным ядром – контролируют как прекопуляторное, так и копуляторное поведение.

Известно, что палеоамигдала имеет прямые связи с рецепторными и проводниковыми центрами обонятельного анализатора, что может быть использовано для интраназального – неинвазивного и быстрого введения лекарственных веществ. Показано, что аппликация WGA, конъюгированного с пероксидазой хрена (WGA–HR), на обонятельный эпителий приводит к аксональному транспорту этого комплекса в ядерные и экраные структуры МК [86]. Интраназальный путь может быть использован для введения в мозг отдельных генов при помощи вирусных векторов-носителей [63, 184]. Данный подход позволяет осуществлять эффективную генную терапию, при-

водя к синтезу в отдельных областях мозга белков, недостаток которых вызвал патологию. Интраназальный путь введения новых генов в ЦНС является наиболее перспективным.

Репродуктивный центр архиамигдалы – переднее кортикальное ядро

На ростральном полюсе кортикомедиального отдела находится важный нейроэндокринный центр – переднее кортикальное ядро (ПКЯ), функции которого еще не до конца раскрыты, но имеющиеся сведения свидетельствуют об его участии в регуляции эстрального цикла [2, 26].

ПКЯ входит в состав переднего отдела МК и на основании особенностей нейронной организации может рассматриваться как ее старая часть – архиамигдала [13]. Согласно автордиографическим исследованиям с ³H-тимидином ПКЯ в онтогенезе крыс возникает как производное передних частей медиального ядра [35].

Половой диморфизм выявлен в ПКЯ по данным планиметрии, кариометрии, по плотности нейронов и глии, а также по росто-каудальной протяженности ядра. Кроме того, нейроны этого ядра реагируют на орхидэктомия (но не на овариэктомия), а также на колебания уровней половых стероидов в динамике эстрального цикла [2]. Стимуляция этого ядра у крыс, находившихся в состоянии персистирующего эструса, приводила к овуляции, но была неэффективной у неонатально андрогенизированных самок с явлениями ановуляторного синдрома [31]. По результатам электронно-микроскопических исследований выявлено наличие модулирующего влияния половых стероидов на нейроны ПКЯ, которое проявлялось большим процентом функционально активных нейронов на стадии эструса, а также увеличением процента симметричных синапсов [27].

По данным [187, 123] нейроны ПКЯ не экспрессируют ER α , но способны экспрессировать ER β [129, 186]. О наличии прогестинных рецепторов в ядре нет сообщений, но их экспрессию можно предполагать, зная, что этот процесс происходит в нейронах, содержащих ER β под влиянием 17 β -эстрадиола по принципу up – regulation [71]. Эфференты ядра идут в составе медиальной ветви вентрального компонента конечной полоски и по вентральному амигдалофугальному пути в мЗКЯ и ряду других ядер МК, а также в преоптическую область гипоталамуса и к его вентромедиальному ядру [122, 120].

Данные об участии кортикомедиального отдела МК в регуляции секреции го-

надотропинов впервые были получены в электрофизиологических опытах, проведенных с регистрацией гормональных сдвигов. Установлено, что стимуляция ядер кортикомедиальной группы сопровождается повышением содержания лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормонов (ФСГ) в плазме крови и вызывает овуляцию у самок крыс, кроликов и кошек [16, 95, 96, 127]. Позднее данные об участии ядер кортикомедиального отдела МК в модуляции деятельности гипоталамических центров регуляции секреции гонадотропинов были подтверждены на разных моделях стресса, при этом было установлено влияние структур этого отдела проявлялось через сдвиги в ГАМК-ергической системе медиальной преоптической области [107].

Выяснено, что в нейронах базомедиальной части МК содержится несколько типов рецепторов, которые вовлекаются в механизмы, контролирующие секрецию ЛГ, ФСГ и пролактина [43, 136]. Авторами выявлены: 1) α -адренергические рецепторы, тормозящие выделение ЛГ, ФСГ и стимулирующие секрецию пролактина, 2) β -адренергические рецепторы, которые оказывают ингибирующее воздействие только на выделение ЛГ, 3) дофаминергические рецепторы, угнетающие выделение пролактина, 4) холинергические рецепторы, тормозящие выделение гонадотропинов и пролактина.

Пролактин, как известно, принимает участие в формировании материнского поведения, функциональная система которого включает и МК. На его территории выявлены рецепторы к пролактину, которые экспрессируются в двух изоформах – короткой и длинной. Показано, что длинная изоформа экспрессируется наряду с медиальным ядром МК в перивентрикулярном ядре гипоталамуса, в медиальной части преоптической области, в паравентрикулярном, супраоптическом, аркуатном и вентромедиальном ядрах. Авторы полагают, что центры мозга, нейроны которых экспрессируют длинную изоформу рецептора пролактина, составляют функциональную систему регуляции материнского поведения, полового поведения, лактации [33].

Многочисленные исследования по выяснению роли МК в процессах полового созревания организмов выполнены в лаборатории Дёрнера [60,61]. Показано, что вовлечение ростральных и каудальных частей кортикомедиального отдела МК в этот процесс имеет свои особенности в различные стадии препубертатного периода. Установлено, что росто-медиальная часть МК обладает ингибирующей активностью в отношении ЛГ в возрасте до 3 недель пост-

натального развития. Разрушения в росто-медиальной части МК на 21–й день уже не приводили к изменениям концентраций ЛГ в сыворотке крови, в то время как с 22–го по 24–й день у этих крыс (самок) определялось высокое содержание ФСГ [60]. Авторы отметили, что в течение 4–й недели в задней части кортикомедиальной группировки МК формируется район положительной эстрогенной обратной связи.

Связи репродуктивных центров палеоамигдалы и архиамигдалы

Между рассмотренными выше репродуктивными центрами палеоамигдалы и архиамигдалы (передним кортикальным ядром) существуют тесные связи, которые показаны в хронологических исследованиях [115, 120]. Кроме того, в электрофизиологическом эксперименте с моделированием эстрального цикла у крыс получены данные, свидетельствующие о динамике включения ДМЯ и ПКЯ в его регуляцию [26]. На основании полученных данных можно говорить о более раннем включении в регуляцию эстрального цикла ДМЯ с последующим подключением ПКЯ. Синхронно развивающиеся в них тормозные процессы, несомненно, оказывают свое синхронизирующее действие на циклический и тонический центры регуляции секреции гонадотропинов.

В составе его кортикомедиальной группировки структур МК основные зоны анализа феромональных и неспецифических обонятельных стимулов, а также репродуктивные центры локализуются на его полюсах, входя в состав переднего и заднего отделов. Все репродуктивные центры являются гормон-зависимыми образованиями, так как на их территории обнаружены различные типы рецепторов половых стероидов. Репродуктивные центры палеоамигдалы и архиамигдалы имеют тесные связи с центрами гипоталамуса, регулирующими репродуктивные процессы (синтез и секрецию гонадотропин-релизинг фактора, регуляцию полового поведения).

Репродуктивные центры заднего отдела – ДМЯ и мЗКЯ – входят в состав древней части миндалевидного комплекса – палеоамигдалы [8]. Нейроны указанных ядер с большим постоянством реагируют на гормональные сдвиги различного характера, например, на сдвиги, имеющие место при гонадэктомии и в процессе эстрального цикла. Они принадлежат к тем областям МК, в которых и у самцов, и у самок выявлена высокая плотность рецепторов половых стероидов. Появление последних относится к внутриутробному периоду развития,

о чем свидетельствуют результаты изучения метаболизма тестостерона в МК в периоде ПДМ [21].

ПКЯ находится на роstralном полюсе МК, и представляет собой массивное образование, которое по своей нейронной организации сложнее репродуктивных центров заднего отдела, что является основанием для предположения, о его более позднем формировании в филогенезе [2]. В пользу этого свидетельствуют также результаты изучения характера его нервных связей. Как известно, из передних отделов кортикомедиальной группы нейронов происходит медиальная ветвь вентрального компонента конечной полоски, в то время как ее дорсальный компонент формируется из ядер заднего отдела. По данным ряда авторов, роstralные части МК принимают участие в формировании вентральной амигдало-фунгиальной системы, которая, как известно, появляется в филогенезе позднее конечной полоски, и определяется впервые у амфибий [14]. Кроме того, ПКЯ в онтогенезе крыс возникает как производное передних частей медиального ядра, что, возможно, отражает его более позднее появление в филогенезе. Между обонятельными и репродуктивными центрами переднего и заднего отдела существуют взаимосвязи, которые проявляются в динамике вовлечения кортикомедиального отдела МК в формирование функциональных систем копулятивного поведения и регуляции эстрального цикла.

Связь репродуктивных центров палеоамигдалы с архиамигдалой предопределяет наличие роstral-каудального градиента в структурно-функциональной организации МК.

Репродуктивный центр неоамигдалы – базолатеральное ядро

Базолатеральное ядро (БЛ) является структурой филогенетически новой части МК – неоамигдалы. Оно имеет тесные связи с кортикальным и медиальным ядрами МК, которые обеспечивают поступление к нему феромональных стимулов [99, 101, 113, 171]. Неспецифическая обонятельная информация достигает БЛ через связи с ООЛ [119], с ядром латерального обонятельного тракта [160], а также через амигдало-гиппокампальную область и энторинальную кору [161]. Выявлены тесные связи БЛ с различными по своему функциональному значению ядрами таламуса [175]. Это показывает, что БЛ представляет собой структуру, способную обрабатывать сигналы различной модальности, с последующим переключением ее на кортикомедиальную группировку МК, а также на корковые формации [106]. Связи с гиппокампальной формаци-

ей обеспечивают участие БЛ в механизмах памяти на запаховые раздражители [110]. Ведущее место в анализе специфических обонятельных стимулов в БЛ занимают феромоны стресса. Это выявлено с помощью экспрессии c-Fos, а также в электрофизиологическом эксперименте [163]. Большую роль в проведении обонятельных сигналов играют половые стероиды [81, 90, 132].

БЛ имеет обширные связи с корковыми формациями, совместно с которыми участвует в организации поведенческих реакций и эмоций. Наибольший интерес у исследователей вызывает его роль в функциональной системе страха и тревожности, которые сопровождают многие психоневрологические расстройства [59, 30, 105]. В клинической картине этих расстройств ясно проявляются особенности, предопределенные фактором пола, обусловленность которых половыми стероидами подтверждена в экспериментальных исследованиях [48, 141, 67, 102, 52].

Первые наблюдения, показавшие причастность БЛ к организации полового поведения, были сделаны в экспериментах с его разрушением, когда было отмечено, что животные становятся гипер- или гипосексуальными, и это сопровождается вторичными изменениями в гонадах [185]. Более детальные исследования позволили установить, что разрушение базолатеральной группы ядер МК вызывает гиперсексуальность, а разрушение медиальной части МК – угнетение половой функции, что выражается у самок мышей потерей способности спариваться [65]. Эти данные хорошо объяснимы с современных позиций, когда стало ясно наличие ингибирующего влияния базолатеральной группировки МК на кортикомедиальную, и, наоборот, облегчающего влияния кортикомедиальной группировки на базолатеральную [24].

Прямые доказательства вовлеченности базолатерального отдела МК в регуляцию репродуктивных процессов были получены в электрофизиологических экспериментах [96, 37]. Они показали, что стимуляция ядер базолатерального отдела на стадии проэструса вызывает блокаду овуляции, что сопровождается снижением уровней гонадотропных гормонов, а разрушение – их повышением, при этом происходят изменения в весе гонад [66]. Есть сведения и о роли базолатерального отдела МК в регуляции процесса полового созревания [146].

Половой диморфизм БЛ находит отражение в его планиметрических характеристиках и объеме клеточных ядер нейронов [2], густоте шипиков на дендритах [152], а также в особенностях пресинаптической

ской иннервации, связанной с половыми различиями в экспрессии синаптофизина [50]. Обнаружено, что у самок в этом ядре присутствует больше ГАМК-ергических нейронов [169], а также имеются половые различия в структурно-функциональных характеристиках ГАМК-альфа рецепторов [47]. Показано, что содержание серотонина и дофамина больше у самцов крыс [114]. Выявлено влияние фактора пола на эффект инфузии в БЛ нейростероидов [130], на функционирование опиоидной системы в этом ядре [142] и на экспрессию рецепторов кортикотропин – релизинг фактора [45]. Выявлены различия выраженности экспрессии c-Fos на стресс и асимметрия по плотности нейронов в разных полушариях мозга, присущая самцам крыс [182]. На половой диморфизм БЛ указывают [107], которые обнаружили этот феномен при исследовании совокупности синтезируемых нейронами молекул мРНК и некодирующих РНК (транскриптом) этого ядра у мышей и человека. Существуют половые различия в синапсоархитектонике этого ядра при реакции на хронический стресс [50, 68].

В нейронах БЛ выявлены оба типа эстрогенных рецепторов (ER α и ER β) [103, 165]. При этом установлено, что экспрессия ER β происходит исключительно в ГАМК – эргических, содержащих парвальбумин, нейронах [42, 128]. Показана его роль в индукции тревожного поведения и страха, наблюдаемых при дисбалансе половых стероидов при заболеваниях репродуктивной системы [103]. Кроме указанных классических рецепторов, в БЛ выявлен и мембранный эстрогенный рецептор GPR30, который участвует в формировании анксиогенного эффекта [94, 173]. Наличие классических прогестинных рецепторов показано [47], а их мембранных вариантов [85]. Уровень экспрессии андрогенного рецептора является показателем агрессивности у собак [87].

В функциональной системе тревожности и страха БЛ совместно с другими структурами МК, вовлеченными в эту систему, рассматривается как базисный элемент формируемых в системе ингибирующих кругов [30] и процессов синхронизации [41, 137].

Заключение. Миндалевидный комплекс мозга вовлечен в процессы ПДМ, что определяет формирование на его территории зон полового диморфизма, функционирующие как нейроэндокринные центры репродуктивной системы. Приведенные в обзоре данные свидетельствуют о том, что репродуктивные центры МК локализируются как на территории филогенетически древней (кортикомедиальной), так и филогенетически новой (базолатеральной) группировок

его структур. В кортикомедиальной группировке они расположены на полюсах МК – в заднем и переднем отделах, которые являются основными реципиентами запаховых стимулов. В заднем отделе зонами полового диморфизма являются ДМЯ и мЗКЯ, составляющие субстрат палеоамигдалы. Они оказывают свое влияние, в основном, через систему конечной полоски на центры регуляции секреции и выделения гонадотропинов, а также центры полового поведения, расположенные в преоптической области и медиобазальном гипоталамусе. ПКЯ совместно с ДМЯ и мЗКЯ входят в состав функциональной системы регуляции эстрального цикла.

Существуют тесные взаимосвязи между кортикомедиальной и базолатеральной группировками структур МК. БЛ как структура филогенетически новой части МК, получает основной объем феромональной и обонятельной информации через кортикомедиальный отдел МК. Интегрируя ее с сенсорными сигналами различной модальности, поступающими из таламуса и корковых формаций, БЛ, совместно с ними, принимает участие в формировании эмоций, механизмов памяти, составляющих основу когнитивных способностей и поведенческих реакций, которые имеют предопределенные фактором пола особенности.

Наличие прямых связей МК с обонятельным рецептором обеспечивают его доступность для интраназального введения лекарственных препаратов, направленность действия которых может быть различной в зависимости от психоневрологической патологии. Это определяет перспективу для развития прикладных медико-биологических исследований.

Работа выполнена при финансовой поддержке базовой части Госзадания Минобрнауки РФ, тема 1442.

Список литературы

1. Акмаев И.Г., Калимуллина Л.Б. Миндалевидный комплекс гонадэктомированных крыс, реакция нейронов кортико-медиального отдела // Архив анат., гистол. и эмбр. – 1982. – Т. 83, № 12. – С. 48–59.
2. Акмаев И.Г., Калимуллина Л.Б. Миндалевидный комплекс мозга: функциональная морфология и нейроэндокринология. – М.: Наука, 1993. – 272 с.
3. Асрибекова М.К., Калимуллина Л.Б. Структурно-функциональная организация миндалевидного комплекса мозга в динамике эстрального цикла // Биол. эксперим. биол. и мед. – 1989. – Т.107, № 3. – С.748–750.
4. Ахмадеев А.В. Влияние фактора пола и неонатальной андрогенизации на дендроархитектонику нейронов дорсомедиального ядра миндалевидного тела мозга // Морфология. – 2006. – Т.129, № 3. – С. 30–33.
5. Ахмадеев А.В., Калимуллина Л.Б. Древняя амигдала: цитоархитектоника, нейронная организация и цитологические характеристики нейронов // Морфология. – 2004. – Т.126, № 5. – С. 15–19.

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. Показатели модулирующего влияния половых стероидов на ультраструктурные характеристики нейронов дорсомедиального ядра миндалевидного комплекса мозга // *Цитология*. – 2006. – Т. 48, № 12. – С. 971–979.
8. Ахмадеев А.В. Калимуллина Л.Б. Основные положения новой концепции о субстрате палеоамигдалы // *Журнал эвол. биох. и физиол.* – 2014. – Т. 50; № 3. – С. 233–240.
9. Ахмадеев А.В., Калимуллина Л.Б. Палеоамигдала: морфогенез ядерных, палеокортикальных и межзубчатых формаций в постнатальном периоде развития крысы // *Онтогенез*. – 2015. – Т. 46, № 1. – С. 1–7.
10. Богомолова Е.М. Обонятельные образования мозга и их биологическое значение // *Успехи физиол. наук*. – 1970. – Т.1, № 4. – С. 126–159.
11. Заварзин А.А. Труды по теории параллелизма и эволюционной динамике тканей. – Л.: Наука, 1986. – 165 с.
12. Калимуллина Л.Б. Что такое миндалевидный комплекс мозга // *Архив анатомии, гистологии и эмбриологии*. – 1990. – Т. 99, № 11. – С. 85–89.
13. Калимуллина Л.Б., Ахмадеев А.В. Архиамигдала: цитоархитектоника, нейронная организация и цитологические характеристики нейронов // *Фундаментальные исследования*. – 2005. – №8. – С. 20–22.
14. Карамян А.И. Эволюция конечного мозга позвоночных. – Л.: Наука, 1976. – 256 с.
15. Карпова А.В., Бикбаев А.Ф., Калимуллина Л.Б. Нейронная организация кортикального ядра миндалевидного тела мозга // *Морфология*. – 2001. – Т.120, № 5. – С. 46–50.
16. Катеренчук И.П. Влияние раздражения и разрушения миндалевидных тел на фолликулогенез в яичниках инфантильных крыс // *Арх. анат., гистол. и эмбриол.* – 1979. – Т.77; № 5. – С. 61–63.
17. Любашина О.А., Пантелеев С.С., Ноздрачев А.Д. Амигдалофугальная модуляция вегетативных центров мозга. – СПб.: Наука, 2009. – 235 с.
18. Носенко Н.Д. Нейроэндокринные эффекты неонатального воздействия ингибитора катехол-О-метилтрансферазы и половых стероидов // *Проблемы эндокринологии*. – 1989. – Т. 35, № 5. – С. 64–68.
19. Орбели Л.А. Основные задачи и методы эволюционной физиологии. Избранные труды. – М. – Л.: Из-во АН СССР, 1958 год. – С. 59.
20. Резников А.Г. Половые гормоны и дифференциация мозга. – Киев: Наукова думка, 1982. – 272 с.
21. Резников А.Г., Акмаев И.Г., Фиделина О.В., Горбатов О., Калимуллина Л.Б. Метаболизм тестостерона в дискретных областях мозга плодов крыс // *Пробл. эндокринологии*. – 1990. – Т. 36, № 3. – С. 57–61.
22. Резников А.Г., Пишак В.П., Носенко Н.Д., Ткачук С.С., Мыслицкий В.Ф. Пренатальный стресс и нейроэндокринная патология. – Черновцы: Медакадемия, 2004. – 409 с.
23. Симонов П.В. Мотивированный мозг. – М.: Наука, 1987. – 300 с.
24. Чепурнов С.А., Чепурнова Н.Е. Миндалевидный комплекс мозга. – М.: МГУ, 1981. – 298 с.
25. Шрейбер В. Патологическая физиология желез внутренней секреции. – Прага: Авиценум, 1987. – 487 с.
26. Хисматуллина З.Р. Роль зон полового диморфизма миндалевидного комплекса мозга в регуляции репродуктивных процессов организма // *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова*. – 2011. – Т.18, № 2. – С. 156–158.
27. Хисматуллина З.Р., Бикбаев А.Ф., Калимуллина Л.Б., Шарафутдинова Л.А., Гарипова И. Роль переднего кортикального ядра миндалевидного комплекса мозга в регуляции репродуктивных функций организма // *Морфологические ведомости*. – 2006. – Т.1, № 6. – С. 56–57.
28. Akema T., Kawakami M. Development and sex differentiation of the limbic-preoptic-hypothalamic neuro-axis in immature rats // *J. Physiol. Soc. Jap.* – 1979. – Vol. 41, № 8/9. – P. 415–417.
29. Akhmadeev A.V., Kalimullina L.B. Electron-microscopic characteristics of neuroendocrine neurons in the amygdaloid body of the brain in male rats and female rats at different stages of the estral cycle // *Neurosci Behav Physiol.* – 2008. – V. 38, № 1. – P.31–35.
30. Anushka B.P., Fernando F.J., Milton A.L. The amygdala: securing pleasure and avoiding pain // *Frontiers in behavioral physiology*. – 2013. doi: 10.3389/fnbeh.2013.00190.
31. Arai Y. Sexual differentiation and development of the hypothalamus and steroid-induced sterility // *Neuroendocrin Control*. – 1973. – Vol. 67, № 5. – P. 25–55.
32. Arpini M., Menezes I.C., Dall'Oglio A., Rasia-Filho A.A. The density of Golgi-impregnated dendritic spines from adult rat posterodorsal medial amygdala neurons displays no evidence of hemispheric or dorsal/ventral differences // *Neurosci Lett*. – 2010. – Vol. 469; № 2. – P. 209–213.
33. Bakowska J.C., Morrell J.I. Atlas of the neurons that express mRNA for the long form of prolactin receptor in the forebrain of the female rat // *J Comp Neurol*. – 1997. – Vol. 386, № 2. – P. 161–177.
34. Baum M.J., Bakker J. Roles of sex and gonadal steroids in mammalian pheromonal communication // *Front Neuroendocrinol*. – 2013. – Vol.34, № 4. – P. 268–284.
35. Bayer S.A. Quantitative 3H-thymidine radiographic analysis of neurogenesis in the rat amygdala // *J Comp Neurol*. – 1980. – Vol. 194, № 4. – P. 845–875.
36. Been L.E., Petrusis A. Chemosensory and hormone information are relayed directly between the medial amygdala, posterior bed nucleus of the stria terminalis, and medial preoptic area in male Syrian hamsters // *Horm Behav*. – 2011. – Vol. 59, № 4. – P. 536–548.
37. Beltramino C., Talesnik S. Release of LH in the female rat by olfactory stimuli. Effect of the removal of the vomeronasal organs or lesioning of the accessory olfactory bulbs // *Neuroendocrinology*. – 1983. – Vol. 36, № 1. – P. 53–58.
38. Bennett A.L., Greco B., Blasberg M.E., Blaustein J.D. Response to male odours in progesterin receptor and oestrogen receptor-containing cells in female rat brain // *J Neuroendocrinol*. – 2002. – Vol. 14, № 6. – P. 442–449.
39. Bergan J.F., Ben-Shaul Y., Dulac C. Sex-specific processing of social cues in the medial amygdala // *Elife*. 2014. – Vol. 3: e02743.
40. Bialy M., Nikolaev-Diak A., Kalata U., Nikolaev E. Blockade of androgen receptor in the medial amygdala inhibits noncontact erections in male rats // *Physiol Behav*. – 2011. – Vol. 103, № 3–4. – P. 295–301.
41. Bienvenu T.C., Busti D., Magill P.J., Ferraguti F., Capogna M. Cell-type-specific recruitment of amygdala interneurons to hippocampal theta rhythm and noxious stimuli in vivo // *Neuron*. – 2012. – Vol.74, № 20. – P.1059–1074.
42. Blurton-Jones M., Tuszyński M.H. Estrogen receptor-beta colocalizes extensively with parvalbumin-labeled inhibitory neurons in the cortex, amygdala, basal forebrain, and hippocampal formation of intact and ovariectomized adult rats // *J Comp Neurol*. – 2002. – Vol. 452, № 3. – P. 276–287.
43. Borrell J., Piva F., Martini L. Adrenergic inputs to the amygdala and the control of gonadotrophin release // *Acta Endocrinol*. – 1979. – Vol. 90, № 3. – P. 385–393.
44. Brailoiu E., Dun S.L., Brailoiu G.C., Mizuo K., Sklar L.A., Oprea T.I., Prossnitz E.R., Dun N.J. Distribution and characterization of estrogen receptor GPR30 in the rat central nervous system // *J Endocrinol*. – 2007. – Vol. 193, № 2. – P. 311–321.
45. Brunton P.J., Donadio M.V., Russell J.A. Sex differences in prenatally programmed anxiety behaviour in rats: differential corticotropin-releasing hormone receptor mRNA expression in the amygdaloid complex // *Stress*. – 2011. – Vol. 14, № 6. – P. 634–643.
46. Brusco J., Merlo S., Ikeda E.T., Petralia R.S., Kachar B., Rasia-filho A.A., Moreira J.E. Inhibitory and multisynaptic spines, and hemispherical synaptic specialization

- in the posterodorsal medial amygdala of male and female rats // *J Comp Neurol*. 2014. – Vol. 522, № 9. – P. 2075–2088.
47. Canonaco M., Tavolario R., Facciolo R.M. Dimorphic distribution of the two main GABA(A) binding sites in cortical and limbic areas of a rodent living in natural environmental conditions // *J Comp Neurol*. – 1997. – Vol. 380, № 4. – P.423–434.
48. Cao J., Patisaul H.B. Sex-specific expression of estrogen receptors α and β and Kiss 1 in the postnatal rat amygdala // *J Comp Neurol*. – 2013. – Vol.521, № 2. – P. 465–478.
49. Carney R.S., Mangin J.M., Hayes L. Sonic hedgehog expressing and responding cells generate neuronal diversity in the medial amygdala // *Neural Dev*. – 2010. – Vol. 5. – P.14–18.
50. Carvalho-Netto E.F., Myers B., Jones K., Solomon M. B., Herman J. P. Sex differences in synaptic plasticity in stress-responsive brain regions following chronic variable stress // *Physiol Behav*. – 2011. – Vol.104, № 2. – P. 242–247.
51. Castilhos de J., Hermel E.E. Rasia-Filho A.A., Achaval M. Influence of substitutive ovarian steroids in the nuclear and cell body volumes of neurons in the posterodorsal medial amygdala of adult ovariectomized female rats // *Neurosci Lett*. 2010. – Vol.469, № 1. – P. 19–23.
52. Chachua T., Goletiani C., Maglakelidze G., Sidyelyeva G., Daniel M., Morris E., Miller J., Shang E., Wolgemuth D.J., Greenberg D.A., Veliskova J., Velisek L. Sex-specific behavioral traits in the Brd2 mouse model of juvenile myoclonic epilepsy // *Genes Brain Behav*. – 2014. – Vol. 13, № 7. – P.702–712.
53. Cooke B.M. Steroid-dependent plasticity in the medial amygdala // *Neurosci*. 2006. – Vol.138, № 3. – P. 997–1005.
54. Cooke B.M. Synaptic reorganization of the medial amygdala during puberty // *J Neuroendocrinol*. – 2011. – Vol. 23, № 1. – P. 65–73.
55. Cooke B.M., Woolley C.S. Sexually dimorphic synaptic organization of the medial amygdala // *J Neurosci*. – 2005. – Vol.25, № 46. – P. 10759–10767.
56. Dall'Oglio A., Gehlen G., Achaval M., Rasia-Filho A.A. Dendritic branching features of posterodorsal medial amygdala neurons of adult male and female rats: further data based on the Golgi method // *Neurosci Lett*. – 2008. – Vol.430, № 2. – P. 151–156.
57. DelBarco-Trillo J., Gulewicz K., Johnston R.E. Medial amygdala involvement in discrimination of same-species and closely-related-species male stimuli in estrous female *Mesocricetus hamsters* // *Behav Neurosci*. – 2009. – Vol.123, № 4. – P. 758–763.
58. DiBenedictis B.T., Helfand A.I., Baum M.J., Cherry J.A. A quantitative comparison of the efferent projections of the anterior and posterior subdivisions of the medial amygdala in female mice // *Brain Res*. – 2014. – Vol.1543. – P. 101–108.
59. Dickie E.W., Armony J.L. Amygdala responses to unattended fearful faces: Interaction between sex and trait anxiety // *Psychiatry Res*. – 2008. – Vol.162, № 1. – P. 51–58.
60. Docke F., Rohle W., Dorner G. Increase of FSH secretion in immature female rats following lesioning of the medial amygdalod nucleus // *Exp Clin Endocrinol*. – 1983. – Vol.82, № 3. – P. 382–387.
61. Docke F., Rohle W., Lange Th., Dorner G. Evidence for direct central nervous inhibition of LH secretion during sexual maturation of female rats // *Endocrinologie*. – 1980. – Vol.75, № 1. – P. 1–7.
62. Dominguez J., Hull E. Stimulation of the medial amygdala enhances medial preoptic dopamine release: implications for male rat sexual behavior // *Brain Res*. – 2001. – Vol.917, № 2. – P. 225–229.
63. Draghia C., Caillaud R., Manicom R. Gene delivery into the central nervous system by nasal instillation in rats // *Gene Ther*. 1995. – V. 2, № 7. – P. 418–423.
64. Ebling F.J., Cronin A.S. The neurobiology of reproductive development // *Neuroreport*. – 2000. – Vol.11, № 16. – P. 23–33.
65. Eleftheriou B.E., Zolovic A.J. Effect of amygdaloid lesions on hypothalamic follicle-stimulating hormone-releasing factor in the female deermouse // *J. Endocrinol*. – 1967. – Vol. 39, № 5. – P. 613–614.
66. Eleftheriou B.E., Zolovick A.J., Norman R.L. Effects of amygdaloid lesions on plasma and pituitary levels of luteinizing hormone in the male deermouse // *J. Endocrinol*. – 1967. – Vol. 38, № 4. – P. 469–474.
67. Esber G.R., Holland P.C. The basolateral amygdala is necessary for negative prediction errors to enhance cue salience, but not to produce conditioned inhibition // *Eur J Neurosci*. – 2014. doi: 10.1111/ejn.12695.
68. Farrell M.R., Sengelaub D.R., Wellman C.L. Sex differences and chronic stress effects on the neural circuitry underlying fear conditioning and extinction // *Physiol Behav*. 2013. – Vol. 122. – P.208–215.
69. Ferrero D.M., Moeller L.M., Osakada T., Horio N., Li Q., Roy D.S., Cichy A., Spehr M., Touhara K., Liberles D.A. Juvenile mouse pheromone inhibits sexual behavior through the vomeronasal system // *Nature*. – 2013. – Vol. 502, № 7471. – P. 368–371.
70. Fewell G.D., Meredith M. Experience facilitates vomeronasal and olfactory influence on Fos expression in medial preoptic area during pheromone exposure or mating in male hamsters. // *Brain Res*. 2002. – Vol. 941, № 1–2. – P. 91–106.
71. Greco B., Allegretto E.A., Tetel M.J., Blaustein J.D. Coexpression of ER beta with ER alpha and progesterin receptor proteins in the female rat forebrain: effects of estradiol treatment // 2001. – *Endocrinol*. – Vol.142, № 12. – P. 5172–5181.
72. Guirado S., Real M.A., Davila J.C. Distinct immunohistochemically defined areas in the medial amygdala in the developing and adult mouse // *Brain Res Bull*. – 2008. – Vol.75, № 2–4. – P. 214–217.
73. Gutierrez-Castellanos N., Pardo-Bellver C., Martinez-Garcia F., Lanuza E. The vomeronasal cortex – afferent and efferent projections of the posteromedial cortical nucleus of the amygdala in mice // *Eur J Neurosci*. – 2014. – Vol.39, № 1. – P.141–158. doi: 10.1111/ejn.12393
74. Hari Dass S.A., Vyas A. Copulation or sensory cues from the female augment Fos expression in arginine vasopressin neurons of the posterodorsal medial amygdala of male rats // *Front Zool*. – 2014. – Vol.11. – P. 42–45.
75. Hazell G.G., Yao S.T., Roper J.A., Prossnitz E.R., O'Carroll A.M., Lolait S.J. Localisation of GRP30, a novel G protein-coupled oestrogen receptor, suggests multiple functions in rodent brain and peripheral tissues // *J. Endocrinol*. – 2009. – Vol. 202. – P. 223–236.
76. He F., Wu R., Yu P. Study of Fos, androgen receptor and testosterone expression in the sub-regions of medial amygdala, bed nucleus of stria terminalis and medial preoptic area in male Mandarin voles in response to chemosensory stimulation // *Behav Brain Res*. – 2014. – Vol.258. – P. 65–74.
77. Heeb M.M., Yahr P. Cell-body lesions of the posterodorsal preoptic nucleus or posterodorsal medial amygdala, but not the parvicellular subparafascicular thalamus, disrupt mating in male gerbils // *Physiol Behav*. – 2000. – Vol.68, № 3. – P. 317–331.
78. Hermel E.E., Ilha J., Xavier L.L., Rasia-Filho A.A., Achaval M. Influence of sex and estrous cycle, but not laterality, on the neuronal somatic volume of the posterodorsal medial amygdala of rats // *Neurosci Lett*. 2006. – Vol.405, № 1–2. – P. 153–158.
79. Hines M., Allen L.S., Gorski R.A. Sex differences in subregions of the medial nucleus of the amygdala and the bed nucleus of the stria terminalis of the rat // *Brain Res*. – 1992. – Vol.579, №2. – P. 321–326.
80. Hojo Y., Hattori T.A., Enami T., Furukawa A., Suzuki K., Ishii H.T., Mukai H., Morrison J.H., Janssen W.G., Kominami S., Harada N., Kimoto T., Kawato S. Adult male rat hippocampus synthesizes estradiol from pregnenolone by cytochromes P450-17alpha and P450 aromatase localized in neurons // *Proc Natl Acad Sci U S A*. – 2004. – Vol.101, № 3. – P. 865–870.
81. Holder M.K., Veichweg S.S., Mong J.A. Methamphetamine-Enhanced Female Sexual Motivation is Dependent on Dopamine and Progesterone Signaling in the Medial Amygdala // *Horm Behav*. – 2014, pii: S0018–506X(14)00216–5.

82. Hosokawa N., Chiba A. Androgen receptor blockade in the posterodorsal medial amygdala impairs sexual odor preference in male rats // *Horm Behav.* – 2010. – Vol.58, № 3. – P. 493–500.
83. Hosokawa N., Chiba A. Effects of sexual experience on conspecific odor preference and estrous odor-induced activation of the vomeronasal projection pathway and the nucleus accumbens in male rats // *Brain Res.* – 2005. – Vol.1066, № 1–2. – P. 101–108.
84. Hosokawa N., Chiba A. Effects of sexual experience on conspecific odor preference and male odor-induced activation of the vomeronasal projection pathway and the nucleus accumbens in female rats // *Brain Res.* – 2007. – Vol.1175. – P. 66–75.
85. Intlekofer K.A., Petersen S.L. Distribution of mRNAs encoding classical progesterin receptor, progesterone membrane components 1 and 2, serine mRNA binding protein 1, and progesterin and ADIPOQ receptor family members 7 and 8 in rat forebrain // *Neurosci.* – 2011. – Vol. 172. – P. 55–65.
86. Itaya S.K. Anterograde transsynaptic transport of WGA-HRP in the rat olfactory pathways // *Brain Res.* – 1987. – Vol. 409, № 7. – P. 205–214.
87. Jacobs C., Van den Broeck W., Simoens P. Increased number of neurons expressing androgen receptor in the basolateral amygdala of pathologically aggressive dogs // *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med.* – 2006. – Vol. 7. – P. 334–339.
88. Johnston J. Further contributions to the study of the evolution the forebrain. *J Comp Neurol* // 1923. – Vol.35, № 5. – P. 337–481.
89. Johnson R.T., Schneider A., DonCarlos L.L., Breedlove S.M., Jordan C.L. Astrocytes in the rat medial amygdala are responsive to adult androgens // *J Comp Neurol.* – 2012. – Vol.520, № 11. – P. 2531–2544.
90. Jouhannau M., Szymanski L.A., Keller M. Female puberty acceleration by male odor in mice: neural pathway and behavioral consequences // *Biochem Soc Trans.* 2014. – Vol. 42, № 4. – P. 878–881.
91. Kalimullina L.B., Kalkamanov Kh. A., Akhmadeev A.V., Zakharov V.P., Sharafullin I.F. Structural bases for neurophysiological investigations of amygdaloid complex of the brain // *Scientific Report.* 2015, 5, 17052; doi: 10.1038/srep17052.
92. Kang N., Baum M.J., Cherry J.A. Direct main olfactory bulb projection to the 'vomeronasal' amygdala in female mice selectively responds to volatile pheromones from males // *Eur J Neurosci.* – 2009. – Vol.29, № 3. – P. 624–634.
93. Kang N., Janes A., Baum M.J., Cherry J.A. Sex difference in Fos induced by male urine in medial amygdala-projecting accessory olfactory bulb mitral cells of mice // *Neurosci Lett.* – 2006. – Vol. 398, № 1–2. – P. 59–62.
94. Kastenberger I., Lutsch C., Schwarzer C. Activation of the G-protein-coupled receptor GPR30 induces anxiogenic effects in mice, similar to oestradiol // *Psychopharmacology (Berl).* – 2012. – Vol. 221, № 3. – P. 527–535.
95. Kawakami M., Ando E. Forebrain structures involved in ovulation and release of serum LH and FSH in proestrus rats // *Brain Res.* – 1980. – Vol. 191, № 1. – P. 99–108.
96. Kawakami M., Kimura F. Inhibition of ovulation on the rat by electrical stimulation of the lateral amygdala // *Endocrinol Jap.* – 1975. – Vol. 22, № 1. – P. 61–65.
97. Keshavarzi S., Sullivan R.K., Ianno D.J., Sah P. Functional properties and projections of neurons in the medial amygdala // *J Neurosci.* – 2014. – Vol.34, № 26. – P. 8699–8715.
98. Kimura I., Nakayama Y., Konishi M., Terasawa K., Ohta M., Itoh N., Fujimoto M. Functions of maPR (membrane-associated progesterone receptor) family members as heme/steroid-binding proteins // *Curr Protein Pept Sci.* – 2012. – Vol. 13. – P. 687–696.
99. Kippin T.E., Cain S.W., Pfau J.G. Estrous odors and sexually conditioned neutral odors activate separate neural pathways in the male rat // *Neuroscience.* – 2003. – Vol. 117, № 4. – P. 971–979.
100. Kiss J., Csaba Z., Csaki A., Halasz B. Demonstration of estrogen receptor α protein in glutamatergic (vesicular glutamate transporter 2 immunoreactive) neurons of the female rat hypothalamus and amygdala using double-label immunocytochemistry // *Exp Brain Res.* – 2013. – Vol. 226, № 4. – P. 595–602.
101. Kobayashi T., Kiyokawa Y., Arata S., Takeuchi Y., Mori Y. c-Fos expression during the modulation of sexual behavior by an alarm pheromone // *Behav Brain Res.* – 2013. – Vol. 237. – P. 230–237.
102. Koppensteiner P., Aizawa S., Yamada D., Kabuta T., Boehm S., Wada K., Sekiguchi M. Age-dependent sensitivity to glucocorticoids in the developing mouse basolateral nucleus of the amygdala // *Psychoneuroendocrinology.* – 2014. – Vol. 46. – P. 64–77.
103. Krezel W., Dupont S., Krust A., Chambon P., Chapman P.F. Increased anxiety and synaptic plasticity in estrogen receptor beta-deficient mice // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2001. – Vol.98, № 21. – P. 12278–12282.
104. Kudwa A.E., Harada N., Honda S.L., Rissman E.F. Regulation of progesterin receptors in medial amygdala: estradiol, phytoestrogens and sex // *Physiol Behav.* – Vol. 97, № 2. – P. 146–150.
105. Lee S., Kim S.-J., Kwon O.-B., Lee J.H., Kim J.-H. Inhibitory networks of the amygdala for emotional memory // *Frontiers in neural circuits.* – 2013. doi: 10.3389/fncir.2013.00129
106. Likhtik E., Pelletier J.G., Paz R., Paré D.J. Prefrontal control of the amygdala // *Neurosci.* – 2005. – Vol. 25, № 32. – P. 7429–7437.
107. Lin Y., Li X., Lupi M., Kinsey-Jones J. S., Shao B., Lightman S. L., O'Byrne K. T. The role of the medial and central amygdala in stress-induced suppression of pulsatile LH secretion in female rats // *Endocrinol.* – 2011. – Vol. 152, № 2. – P. 545–555.
108. Maras P.M., Petrusis A. Lesions that functionally disconnect the anterior and posterodorsal sub-regions of the medial amygdala eliminate opposite-sex odor preference in male Syrian hamsters (*Mesocricetus auratus*) // *Neurosci.* – 2010. – Vol. 165, № 4. – P. 1051–1062.
109. Martinez-Marcos A., Halpern M. Efferent connections of the main olfactory bulb in the opossum (*Monodelphis domestica*): a characterization of the olfactory entorhinal cortex in a marsupial // *Neurosci Lett.* – 2006. – Vol. 395, № 1. P. 51–56.
110. McDonald A.J., Mascagni F. Projections of the lateral entorhinal cortex to the amygdala: a Phaseolus vulgaris leucoagglutinin study in the rat // *Neuroscience.* – 1997. – Vol. 77, № 2. – P. 445–459.
111. Medina L., Legaz I., González G. et al. Expression of Dbx1, Neurogenin 2, Semaphorin 5A, Cadherin 8, and Emx1 distinguish ventral and lateral pallial histogenetic divisions in the developing mouse claustroramygdaloid complex // *J Comp Neurol.* – 2004. – Vol. 474, № 4. – P. 504–523.
112. Meredith M. Sensory processing in the main and accessory olfactory systems: comparisons and contrasts // *J Steroid Biochem Vol Biol.* – 1991. – Vol. 39, № 4. – P. 601–614.
113. Meurisse M., Chaillou E., Lévy F. Afferent and efferent connections of the cortical and medial nuclei of the amygdala in sheep // *J Chem Neuroanat.* – 2009. – Vol. 37, № 2. – P.87–97.
114. Mitsushima D., Yamada K., Takase K., Funabashi T., Kimura F. Sex differences in the basolateral amygdala: the extracellular levels of serotonin and dopamine, and their responses to restraint stress in rats // *Eur J Neurosci.* – 2006. – Vol. 24, № 11. – P. 3245–3254.
115. Mizukami S., Nishizuka M., Arai Y. Sexual difference in nuclear volume and its ontogeny in the rat amygdala // *Exp Neurol.* – 1983. – Vol. 79, № 2. – P. 569–579.
116. Mohedano-Moriano A., Pro-Sistiaga P., Ubeda-Banon I., Crespo C., Insausti R., Martinez-Marcos A. Segregated pathways to the vomeronasal amygdala: differential projections from the anterior and posterior divisions of the accessory olfactory bulb // *Eur J Neurosci.* – 2007. – Vol. 25, № 7. – P. 2065–2080.
117. Morris J.A., Jordan C.L., Breedlove S.M. Sexual dimorphism in neuronal number of the posterodorsal medial amygdala is independent of circulating androgens and regional

- volume in adult rats // *J Comp Neurol.* – 2008. – Vol. 506, № 5. – P. 851–859.
118. Morris J.A., Jordan C.L., King Z.A. Sexual dimorphism and steroid responsiveness of the posterodorsal medial amygdala in adult mice // *Brain Res.* – 2008. – Vol. 1190. – P.115–121.
119. Mouly A.M., Scala G. Di. Entorhinal cortex stimulation modulates amygdala and piriform cortex responses to olfactory bulb inputs in the rat // *Neuroscience.* – 2006. – Vol. 137, №. 4. – P.1131–1141
120. Novaes L.S., Shammah-Lagnado S. J. Projections from the anteroventral part of the medial amygdaloid nucleus in the rat // *Brain Res.* – 2011. – Vol.1421. – P. 30–43.
121. Oberlander J.G., Lin A.W., Man H.Y., Erskine M.S. AMPA receptors in the medial amygdala are critical for establishing a neuroendocrine memory in the female rat // *Eur J Neurosci.* – 2009. – Vol.29, № 1. – P. 146–160.
122. Olmos J. de. The amygdaloid projection field in the rat as studied with the cupric-silver method. // *Neurobiology of Amygdala* / Ed. B. Eleftheriou. N. Y.: Elsevier. – 1972. – P. 145–204.
123. Osterlund M., Kuiper G.G., Gustafsson J.A., Hund Y.L. Differential distribution and regulation of estrogen receptor-alpha and -beta mRNA within the female rat brain // *Brain Res Mol Brain Res.* – 1998. – Vol. 54, № 1. – P. 175–180.
124. Owman C., Blay P., Nilsson C., Lolait S.J. Cloning of human cDNA encoding a novel heptahelix receptor expressed in Burkitt's lymphoma and widely distributed in brain and peripheral tissues // *Biochem. Biophys Res Com.* – 1996. – Vol. 228. – P 285–292.
125. Pang Y., Dong J., Thomas P. Characterization, neurosteroid binding and brain distribution of human membrane progesterone receptors delta and epsilon (mPRdelta and mPREpsilon) and mPRdelta involvement in neurosteroid inhibition of apoptosis // *Endocrinol.* – 2013. – Vol. 154. – P. 283–295.
126. Pankevich D.E., Cherry J.A., Baum M.J. Accessory olfactory neural Fos responses to a conditioned environment are blocked in male mice by vomeronasal organ removal // *Physiol Behav.* – 2006. – Vol. 87, № 4. – P. 781–788.
127. Parvizi N., Ellendorff F. Gonadal steroid in the amygdala – differential effects of LH // *Brain Res.* – 1980. – Vol.195, № 2. – P. 363–372.
128. Pereno G.L., Balaszczuk V., Beltramo C.A. Detection of conspecific pheromones elicits fos expression in GABA and calcium-binding cells of the rat vomeronasal system-medial extended amygdala // *J Physiol Biochem.* – 2011. – Vol. 67, №. 1. – P. 71–85.
129. Perez S.E., Chen E.Y., Mufson E.J. Distribution of estrogen alpha and beta immunoreactive profiles in the postnatal rat brain // *Brain Res Dev Brain Res.* – 2003. – Vol. 145, № 1. – P. 117–139.
130. Perez-Acevedo N.L., Lathroum L., Jorge J.C. The neurosteroid 3alphaDIOL modulates place preference when infused in the basolateral amygdala according to sex – *Behav Neurosci.* – 2006. – Vol. 120, № 3. – P. 632–840.
131. Petersen S.L., Intlekofer K.A., Moura-Conlon P.J., Brawer D.N., Sans J.D., Lopez J.A. Novel progesterone receptors: neural localization and possible functions // *Front Neurosci.* – 2013. – Vol. 7. – P.164–170.
132. Petrusis A. Chemosignals and hormones in the neural control of mammalian sexual behavior // *Front Neuroendocrin.* – 2013. – Vol. 34, № 4. – P. 255–267.
133. Pfau D.R., Hobbs N.J., Breedlove S.M., Jordan C.L. Sex and laterality differences in medial amygdala neurons and astrocytes of adult mice // *J Comp Neurol.* – 2016 Jan 18. doi: 10.1002/cne.23964.
134. Phillips A.G., Ahn S., Howland J.G. Amygdalar control of the mesocorticolimbic dopamine system: parallel pathway to motivated behavior // *Neurosci Biobehav Rev.* – 2003. – Vol.27, № 6. – P. 543–554.
135. Pigache R.M. The anatomy of «paleocortex»: A critical review // *Adv. Anat., Embryol. and Cell Biol.* – 1970. – Vol. 43, № 6. – P. 1–62.
136. Piva F., Borrell J., Limonta P., Gavazzi G., Martini L. Role of the amygdala and the organum vasculosum laminal terminalis in the control of ovarian function in the female rat // *J Steroid Biochem.* – 1979. – Vol. 11. – P. 1007–1014.
137. Popescu A.T., Paré D. Synaptic interactions underlying synchronized inhibition in the basal amygdala: evidence for existence of two types of projection cells // *J. Neurophysiol.* – 2011. – Vol. 105, №. 2. – P.687–696.
138. Portillo W., Diaz N.F., Cabrera E.A., Fernandez-Guasti A., Paredes R. G. Comparative analysis of immunoreactive cells for androgen receptors and oestrogen receptors alpha in copulating and non-copulating male rats // *J Neuroendocrinol.* – 2006. – Vol. 18, № 3. – P. 168–176.
139. Pro-Sistiaga P., Mohedano-Moriano A., Ubeda-Banon I., Del Mar Arroyo-Jimenez M., Marcos P., Artacho-Perula E., Crespo C., Insausti R., Martinez-Marcos A. Convergence of olfactory and vomeronasal projections in the rat basal telencephalon // *J Comp Neurol.* – 2007. – Vol. 504, № 4. – P. 346–362.
140. Prossnitz E.R., Arterburn J.B., Smith H.O., Oprea T.I., Sklar L.A., Harthaway H.J. Estrogen signaling through the transmembrane G protein-coupled receptor GPR30 // *Annual Rev Physiol.* – 2008. – Vol. 70. – P. 165–190.
141. Rao B.N., Pal G.K., Pravati P. Effect of subcutaneous injection of estradiol on feeding and drinking behaviors and body weight in basolateral amygdaloid lesioned rats // *Ann Neurosci.* – 2013. – Vol. 20, № 4. – P. 139–144.
142. Rasakham K., McGillivray K.L., Liu-Chen L.Y. Sex differences in U50, 488H-induced phosphorylation of p44/42 mitogen-activated protein kinase in the guinea pig brain // *Neuroscience.* – 2012. – Vol. 223. – P. 447–456.
143. Rasia-Filho A.A., Dalpian F., Menezes I.C., Brusco J., Moreira J.E., Cohen R.S. Dendritic spines of the medial amygdala: density, share and subcellular modulation by sex steroids // *Histol. Histopathol.* – 2012. – Vol. 27, № 8. – P. 9850–9860.
144. Rasia-Filho A.A., dos Santos P., Gehlen G., Achaval M. Glial fibrillary acidic protein immunodetection and immunoreactivity in the anterior and posterior medial amygdala of male and female rats // *Brain Res Bull.* – 2002. – Vol. 58, № 1. – P. 67–75.
145. Rasia-Filho A.A., Fabian C., Rigoti K.M., Achaval M. Influence of sex, estrous cycle and motherhood on dendritic spine density in the rat medial amygdala revealed by the Golgi method // *Neurosci.* – 2004. – Vol. 126, № 4. – P. 839–847.
146. Relkin R. Relative efficiency of pinealectomy, hypothalamic and amygdaloid lesions in advancing puberty // *Endocrinology.* – 1971. – Vol. 88, № 2. – P. 415–418.
147. Revankar C.M., Cimino D.F., Sklar L.A., Arterburn J.B., Prossnitz E.R. A transmembrane intracellular estrogen receptor mediates rapid cell signaling // *Science.* – 2005. – Vol. 307. – P. 1625–1630.
148. Revankar C.M., Mitchell H.D., Field A.S., Burai R., Corona C., Ramesh C., Sklar L.A., Arterburn J.B., Prossnitz E. R. Synthetic estrogen derivatives demonstrate the functionality of intracellular GPR30 // *ACS Chem Biol.* – 2007. – Vol. 17. – P. 536–544.
149. Rocha M.L., Mestriner R.G., Hermel E.E., Xavier L.L., Rasia-Filho A.A., Alchaval M. Neuronal somatic volume of posteroventral medial amygdala cells from males and across the estrous cycle of female rats // *Neurosci Lett.* – 2007. – Vol. 420, № 2. – P. 110–115.
150. Roselli C.E., Stormshak F. Ontogeny of cytochrome P450 aromatase mRNA expression in the developing sheep brain // *J Neuroendocrinol.* – 2012. – Vol. 24, № 3. – P. 443–452.
151. Rowniak M. The amygdala in the guinea pig is sexually dimorphic – a morphometric study // *Brain Res.* – 2014. – Vol. 1524. – P. 44–53.
152. Rubinow M.J., Drogos L.L., Juraska J.M. Age-related dendritic hypertrophy and sexual dimorphism in rat basolateral amygdala // *Neurobiol Aging.* – 2009. – Vol. 30, № 1. – P. 137–146.
153. Russell N.V., Ogaga-Mgbonyebi E.V., Habteab B., Dunigan A.I., Tesfay M.A., Clancy A.N. Sexual responses of the male rat medial preoptic area and medial amygdala to estrogen.

- II: Site specific effects of selective estrogenic drugs // *Horm Behav.* – 2012. – Vol. 62, № 1. – P. 58–66.
154. Sakamoto K., Wakabayashi Y., Yamamura T., Tanaka T., Takeuchi Y., Mori Y., Okamura H. A population of kisspeptin/neurokinin B neurons in the arcuate nucleus may be the central target of the male effect phenomenon in goats // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 11: e81017.
155. Salazar I., Sancey-Quinteiro P., Cifuentes J.M. General organization of the perinatal and adult accessory olfactory bulb in mice // *Anat Rec Discov Mol Cell Evol Biol.* – 2006. – Vol. 288, № 9. – P. 1009–1025.
156. Saldanha C.J., Walters B.J., Fraley G.S. Neurons that co-localize aromatase – and kisspeptin-like immunoreactivity may regulate the HPG axis of the Mallard drake (*Anas platyrhynchos*) // *Gen Comp Endocrinol.* – 2010. – Vol. 166, № 3. – P. 606–613.
157. Samuelson C.L., Meredith M. Categorization of biologically relevant chemical signals in the amygdala // *Brain Res.* – 2009. – Vol. 1263. – P. 33–42.
158. Sandhu K.V., Lang D., Muller B., Nullmeier S., Yanagawa Y., Schwegler H., Stork O. Glutamic acid decarboxylase 67 haplodeficiency impairs social behavior in mice // *Genes Brain Behav.* – 2014. – Vol. 13, № 4. – P. 439–450.
159. Sano K., Tsuda M. C., Musatov S., Sakamoto T., Ogawa S. Differential effects of site-specific knockdown of estrogen receptor α in the medial amygdala, medial preoptic area and ventromedial nucleus of the hypothalamus on sexual and aggressive behavior of male mice // *Eur J Neurosci.* – 2013. – Vol. 37, № 8. – P. 1308–1319.
160. Santiago A.C., Shammah-Lagnado S.J. Efferent connections of the nucleus of the lateral olfactory tract in the rat // *J Comp Neurol.* – 2004. – Vol. 471, № 3. – P. 314–332.
161. Santiago A.C., Shammah-Lagnado S.J. Afferent connections of the amygdalopiriform transition area in the rat // *J Comp Neurol.* – 2005. – Vol. 489, № 3. – P. 349–371.
162. Segovia S., Garcia-Falgueras A., Carrillo B., Collado P., Pinos H., Perez-Laso C., Vinader-Caerols C., Beyer C., Guillamon A. Sexual dimorphism in the vomeronasal system of the rabbit // *Brain Res.* – 2006. – Vol. 1102, № 1. – P. 52–62.
163. Sevelinges Y., Gervais R., Messaoudi B., Granjon L., Mouly A.M. Olfactory fear conditioning induces field potential potentiation in rat olfactory cortex and amygdala // *Learn Mem.* – 2004. – Vol. 11, № 6. – P. 761–769.
164. Sheridan P.J., Sar M., Stumpf W.E. Autoradiographic localization of 3H- estradiol or its metabolites in the central nervous system of the developing rat // *Endocrinol.* – 1974. – Vol. 94, № 5. – P. 1386–1390.
165. Shima N., Yamaguchi Y., Yuri K. Distribution of estrogen receptor beta mRNA-containing cells in ovariectomized and estrogen-treated female rat brain // *Anat Sci Int.* – 2003. – Vol. 78, № 2. – P. 85–97.
166. Shinoda K., Nagano M., Osawa Y. Neuronal aromatase expression in preoptic, strial and amygdaloid regions during late prenatal and early postnatal development in the rat // *J Comp Neurol.* – 1994. – Vol. 343, № 1. – P. 113–129.
167. Spary E.J., Chapman S.E., Sinfield J.K. Novel G protein-coupled oestrogen receptor GPR30 shows changes in mRNA expression in the rat brain over the oestrogen cycle // *Neurosignals.* – 2013. – Vol. 21, № 1–2. – P. 14–27.
168. Stanic D., Dubois S., Chua H.K., Tonge B., Rinehart N., Horne M.K., Boon W.C. Characterization of aromatase expression in the adult male and female mouse brain. I. Coexistence with oestrogen receptors α and β , and androgen receptors // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, № 3. – pp. 90454.
169. Stefanova N. Gamma-aminobutyric acid-immunoreactive neurons in the amygdala of the rat – sex differences and effect of early postnatal castration // *Neurosci Lett.* – 1998. – Vol. 255, № 3. – P. 175–177.
170. Swanson L.W., and Petrovich G.D. What is the amygdala // *Trends Neurosci.* – 1998. – Vol. 21. – P. 323–331.
171. Takahashi L.K. Olfactory systems and neural circuits that modulate predator odor fear // *Front Behav Neurosci.* – 2014. – Vol. 8. – P. 72–78.
172. Thomas P., Pang Y. Membrane progesterone receptors: evidence for neuroprotective, neurosteroid signaling and neuroendocrine functions in neuronal cells // *Neuroendocrinol.* – 2012. – Vol. 96. – P. 162–171.
173. Tian Z., Wang Y., Zhang N., Guo Y.Y., Feng B., Liu S.B., Zhao M.G. Estrogen receptor GPR30 exerts anxiolytic effects by maintaining the balance between GABAergic and glutamatergic transmission in the basolateral amygdala of ovariectomized mice after stress // *Psychoneuroendocrinology.* – 2013. – Vol. 38, №10. – P. 2218–2233.
174. Toffoletto S., Lanzenberger R., Gingnell M., Sundstrom-Poromaa I., Comasco E. Emotional and cognitive functional imaging of estrogen and progesterone effects in the female human brain. A systematic review // *Psychoneuroendocrin.* – 2014. – Vol.50. – P. 28–52.
175. Turner B.H., Herkenham M. Thalamoamygdaloid projections in the rat: a test of the amygdala's role in sensory processing // *J Comp Neurol.* – 1991. – Vol. 313, № 2. – P. 295–325
176. Veening J.G., Coolen L.M. Neuronal mechanisms of sexual behavior in the male rat: emphasis on ejaculation-related circuits // *Pharmacol Biochem Behav.* – 2014. – Vol. 121. – P. 170–183.
177. Vinader-Caerols C., Collado P., Segovia S., Guillamon A. Estradiol masculinizes the posteromedial cortical nucleus of the amygdala in the rat // *Brain Res Bull.* – 2000. – Vol. 53, № 3. – P. 269–273.
178. Xing L., Esau C., Trudeau V. L. Direct Regulation of Aromatase B Expression by 17 β -Estradiol and Dopamine D1 Receptor Agonist in Adult Radial Glial Cells // *Front. Neurosci.*, 12 January 2016. – <http://dx.doi.org/10.3389/fnins.2015.00504>.
179. Wang Z. Species differences in the vasopressin-immunoreactive pathways in the bed nucleus of the stria terminalis and medial amygdaloid nucleus in prairie voles (*Microtus ochrogaster*) and meadow voles (*Microtus pennsylvanicus*) // *Behav Neurosci.* – 1995. – Vol. 109, № 2. – P. 305–311.
180. Wang Z., Bullock N.A., De Vries G.J. Sexual differentiation of vasopressin projections of the bed nucleus of the stria terminalis and medial amygdaloid nucleus in rats. // *Endocrinology.* – 1993. – Vol. 132, № 6. – P. 2299–2306.
181. Wang Z., De Vries G.J. Androgen and estrogen effects on vasopressin messenger RNA expression in the medial amygdaloid nucleus in male and female rats. // *J Neuroendocrinol.* – 1995. – Vol. 7, № 11. – P. 827–831.
182. Weathington J.M., Puhly C., Hamki A., Strahan J. A., Cooke B. M. Sexually dimorphic patterns of neural activity in response to juvenile social subjugation // *Behav Brain Res.* – 2013. – Vol. 256. – P.464–471.
183. Westberry J., Meredith M. The influence of chemosensory input and gonadotropin releasing hormone on mating behavior circuits in male hamsters // *Brain Res.* – 2003. – Vol. 974, № 1–2. – P. 1–16.
184. Williams M.A., Turchan J., Lu Y. Protection of human cerebral neurons from neurodegenerative insults by gene delivery of soluble tumor necrosis factor p75 receptor // *Exp. Brain Res.* – 2005. – Vol. 165, № 9. – P. 383–391.
185. Yamada T., Green M. The effect of basolateral ablation of the amygdala on endocrine function in the rat // *Endocrinology.* – 1960 – Vol. 66, № 4. – P. 565–574.
186. Yamaguchi N., Yuri K. Changes in oestrogen receptor – β mRNA expression in male rat brain with age // *J Neuroendocrinol.* – 2012. – Vol. 24, № 2. – P. 310–318.
187. Yokosuka M., Okamura H., Hayashi S. Postnatal development and sex difference in neurons containing estrogen receptor-alpha immunoreactivity in the preoptic brain, the diencephalon and the amygdala in the rat // *J Comp Neurol.* – 1997. – Vol. 389, № 1. – P. 81–93.