

УДК 591.39:612.826:599.323.4

ПАЛЕОАМИГДАЛА: МОРФОГЕНЕЗ ЯДЕРНЫХ, ПАЛЕОКОРТИКАЛЬНЫХ И МЕЖУТОЧНЫХ ФОРМАЦИЙ В ПОСТНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ РАЗВИТИЯ КРЫСЫ

© 2015 г. А. В. Ахмадеев, Л. Б. Калимуллина

Башкирский государственный университет

450076, Уфа, ул. Заки Валиди, 32

E-mail: mpha@ufanet.ru

Поступила в редакцию 15.05.2013 г.

Окончательный вариант получен 08.11.2013 г.

Исследована цитоархитектоника и выраженность апоптоза, как показателя стабилизации формообразовательных процессов, в ядерных, палеокортикальных и межзубчатых формациях палеоамигдалы крысы на 21-ый, 24-ый, 28-ой и 31 дни постнатального развития крысы. Проведенный анализ свидетельствует о том, что морфогенез указанных формаций характеризуется гетерохронией, обусловленной сложностью их структурной организации, предопределенной филогенетическим возрастом. На 21-й день постнатального развития крысы хорошо дифференцируется только дорсомедиальное ядро, на 24–28-й день – заднее медиальное ядро. Медиальная часть заднего кортикального ядра (межзубчатая формация) дифференцируется от латеральной части этого ядра на 28 день. Имеющая характеристики палеокортикальной формации, латеральная часть заднего кортикального ядра, приобретает свойственную для взрослой особи цитоархитектонику на 31 день постнатального развития. Динамика изменений величин апоптического индекса отражает процессы стабилизации формообразовательных процессов, охарактеризованных на основании цитоархитектонических критериев. Полученные результаты и данные нейрогенетики, указывая на наличие пространственно-временных градиентов в формировании МК и множественность исходных гистогенетических доменов, свидетельствуют о правильности ранее высказанной концепции (Акмаев, Калимуллина, 1993) о субстрате этого образования мозга как ядерно-палеокортикальном компоненте мозга.

Ключевые слова: палеоамигдала, миндалевидный комплекс мозга, морфогенез, постнатальный период развития, ядра, палеокортекс, генетические маркеры субпаллиальных, паллиальных структур мозга.

DOI: 10.7868/S0475145015010024

Миндалевидный комплекс (МК) вовлечен в регуляцию 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 (Чепурнов, Чепурнова, 1981, Акмаев, Калимуллина, 1993, Романова, 2005, Любашина, 2008). Велика роль МК в определении личностных характеристик человека в связи с его участием в формировании эмоций, кратковременной и долговременной памяти, процессах обучения (Симонов, 1987, Шуваев, Суворов, 2001; Шулговский, 2003). Нарушение функций МК лежит в основе многих психоневрологических расстройств (Bupesh et al., 2010, 2011, Medina et al., 2011, Chiaroni et al., 2013, Josephson et al., 2013), причинами которых могут быть нарушения морфогенеза его структур, вызванные стрессорными воздействиями в пренатальном и раннем постнатальном периоде

развития организма. Это указывает на актуальность исследований механизмов его формирования в процессе индивидуального развития организмов.

Изучение морфогенеза структур МК, на территории которого произошло формирование древней коры – палеокортекса, способно внести вклад в понимание путей эволюции мозга и сформировать базис для успешного развития нового направления эволюционной нейробиологии – геноархитектоники корковых и подкорковых формаций. Фундаментальными исследованиями по эволюционной нейрогистологии выявлена генетическая связь между подкорковыми центрами и корковыми формациями, т.к. показано, что экраные центры (включая и корковые формации) формируются на основе ядерных центров (Заварзин, 1986), и этот процесс происходит постепенно, через стадии переходных структур, получивших на-

звание межуточных формаций (Филимонов, 1974).

Эволюционно-морфологические исследования показали, что в составе МК, представляющего собой ядерно-палеокортикальный компонент мозга, следует выделять древнюю часть — палеоамигдалу, старую часть — архиамигдалу, и филогенетически новую часть — неоамигдалу (Акмаев, Калимуллина, 1993, Ахмадеев, Калимуллина, 2005, Akhmadeev, Kalimullina, 2005). Субстратом палеоамигдалы являются структуры кортико-медиальной группировки заднего отдела МК: дорсомедиальное, заднее медиальное и заднее кортикальное ядра (Akhmadeev, Kalimullina, 2005). Несмотря на то, что перечисленные структуры обозначаются в литературе термином “ядра”, они имеют различия в цитоархитектонических характеристиках и нейронной организации, указывающие на их различный филогенетический возраст (Akhmadeev, 2001). Дорсомедиальное и заднее медиальное ядра являются типичными ядерными центрами и представляют собой филогенетически древние структуры. В составе заднего кортикального ядра 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 палеокортекса (Pigache, 1971). Медиальная часть заднего кортикального ядра является межуточной формацией, т.к. ее структурная организация является переходной между ядрами и палеокортексом. Вопрос — как происходит морфогенез ядер, межуточных и палеокортикальных формаций палеоамигдалы — остается неисследованным.

Целью работы являлся цитоархитектонический анализ морфогенеза ядерных, межуточных и палеокортикальных формаций палеоамигдалы в постнатальном периоде развития крысы и обсуждение выявленных закономерностей с привлечением сведений нейрогенетики о роли гистогенетических доменов, формируемых в эмбриогенезе, в их формировании.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА

Исследование цитоархитектоники проведено на 20 крысах линии Вистар, головной мозг которых изучали на 21-й, 24-й, 28-й и 31 дни постнатального развития (5 самцов на каждый срок). Выбор данного периода для исследования был продиктован двумя обстоятельствами: 1. учетом срока, когда в постнатальном периоде (ПП) развития крысы структуры палеоамигдалы распознаются цитоархитектонически. Известно, что МК (как гомогенное скопление клеток) можно распознать, начиная с 14-го дня эмбрионального развития, но дифференцировка на ядра начинает-

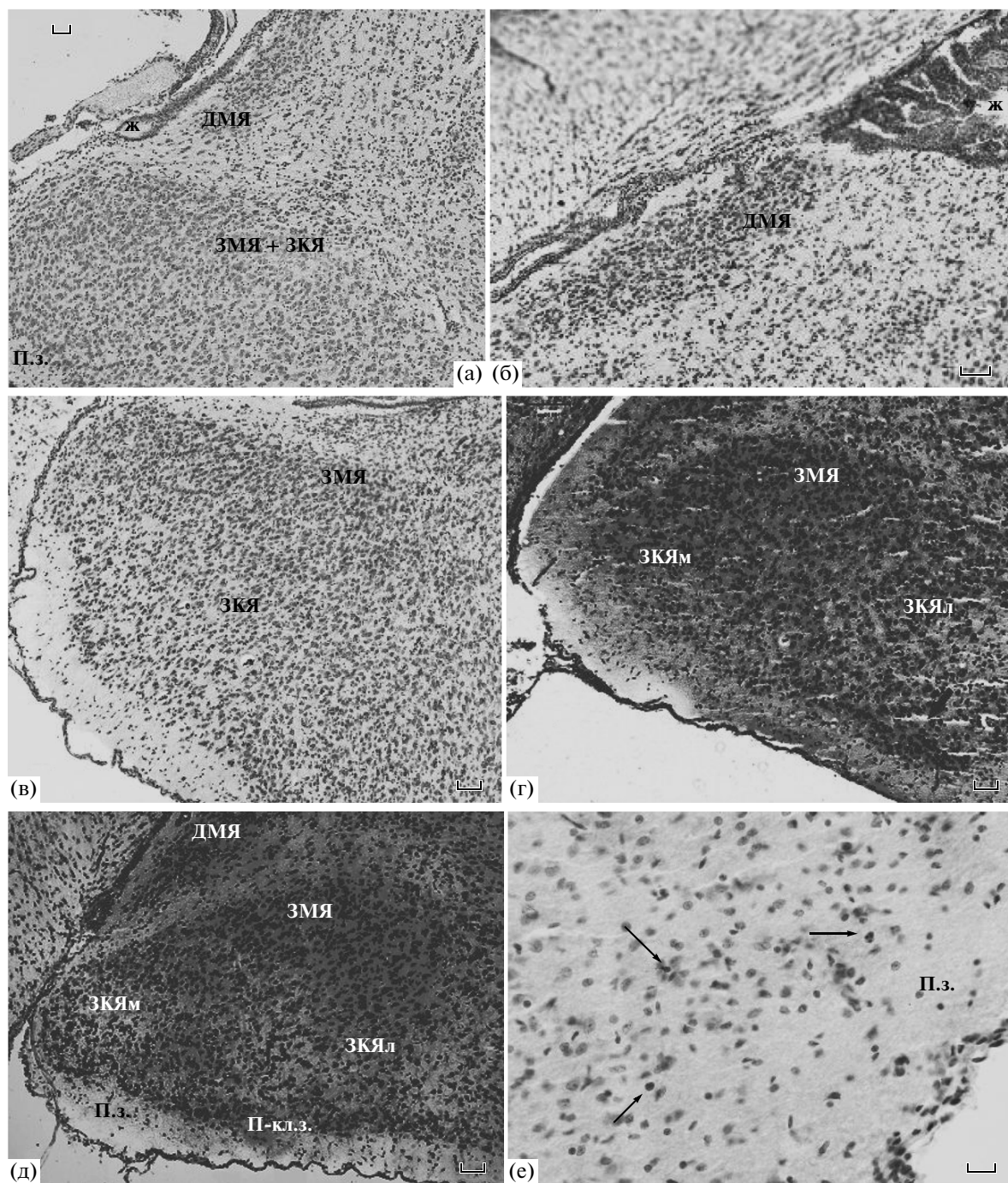
ся с 8-го дня ПП и протекает до 40-го дня, при этом цитоархитектонически структуры МК распознаются с 20 дня ПП (Ricotti, 1965, Kozik, Szczech, 1976, Jagalska-Majewska et al., 2003); 2. отсутствием в литературе сведений о морфогенезе различных по цитоархитектонике структур палеоамигдалы в ранний ювенильный период развития крысы, который протекает с 21 по 28 дни постнатального развития и характеризуется важными перестройками в нейроэндокринной системе мозга, протекающими с участием палеоамигдалы. Известно, что нейроны палеоамигдалы имеют рецепторы к половым стероидам и включаются в формирование положительной обратной связи (Docke et al., 1978, Rasia-Filho et al., 2012).

Эвтаназию проводили с соблюдением правил гуманного обращения с экспериментальными животными, изложенных в Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS N 123) от 18 октября 2006 года. Готовили серийные фронтальные срезы толщиной 20 мкм, которые окрашивали крезолом фиолетовым по Нисслю. Апоптотные клетки выявляли методом TUNEL. Головной мозг 20 крыс (по пять особей в соответствующие сроки) фиксировали в 4% параформальдегиде на 0.1 М фосфатном буфере (PBS, pH 7.3–7.4), заливали в парафин и готовили фронтальные срезы толщиной 5 мкм, которые помещали на предметные стекла, покрытые L-лизином. Для выявления TUNEL-окрашенных структур использовали набор реактивов AporTag In Situ Apoptosis Detection Kit (фирма Chemicon). Подсчет апоптического индекса (АИ) производили по формуле предложенной (Rakic, Zecsev, 2000), вводя в нее суммарное количество клеток, содержащихся в трех следующих друг за другом срезах. Статистическую обработку выполняли с использованием методов параметрической статистики с помощью пакета программ “Statistica ‘99 Edition” (Kernel release 5.5 by StatSoft inc. 1984–1999). Для оценки значимости сравнения вариационных рядов использовали *t*-критерий Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Палеоамигдала располагается в заднем отделе МК, формируя медио-базальный угол полушария конечного мозга. Изучение цитоархитектоники структур палеоамигдалы на различных сроках постнатального периода (ПП) позволило выявить динамику происходящих перестроек, имеющих определенные особенности в каждой из изученных формаций.

На 21 день ПП дорсомедиальное ядро (ДМЯ) образовано скоплением нейронов, которое прилежит к узкому выросту нижнего рога бокового желудочка (рисунок). Нейроны ядра преимущественно среднего размера, их перикарионы



Цитоархитектоника структур палеоамигдалы на различных сроках постнатального развития крысы: (а) – 21 день, (б) и (в) – 24 день, (г) – 28 день, (д, е) – 31 день постнатального периода. Обозначения: ДМЯ – дорсомедиальное ядро; (ж) – нижний рог бокового желудочка; ЗМЯ + ЗКЯ – скопление нейронов, формирующих заднее медиальное и заднее кортикальное ядра; ЗМЯ – заднее медиальное ядро, ЗКЯ – заднее кортикальное ядро, ЗКЯм – медиальная часть заднего кортикального ядра, ЗКЯл – латеральная часть заднего кортикального ядра, П.з. – поверхностная зона, П-кл.з. – поверхностно-клеточная зона, Г.з. – глубокая зона латеральной части заднего кортикального ядра. Фото (а–д) – окраска по Нислю, (е) – апоптозные тельца в ЗКЯ показаны стрелками (в препаратах, приготовленных по методу TUNEL они идентифицируются по характерной окраске, отличной от окраски по Нислю). Масштаб (а–д) – 50 мкм, (е) – 200 мкм.

округлой или овальной формы. Среди нейронов располагаются олигодендроциты, а в периферических зонах ядра преобладают клетки астроцитарной глии. Скопление нейронов, формирую-

щих заднее медиальное ядро (ЗМЯ), распознается лишь по топографии, т.к. имеет такую же плотность нейронов, что и заднее кортикальное ядро (ЗКЯ). Эти два ядра в указанный срок ПП образу-

Динамика интенсивности апоптоза в структурах палеоамигдалы в постнатальном развитии крысы ($M + m$)

Сроки ПП	21 день	24 день	28 день	31 день
ДМЯ	3.42 ± 0.95	2.40 ± 0.29	2.47 ± 0.51	2.66 ± 0.39
ЗМЯ	3.80 ± 0.34	3.77 ± 0.82	2.85 ± 0.51	2.65 ± 0.49
ЗКЯ _м	$3.34 + 0.35$	$3.60 + 0.37$	3.77 ± 0.71	2.59 ± 0.96
ЗКЯ _л	$3.67 + 0.79$	$3.45 + 0.43$	3.13 ± 0.37	2.49 ± 0.38

ют единую клеточную массу, занимающую медио-базальный угол полушария конечного мозга (ЗМЯ + ЗКЯ, рисунок, фрагмент а). Нейроны заднего медиального ядра, (расположенные в дорсальной части скопления ЗМЯ + ЗКЯ), среднего размера, обладают полигональными телами. Заднее кортикальное ядро образовано большим скоплением крупных и средних нейронов, расположенных равномерно по всей площади этого ядра. В силу этого зоны ядра — поверхностно-клеточная и глубокая, не распознаются. Поверхностная зона (часто называемая плексиформным слоем) дифференцируется легко, т.к. бедна клетками и находится на базальной поверхности мозга. Нейроны ядра имеют крупные размеры и различные формы перикариона — есть полигональные, округлые, веретеновидные. В этот срок не удается дифференцировать заднее кортикальное ядро на медиальную и латеральную части.

На 24 день ПП изменяется взаиморасположение нижнего рога бокового желудочка и ДМЯ. Если на 21 день это ядро находилось латерально от стенки нижнего рога бокового желудочка, то на 24 день (вследствие увеличения размеров полушария и роста желудочков) оно смещается под желудочек (рисунок, б). В остальном картина та же, что и на 21 день ПП — превалируют нейроны среднего размера, крупные нейроны сосредоточены больше по периферии ядра. Плотность нейронов, образующих ЗМЯ, увеличивается, вследствие чего оно приобретает характер узкой полоски нервных клеток, которая слегка отличается от лежащего под ним заднего кортикального ядра (ЗКЯ) большей густотой их расположения (рисунок, в). На 24 день ПП плотность нейронов в медиальной и латеральной части Сор не различается, но появляются различия по набору нейронов. В медиальной части преобладает округлая и полигональная форма нейронов, в латеральной — появляются нейроны с угловатой формой перикариона, носящие характер пирамидообразных.

На 28 день ПП скопление средних и мелких нейронов, формирующих ДМЯ, располагается под нижним рогом бокового желудочка, отделяясь от него волокнистыми прослойками. ЗМЯ образовано нейронами, которые формируют узкую полоску плотно упакованных клеток. Оно отли-

чается от расположенного под ним заднего кортикального ядра большей густотой расположения нейронов и глии (рисунок, г). В составе ЗКЯ можно выделить медиальную (ЗКЯ_м) и латеральную части (ЗКЯ_л), т.к. в латеральной части ядра над поверхностной зоной появляются очаговые скопления пирамидообразных нейронов — зачаток поверхностно-клеточной зоны (на рисунке, г, показаны стрелкой). Можно также отметить, что толщина поверхностной зоны возрастает по сравнению с 21 днем ПП вдвое, что, очевидно, свидетельствует о нарастании связей этого ядра, в первую очередь, с обонятельными луковицами.

На 31 день ПП (рисунок, д) скопление нейронов, формирующее ДМЯ, сохраняет свою конфигурацию, описанную в более ранние сроки. ЗМЯ распознается за счет большей плотности расположения составляющих его однотипных нейронов. В ЗКЯ хорошо дифференцируются медиальная и латеральная части, при этом в латеральной части четко разграничиваются три зоны (поверхностная, поверхностно-клеточная и глубокая). Приведенные данные показывают, что в заднем кортикальном ядре наиболее интенсивные перестройки происходят в его латеральной части, в которой формируются зоны, имеющие особенности цитоархитектоники.

Итак, анализ цитоархитектоники структур палеоамигдалы на разных сроках ПП выявляет гетерохронную дифференцировку ее ядерных, палеокортикальных и межзачаточных формаций. На 21-й день ПП хорошо дифференцируется только ДМЯ, на 24–28-й день — ЗМЯ, ЗКЯ_м дифференцируется от ЗКЯ_л на 28 день. При этом ЗКЯ_л приобретает свойственные для взрослой особи цитоархитектонические характеристики на 31 день ПП.

Выявление апоптоза и оценка его интенсивности путем подсчета АИ были предприняты, исходя из предположения, что величина АИ будет отражать и выраженность происходящих структурных перестроек. Полученные результаты представлены в таблице.

Данные таблицы показывают, что относительно высокий АИ (хотя и не значимый) в ДМЯ имеет место только на 21 день ПП, в заднем медиальном ядре (ЗМЯ) — на 21 и 24 дни ПП, а затем он снижается, в ЗКЯ подобное снижение АИ происходит на 31 день ПП. Это показывает, что интенсивность апоптоза снижается по мере стабилизации формообразовательных процессов, охарактеризованных на основании цитоархитектонических критериев. Сдвиги в величинах АИ не являются значимыми, но это не делает их менее информативными.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты анализа позволили выявить следующие закономерности: 1. морфогенез в ядерных структурах палеоамигдалы завершается раньше,

чем в межзачаточных и палеокортикальных формациях; 2. морфогенез структур на медиальной поверхности полушария (ДМЯ, ЗМЯ и ЗКЯм), имеет дорсо-вентральный пространственно-временной градиент; 3. морфогенез ЗКЯ характеризуется медио-латеральным пространственно-временным градиентом.

1. Дорсомедиальное и заднее медиальное ядра являются типичными ядерными центрами. Это самые древние ядра МК, функция которых заключается в модулирующем влиянии на репродуктивные центры гипоталамуса (Акмаев, Калимуллина, 1993). Учение о редковветвистой (РНС) и густовветвистой нейронных системах (ГНС) мозга (Леонтович, 1978), позволяет отнести их к филогенетически древней РНС. Известно, что эти ядра испытывают перестройки под влиянием неонатальной андрогенизации (Аkhmadeev, 2007, 2008), что указывает на их вовлечение в процесс половой дифференциации мозга. Согласно данным нейрогенетики их формирование происходит из каудо-вентрального паллиального подразделения экстрателенцефалического прогениторного домена — передней педункулярной области, для которой характерна экспрессия генов *Lhx6* (LIM homeobox 6), *Nkx2.1* (NK2 homeobox 1), *Calb1-b* (calbindin 1; García-López et al., 2008, Vupesh et al., 2010, 2011, Medina et al., 2011).

2. Межзачаточная формация — ЗКЯм, замыкающая вентральную ось на медиальной поверхности полушария, по своей структурной организации отличается от рассмотренных выше ядер тем, что формирующие ее клеточные скопления располагаются над поверхностной малоклеточной зоной, выходящей на поверхность мозга. Гистохимические исследования показали, что поверхностная малоклеточная зона состоит из глутамат- и кальретинин-содержащих волокон, а также включает немногочисленные клетки, дающие реакцию на NO-синтазу, кальретинин и кальбиндин. Нейроны ЗКЯм обладают иммунореактивностью на NO-синтазу, чем отличаются от дорсомедиального и заднего медиального ядер (Guirado et al., 2008). По мнению ряда авторов, проводивших нейрогенетические исследования, оно является производным вентрального паллиума, для которого характерна экспрессия гена *Lhx9* (LIM homeobox 9), *Lhx2* (LIM homeobox 2), *Tbr1* (T-box brain gene 1; Guirado et al., 2008, Vupesh et al., 2010, 2011, Medina et al., 2011). Различия между ЗКЯм и дорсально расположенными ядрами палеоамигдалы (ДМЯ и ЗМЯ) выявлены и на основании особенностей экспрессии *Shh* (Sonic Hedgehog) и *Nkx2-1* (Nk2 homeobox 1) генов (Carney et al., 2010).

3. Медио-латеральный градиент, выявленный при изучении цитоархитектоники ЗКЯ, обусловлен “отставленным” созреванием его латеральной части, наиболее сложной по строению, которое завершается на 31 ПП. Показано, что ЗКЯм

формируется из вентрального паллиума и характеризуется экспрессией *Ngn2* (Neurogenin 2) и/или *Sema5a* (Semaphorin 5A) генов. В противоположность ей, ЗКЯл характеризуется слабой экспрессией этих генов, но в ней определяется экспрессия *CDH8* (Cadherin 8) и *Emx1* (Empty spiracles homeobox 1) генов, что указывает, что эта территория является дериватом латерального паллиума (Medina et al., 2004). Известно, что нейрональные прогениторные клетки мигрируют из него по латеральному кортикальному тракту, принимая участие в формировании пириформной коры и амигдалы (Carney et al., 2006).

Дифференцировка ЗКЯм, вероятно, напрямую связана с нейрогенезом добавочной обонятельной луковицы, с которой имеет прямые связи (Scalia, Winans, 1975). Известно, что ЗКЯл имеет прямые связи с основной обонятельной луковицей. Установлено, что на территории ЗКЯ происходит интеграция обонятельной информации, поступающей из обеих обонятельных луковиц, которая затем передается в другие структуры МК и мозга (Pro-Sistiaga et al., 2007). Сложностью структурно-функциональной организации ЗКЯ, наличием двух разных прогениторных доменов — вентрального и латерального паллиума — следует объяснить тот факт, что оно “оформляется” только на 31 день ПП. При этом, несомненно, играет роль и длительный морфогенез основной обонятельной луковицы, которая в отличие от добавочной обонятельной луковицы (5 день ПП) происходит до 30 дня ПП (Rosselli-Austin, Altman, 1979, Salazar et al., 2006).

Известно, что апоптоз имеет место, как в условиях нормы, так и патологии. Роль апоптоза в обновлении и утилизации клеток является решающей и общепризнанной (Калиниченко, Матвеева, 2007). В нервной системе, начиная с самых ранних стадий развития, и в течение всего онтогенеза, имеет место массовая гибель клеток, при которой мозг теряет до 70% нейронов (Meier, Finch, Evan, 2000, Oppenheim, 1999, Rakic, 2002). В зрелом мозгу человека ежегодно погибает около 10 млн нервных клеток (Корочкин, Михайлов, 2000).

Показано, что апоптоз при нормально развивающихся процессах индивидуального развития мозга синхронизирован с пролиферацией и миграцией постмитотических клеток (Калиниченко, Матвеева, 2007). Исходя из этого, выявление апоптоза и оценка его интенсивности путем подсчета АИ были предприняты нами, исходя из предположения, что величина АИ будет отражать и выраженность происходящих структурных перестроек. Полученные результаты подтвердили наше предположение, показав, что показатели АИ снижаются по мере возрастания сроков ПП, отражая стабилизацию морфогенетических процессов. Вероятно, апоптоз обусловлен специализацией синаптических мишеней и отражает процесс

формирования нервных связей структур палеоамигдалы с добавочной и основной обонятельной луковицами, а также гипоталамическими репродуктивными центрами (Калиниченко, Матвеева, 2007).

Проведенный цитоархитектонический анализ свидетельствует о том, что морфогенез ядерных, палеокортикальных и межучочных формаций палеоамигдалы характеризуется гетерохронией, обусловленной сложностью их структурной организации, предопределенной их филогенетическим возрастом. Современные данные нейрогенетики углубляют существующие представления об эволюционных преобразованиях мозга, проливая свет на источники формирования ядерных, межучочных и палеокортикальных формаций, источниками которых являются субпаллидарные, вентропаллиарные и латеропаллиарные гистогенетические домены эмбрионального мозга. В целом, полученные результаты и данные нейрогенетики, указывая на наличие пространственно-временных градиентов в формировании МК и множественность исходных гистогенетических доменов, свидетельствуют о правильности ранее высказанной концепции (Ахмаев, Калимуллина, 1993) на субстрат этого образования мозга как ядерно-палеокортикальный компонент мозга.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ахмаев И.Г., Калимуллина Л.Б. Миндалевидный комплекс мозга: функциональная морфология и нейроэндокринология. М.: Наука, 1993. 272 с.
- Заварзин А.А. Труды по теории параллелизма и эволюционная динамика тканей. Л.: Наука, 1986. 158 с.
- Калиниченко С.Г., Матвеева Н.Ю. Морфологическая характеристика апоптоза и его значение в нейрогенезе // Морфология. 2007. Т. 131. № 2. С. 16–28.
- Калимуллина Л.Б., Ахмаев А.В. Архиамигдала: цитоархитектоника, нейронная организация и цитологические характеристики нейронов // Фундаментальные исследования. 2005. № 8. С. 20–22.
- Корочкин Л.И., Михайлов Ф.Г. Введение в нейрогенетику. М.: Наука, 2000. 274 с.
- Леонтович Т.А. Нейронная организация подкорковых образований переднего мозга. М.: Медицина, 1978. 384 с.
- Любашина О.А. Миндалевидный комплекс мозга в системе центральной регуляции висцеральных функций. Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. СПб.: Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, 2008. 38 с.
- Романова И.Д. Респираторные влияния ядер миндалевидного комплекса и механизмы их реализации. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Самара: Самарский госуниверситет, 2005. 22 с.
- Симонов П.В. Мотивированный мозг. М.: Наука, 1987. 256 с.
- Филимонов И.Н. Избранные труды. М.: Медицина, 1974. 340 с.
- Чепурнов С.А., Чепурнова Н.Е. Миндалевидный комплекс мозга. М.: Изд-во МГУ, 1981. 298 с.
- Шуваев В.Т., Суворов Н.Ф. Базальные ганглии и поведение. СПб.: Наука, 2001. 278 с.
- Шульговский В.В. Физиология высшей нервной деятельности с основами нейробиологии. М.: Асадемия, 2003. 464 с.
- Akhmadeev A.V. Structure and quantitative characteristics of nuclear and screen-type formations of the posterior part of the amygdaloid body // Neuroscience and Behavioral Physiology. 2001. V. 31. Bd. 4. P. 391–394.
- Akhmadeev A.V., Kalimullina L.B. The paleoamygdala: cytoarchitectonics, organization, and the cytological characteristics of its neurons // Neuroscience and Behavioral Physiology. 2005. V. 35. Bd. 8. P. 799–804.
- Akhmadeev A.V. Effects of gender and neonatal androgenization on the dendroarchitectonics of neurons in the dorsomedial nucleus of the amygdaloid body of the brain // Neuroscience and Behavioral Physiology. 2007. V. 37. Bd. 5. P. 531–514.
- Akhmadeev A.V. Organizing effect of androgenization on neurons in posterior medial nucleus of amygdala in rats // Russian Journal of Developmental Biology. 2008. V. 38. Bd. 5. P. 303–306.
- Bupesh M., Legaz I., Abellán A., Medina L. Multiple telencephalic and extratelenencephalic embryonic domains contribute neurons to the medial extended amygdala // J. Comp. Neurol. 2010. doi: 10.1002/cne.22581.
- Bupesh M., Legaz I., Abellán A., Medina L. Multiple telencephalic and extratelenencephalic embryonic domains contribute neurons to the medial extended amygdala // J. Comp. Neurol. 2011. V. 519. Bd. 8. P. 1505–1525.
- Carney R.S., Mangin J.M., Hayes L. et al. Sonic hedgehog expressing and responding cells generate neuronal diversity in the medial amygdala // Neural Dev. 2010. V. 5. P. 14. doi: 10.1186/1749-8104-5-14.
- Chiapponi C., Piras F., Fagioli S. et al. Age-related brain trajectories in schizophrenia: A systematic review of structural MRI studies // Psychiatry Res. 2013 Aug. 20. doi:pii: S0925-4927(13)00146-7.10.1016/j.psychres.2013.05.003.
- Docke F., Moldenhauer P., Rohle W., Dorner G. Tierexperimentelle Untersuchungen zur neurohormonalen Kontrolle der eiblichen Pubertät. 3. Der Einfluss der mediokortikalen Amygdala auf die Ausreifung des positiven Östrogen-Feedback // Zentralbl. Gynakol. 1978. Bd. 100. P. 931–941.
- García-López M., Abellán A., Legaz I. et al. Histogenetic compartments of the mouse centromedial and extended amygdala based on gene expression patterns during development // J. Comp. Neurol. 2008. V. 506. Bd. 1. P. 46–74.
- Guirado S., Real M.A., Dávila J.C. Distinct immunohistochemically defined areas in the medial amygdala in the developing and adult mouse // Brain Res. Bull. 2008. V. 75. Bd. 2–4. P. 214–217.
- Jagalaska-Majewska H., Wojcik S., Dziewiatkowski J. et al. Postnatal development of basolateral complex of rabbit amygdala // J. Anat. 2003. V. 203. Bd. 5. P. 513–521.
- Josephson C.B., Dykeman J., Fiast K.M. et al. Systematic review and meta-analysis of standard vs selective tempo-

- ral lobe epilepsy surgery // *Neurology*. 2013. V. 80. Bd 18. P. 1669–76.
- Kozik M., Szczech I.* Histochemical investigation of the rat amygdala in the course of ontogenetic development // *Acta histochem.* 1976. V. 56. № 1. P. 24–39.
- 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 claustramygdaloid complex // *J. Comp. Neurol.* 2004. V. 474. Bd. 4. P. 504–523.
- Medina L., Bupesh M., Abellán A.* Contribution of genoarchitecture to understanding forebrain evolution and development, with particular emphasis on the amygdala // *Brain Behav. Evol.* 2011. V. 78. Bd. 3. P. 216–236.
- Meier P., Finch A., Evan G.* Apoptosis in development // *Nature*. 2000. V. 407. P. 796–801.
- Pigache R.M.* The anatomy of “paleocortex”: a critical review // *Adv. Anat. Embryol. and Cell Biol.* 1970. V. 43. Bd. 6. P. 1–62.
- Rasia-Filho A.A., Haas D., de Oliveira et al.* Morphological and functional features of the sex steroid-responsive posterodorsal medial amygdala of adult rats // *Mini Rev. Med. Chem.* 2012. V. 12. Bd. 11. P. 1090–1106.
- Pro-Sistiaga P., Mohedano-Moriano A., Ubeda-Bañon I. et al.* Convergence of olfactory and vomeronasal projections in the rat basal telencephalon // *J. Comp. Neurol.* 2007. V. 504. Bd. 4. P. 346–362.
- Rakic S.* Neurogenesis in adult primates // *Prog. Brain Res.* 2002. V. 138. P. 3–14.
- Rakic S., Zecevic N.* Programmed cell death in developing human telencephalon // *Eur. J. Neurosci.* 2000. V.12. № 4. P. 2721–2734.
- Ricotti M.P.* Sviluppo ed accrescimento del corpo amigdaleo nel ratto albino // *Arch. Ital. Anat. Embriol.* 1965. V. 70. № 1. P. 157–176.
- Rosselli-Austin L., Altman J.* The postnatal development of the main olfactory bulb of the rat // *J. Dev. Physiol.* 1979. V. 1. Bd. 4. P. 295–313.
- Salazar I., Sanchez-Quintero P., Cifuentes J.M. et al.* General organization of the perinatal and adult accessory olfactory bulb in mice // *Anat. Rec. A Discov. Mol. Cell Evol. Biol.* 2006. V. 288. Bd. 9. P. 1009–1025.
- Scalia F., Winans S.S.* The differential projections of the olfactory bulb and accessory olfactory bulb in mammals // *J. Comp. Neurol.* 1975. V. 161. Bd. 1. P. 31–56.

Paleoamygdala: The Morphogenesis of Nuclear-Type, Paleocortical and Intermediate Formations in the Perial of Postnatal Development in Rats

A. V. Akhmadeev and L. B. Kalimullina

Bashkir State University, ul. Zaki Validi 32, Ufa, 450076 Bashkortostan, Russia
e-mail: mpha@ufanet.ru

Received May 15, 2013; in final form, November 8, 2013

Abstract—The cytoarchitectonics and expression of apoptosis (as an indicator of stabilization of formative processes) in nuclear, paleocortical, and intermediate formations of the paleoamygdala of the rat on days 21, 24, 28, and 31 of postnatal development was studied. The results of analysis suggest that the morphogenesis of these formations is characterized by heterochrony due to the complexity of their structural organization predefined by the phylogenetic age. On day 21 of postnatal development of the rat, only the dorsomedial nucleus is well differentiated; on days 24–28, the posterior medial nucleus is well differentiated. The medial part of the posterior cortical nucleus (intermediate formation) is differentiated from the lateral part of this nucleus on day 28. The lateral part of the posterior cortical nucleus, which exhibits the characteristics of a paleocortical formation, acquires the cytoarchitectonics characteristic of an adult animal on day 31 of postnatal development. The dynamics of changes in the apoptotic index reflects the stabilization of morphogenetic processes characterized on the basis of cytoarchitectonic criteria. The results of this study and the neurogenetic data, indicating the presence of spatiotemporal gradients in the formation of the amygdaloid complex and the multiplicity of the original histogenetic domains, confirm the correctness of the previous concept (Akmaev and Kalimullina, 1993) on the substrate of this brain structure as a nuclear-paleocortical component of the brain.

Keywords: paleoamygdala, amygdaloid complex of the brain, morphogenesis, postnatal development, nuclei, paleocortex, genetic markers of subpallidal and pallial brain structures