

---

---

**ОБЗОРНЫЕ  
И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ**

---

---

**ХЕМОСЕНСОРНАЯ АМИГДАЛА: ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ  
ЗАКОНОМЕРНОСТИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ  
ОРГАНИЗАЦИИ И ПРИКЛАДНЫЕ АСПЕКТЫ**

© 2019 г. А. В. Ахмадеев<sup>1</sup>, \*, Л. Б. Калимуллина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Башкирский государственный университет, Уфа, Россия*

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

Поступила в редакцию 28.10.2018 г.

После доработки 18.12.2018 г.

Принята к публикации 19.12.2018 г.

В обзоре впервые систематизированы новейшие данные, которые характеризуют эфферентные связи основной и добавочной обонятельных луковиц с медиальным ядром миндалевидного комплекса мозга, совокупность мест конвергенции которых названа хемосенсорной амигдалой. Приведены сведения, показывающие, что кроме анализа специфических и неспецифических обонятельных стимулов, нейроны медиального ядра обрабатывают полисенсорную информацию, приходящую к нему по системе афферентных волокон от всех ядер миндалевидного комплекса, а также от других отделов головного мозга, с которыми оно имеет двусторонние связи. Приведены сведения по эволюционной морфологии, нейронной организации, нейрохимии и геноархитектонике медиального ядра. Кратко изложена история изучения связей медиального ядра с обонятельными луковицами, и подробно рассмотрены современные данные о локализации центров хемосенсорной амигдалы, их функциональном значении. Сведения по эволюции свидетельствуют, что формирование медиального ядра внутри обонятельного мозга как центра, деятельность которого связана с хеморецепцией, предопределяет его включение в центральные механизмы организации стратегически важных форм поведения обеспечивающих воспроизведение и самосохранение организмов, а именно, репродуктивных, пищевых и агрессивно-оборонительных реакций. Важными являются приведенные сведения литературы, о том, что все отделы медиального ядра имеют связи со структурами системы вознаграждения мозга, являясь звеном вовлечения миндалевидного комплекса в патогенетические механизмы наркомании. Прямые связи медиального ядра с проводниковыми центрами обонятельного анализатора могут быть использованы для интраназального – неинвазивного и быстрого введения в организм лекарственных веществ и отдельных генов при помощи вирусных векторов-носителей. Данный подход позволяет осуществлять эффективную генную терапию, приводя к синтезу в отдельных областях мозга белков, недостаток которых вызвал патологию.

*Ключевые слова:* хемосенсорная амигдала, медиальное ядро миндалевидного комплекса, нейрохимия, геноархитектоника, интраназальный метод введения в мозг лекарственных препаратов

**DOI:** 10.1134/S0869813919020018

Разработка интраназального метода как эффективного способа введения в мозг лекарственных препаратов продиктовала необходимость реанализа сведений, накопленных в прошлом столетии о структуре обонятельного анализатора, и, прежде

всего, об эфферентных связях обонятельных луковиц. Проведенные исследования показали, что значительная часть пунктов назначения подобных связей находится внутри кортико-медиальной группировки структур миндалевидного комплекса мозга (МК), а именно, на территории медиального ядра – самого филогенетически древнего ядра МК. При этом медиальное ядро, внутри которого обнаружены места конвергенции связей от обеих обонятельных луковиц, получило название “хемосенсорной амигдалы” [1]. Важность углубления современных представлений о структурно-функциональной организации медиального ядра МК продиктована перспективными возможностями использования этих знаний для разработки качественно новых стратегий в лечении нервно-психиатрических заболеваний, включая и болезни зависимости.

Целью настоящего обзора является систематизация сведений литературы, характеризующих основные фундаментальные закономерности структурно-функциональной организации хемосенсорной амигдалы, формирующих теоретический базис для развития прикладных исследований.

### СТРУКТУРА МЕДИАЛЬНОГО ЯДРА МИНДАЛЕВИДНОГО КОМПЛЕКСА

МК появляется на самых ранних стадиях развития мозга хордовых, т.е. у круглоротых, располагаясь латеро-вентрально по отношению к заднему рогу бокового желудочка и вентрально к стриатуму [2]. 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 [3]. В последующем МК, сохраняя тесные связи с обонятельными луковицами, становится полисенсорной структурой, которая способна обрабатывать информацию, поступающую как с экстра-, так и с интравентрикулярных рецепторов.

Основная и добавочная обонятельная луковицы вовлечены в функциональную систему, ответственную за адаптивное поведение. Эта система включает в себя ряд центров, нейроны которых богато снабжены рецепторами половых стероидов, таких как медиальное ядро амигдалы, заднее ядро ложа конечной полоски, вентролатеральное ядро перегородки и медиальная преоптическая область [4]. Среди этих центров только медиальное ядро получает конвергентные проекции от основной и добавочной обонятельных луковиц [5–7], вследствие чего именуется “хемосенсорной амигдалой”.

Структурная организация медиального ядра, которое имеет значительную rostro-caudальную протяженность, располагаясь на территории всех отделов МК (в переднем, центральном и заднем [8]), гетероморфна. В переднем и центральном отделах МК оно имеет характер межзачаточной формации, в составе заднего отдела находятся дорсомедиальное и заднее медиальное ядра, которые являются типичными ядерными центрами [9].

Структурно-функциональная организация передних отделов медиального ядра в отличие от дорсомедиального и заднего медиального ядер, являющихся частями палеоамигдалы [10], изучена недостаточно. В составе переднего и центрального отделов МК медиальное ядро представляет собой скопление нейронов, которое открыто со стороны базальной поверхности мозга “поверхностной связкой” (так ее именуют в зарубежной литературе). В цитоархитектонических препаратах [8] хорошо видно, что “поверхностная связка” является продолжением плексиформного слоя палеокортикальных формаций (периамигдалярной и пириформной коры),

располагающихся снаружи от медиального ядра. Данными по геноархитектонике медиального ядра выявлено, что “поверхностная связка” является производным вентрального паллиума (на основании экспрессии *Lhx9*), в то время как прилежащее скопление нейронов – субпаллиальное производное [11, 12].

Исследование содержания нейромедиаторов в медиальном ядре показывает, что оно характеризуется низкими концентрациями ацетилхолинэстеразы, холинацетилтрансферазы и свободного ацетилхолина, низкими концентрациями тирозингидроксилазы – фермента, катализирующего биосинтез моноаминов, а также низкой активностью моноаминоксидазы, разрушающей катехоловые и индоловые моноамины [9]. Оно богато тормозным медиатором ГАМК, наивысшая концентрация которого в МК найдена в этом ядре [13, 14].

Свойства ГАМК-ергических нейронов в медиальном ядре охарактеризованы X. Bian [13], который сгруппировал их в три класса, и S. Keshavarzi с соавт. [15], которые в составе вентральной части заднего медиального ядра описали пять типов нейронов, три из которых являются ГАМК-ергическими.

По данным S. Guirado с соавт. [14] и X. Bian с соавт. [16] в составе вентральной части медиального ядра центрального отдела МК присутствуют, кроме ГАМК-ергических, глутаматергические нейроны, аксоны которых формируют связи с вентромедиальным ядром гипоталамуса. Нейронная организация этих клеток сходна с пирамидообразными нейронами глубокого слоя пириформной коры. В электрофизиологических экспериментах авторами статьи показано, что аксоны нейронов добавочной обонятельной луковицы формируют на глутаматергических нейронах возбуждающий постсинаптический потенциал, а окружающие их ГАМК-ергические интернейроны – тормозный постсинаптический потенциал.

В медиальном ядре, кроме ГАМК и глутамата, выявлено присутствие везикулярного переносчика глутамата второго типа (VGLUT2), нейрональной NO-синтазы и кальций-связывающих белков кальбиндина-D28 и кальретинина [14]. При этом показано, что в вентральной части ядра высока плотность иммунопозитивных к нейрональной NO-синтазе клеток, в то время как в дорсальных частях такие нейроны единичны.

Выявление нейропептидов с помощью радиоиммуноанализа и иммуногистохимическими методами в МК показало, что в медиальном ядре содержится вазопрессин, соматостатин, окситоцин, ангиотензин II [17], обнаруживается высокий уровень субстанции P [18, 19]. В ростральных частях медиального ядра обнаружено наличие нейротензина, который находится в волокнах, следующих к вентро-медиальному ядру гипоталамуса. В медиальном ядре выявлен кисспептин (encoded by *KISS1*), который является активатором репродуктивных функций. Он повышает выработку лютеинизирующего гормона и участвует в регуляции полового поведения [20, 21]. В нейронах разных отделов медиального ядра содержится CART-пептид, вовлекаемый в регуляцию нейроэндокринных функций [22].

Нейронная организация медиального ядра крысы подобна описанной у человека [23]. По данным И.Г. Акмаева, Л.Б. Калимуллиной [9] и Т.А. Леонтович [24] в этом ядре крысы и хищных преобладает редковетвистая нейронная система, которая продолжается в гипоталамическую область.

#### СВЯЗИ МЕДИАЛЬНОГО ЯДРА С ОБОНЯТЕЛЬНЫМИ ЛУКОВИЦАМИ

В работах нейрогистологов прошлого столетия медиальное ядро именовалось как “вомероназальная амигдала” [25], вследствие того, что экспериментальные данные, указывали на его тесные связи с добавочной обонятельной луковицей. Известно, что добавочная обонятельная луковица является центром вомероназально-

го пути, который проводит от вомероназального органа (Якобсонов орган) информацию в мозг о феромонах — специфических пахучих веществах, обладающих широким спектром воздействий на нервную систему субъекта.

В частности, известно, что половые феромоны (эпагоны) у млекопитающих влияют 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 [6, 26]. Примечательно, что по своей химической природе феромоны являются производными половых гормонов [27].

В работах прошлого столетия [28] с использованием метода Финка—Хаймера, выявляющего дегенерацию терминалей аксонов и анализа транспорта меченных тритием аминокислот, было показано, что связи основной и добавочной луковиц со структурами МК различаются, т.е. существует функциональная дихотомия обонятельной системы в мозге. Было выявлено, что основная обонятельная луковица связана с обонятельным бугорком, препириформной корой (включая периамигдаллярную), передним кортикальным ядром, ядром латерального обонятельного тракта и латеральной частью заднего кортикального ядра. Добавочная обонятельная луковица дает связи к ядру ложа добавочного обонятельного тракта, в поверхностный слой медиального ядра и в медиальную часть заднего кортикального ядра.

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 обонятельных стимулов. Установлено, что эфферентные волокна из луковиц приходят к ряду ядер МК. При этом выявлено, что в переднем отделе МК аксоны нейронов обеих луковиц конвергируют к одним и тем же ядрам, в то время как в заднем отделе МК аксоны нейронов добавочной обонятельной луковицы достигают медиальную часть заднего кортикального ядра, а аксоны нейронов основной обонятельной луковицы — латеральную часть этого ядра. Интеграция информации, поступающей в задний отдел МК из разных луковиц, осуществляется в ядре ложа конечной полоски, которое тесно связано с задним отделом МК [5, 29, 30].

Однако приведенным выше сведениям противоречат данные [6], которые на основании детального цитологического анализа показали, что у мышей аксоны нейронов основной обонятельной луковицы оканчиваются в переднем и заднем отделах, выявляясь в поверхностной связке медиальной поверхности МК, в то время как проекции от добавочной обонятельной луковицы достигают глубокого слоя этих же зон. Из этих данных следует, что как в переднем, так и в заднем отделах МК имеет место взаимодействие феромональных и обонятельных сигналов.

Еще более тесное взаимодействие достигается за счет конвергенции импульсов, приходящих от основной и добавочной обонятельной луковиц, на дендриты одних и тех же нейронов, но на разные компартменты. Это убедительно показано на нейронах вентральной части медиального ядра центрального отдела МК [31, 32]. Данные об участии передних и задних частей медиального ядра в дискриминации запахов получены, кроме крысы, на опоссуме и хомячках [33, 34].

Таким образом, приведенные выше данные показывают, что центры хемосенсорной амигдалы есть в составе всех отделов (переднего, центрального и заднего) медиального ядра МК, что обосновывает правомерность использования термина “хемосенсорная амигдала” в отношении этого ядра МК.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ЗНАЧЕНИЕ  
ХЕМОСЕНСОРНЫХ ЦЕНТРОВ

Медиальное ядро — одно из самых крупных ядер МК, которое занимает медиальную позицию в полушариях конечного мозга, примыкающих к стволу мозга на уровне гипоталамической области. Оно входит в состав всех отделов МК, обладая значительной rostro-каудальной протяженностью [8]. При этом структурная организация этого ядра в составе различных отделов МК неоднородна и является следствием различий в механизме формирования в онтогенезе, что доказано данными геноархитектоники. Показано, что те части медиального ядра, которые по своему строению представляют компактные скопления нейронов, в морфологии их принято обозначать как “ядра”, формируются из субпаллиальных гистогенетических доменов, в то время как формирование межучасточных формаций происходит с участием различных доменов — субпаллиального и вентрального паллиума [12]. Этот факт, очевидно, указывает на более позднее в филогенезе формирование межучасточных формаций по сравнению с ядерными центрами.

Правомерность подобного предположения подтверждает и длительная история становления МК, т.к. появляясь на самых ранних стадиях развития мозга хордовых, т.е. у круглоротых, он становится участником широкомасштабных 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 [2]. Это обосновывает правомерность выделения в составе МК древней (палеоамигдалы), старой (архиамигдалы) и новой амигдалы (неоамигдалы) [9, 35, 10, 36].

Палеоамигдала представлена субъядрами медиального ядра заднего отдела МК (дорсомедиальное и заднее медиальное ядра), а также включает в себя медиальную часть заднего кортикального ядра, которая в зарубежной литературе обозначается как вентральная часть заднего медиального ядра [10]. Как было указано выше, указанные структуры палеоамигдалы являются местом конвергенции эфферентных связей обеих обонятельных луковиц. Таким образом, палеоамигдала является хемосенсорным центром заднего отдела МК.

В палеоамигдале происходит интеграция обонятельной информации, которая затем следует к ядрам гипоталамической области [5, 37, 6], вместе с которыми принимает участие в регуляции инстинктивных форм поведения — полового, пищевого и агрессивно-оборонительного [38–43].

Палеоамигдала тесно взаимодействует с гипоталамической областью мозга, включаясь в регуляцию ее репродуктивных центров [9, 44, 16]. Показано, что палеоамигдала формируется в периоде половой дифференциации мозга [45, 46], а во взрослом организме ее нейроны функционируют под модулирующим влиянием половых стероидов [47].

Известно, что дорсомедиальное ядро участвует в организации мужского полового поведения, влияя на уровни дофамина в медиальной преоптической области. Дофамин выделяется в этой области при половом возбуждении и копуляции под модулирующим влиянием половых стероидов. При этом глутамат увеличивает выделение дофамина, способствуя продукции оксида азота (NO). Глутамат в медиальной преоптической области доставляется из медиальной амигдалы и ядра ложа конечной полоски, которые опосредуют к ней обонятельную информацию [48]. Дофамин, глутамат и NO взаимодействуют в медиальной преоптической области, возбуждая нейромоторные акты полового поведения.

Медиальное ядро МК входит в состав системы центральной регуляции гомеостатических функций организма, что показано на примере его вовлечения в регу-

ляцию углеводного обмена на модели аллоксанового и стрептозотоцин-индуцированного диабета [38, 49]. Оно является высшим надгипоталамическим вегетативным центром регуляции кардиоваскулярных реакций [50, 17, 51], что наиболее ярко проявляется в условиях стресса [52].

В составе хемосенсорной зоны центрального отдела выявлены, кроме ГАМК-ергических, глутаматергические нейроны. Глутаматергические эфференты достигают вентромедиального ядра гипоталамуса [16], которое является центром регуляции женского полового поведения. Это согласуется с ранее полученными данными, которые свидетельствуют о том, что в этом участке медиального ядра имеет место половой диморфизм [53]. Эти данные подтверждены исследованиями [9], которые показали наличие полового диморфизма медиального ядра центрального отдела не только на основании данных планиметрии, но и различий в величинах росто-каудальной протяженности этого ядра. Половой диморфизм выявлен также при изучении реакции нейронов этого ядра на гонадэктомию, а также в кариометрических, планиметрических и электронно-микроскопических исследованиях и при различного типа электролитических воздействиях [54–56]. На основании полученных данных, упомянутые выше авторы высказали предположение, что это ядро МК осуществляет функцию мониторинга в отношении уровня эстрогенов в крови или цереброспинальной жидкости. Влияя, таким образом, на секрецию гонадотропинов, оно может включаться в центральные механизмы управления эстральным циклом и половым поведением [57].

Имеющиеся в литературе сведения о характере внутриамигдалярных связей МК [58, 59], данные о влиянии эстрогенов на переживающие нейроны медиального ядра [59] и результаты экспериментальных исследований [9] позволяют высказать предположение о том, что медиальное ядро центрального отдела, расположенное между двумя зонами полового диморфизма (передним кортикальным и дорсомедиальными ядрами) выполняет распорядительные функции, регулируя взаимоотношения указанных зон. В определении характера его влияний на эти процессы большую роль, видимо, играют реципрокные отношения двух систем: обонятельной и медиобазального гипоталамуса [61]. Поступающая информация из медиобазального гипоталамуса может носить характер обратной афферентации.

Хемосенсорная зона переднего отдела медиального ядра располагается медиальнее переднего кортикального ядра, которое является субстратом архиамигдалы [36]. Опираясь на данные по филогенезу [2], онтогенезу МК [62] и результаты анализа ходологических исследований [58, 9] можно предполагать, что формирование хемосенсорной зоны переднего отдела произошло позднее палеоамигдалы, так же, как и всех структур ростральных частей МК. В пользу этого предположения свидетельствуют результаты изучения характера нервных связей этой части МК. Как известно, из передних отделов медиального ядра происходит медиальная ветвь вентрального компонента конечной полоски, а также вентральная амигдало-фугальная система, которая, как известно, появляется в филогенезе позднее конечной полоски и определяется впервые у амфибий [2]. Многочисленные компоненты амигдало-фугальной системы присоединяются далее к передней медиальной связке мозга, которая является каналом, через который медиальное ядро, и в целом МК, оказывают влияние не только на медиобазальный гипоталамус, но и на другие структуры мозга [44].

Между хемосенсорными центрами существуют двусторонние связи, которые обеспечивают между ними взаимообмен информацией [63]. Так, показано, что хемосенсорные сигналы из переднего отдела медиального ядра передаются в задний отдел этого ядра (и обратно), в котором нейроны богато оснащены рецепторами половых стероидов, что способствует интеграции запаховых сигналов с гормональными [64].

Хемосенсорная амигдала тесно связана с другими ядрами кортикомедиальной группировки, связь с ядрами базолатеральной группировки и центральным ядром имеет место, но она менее интенсивна [63]. Несмотря на это, предполагается, что медиальное ядро за счет связей с базолатеральным и центральным ядрами может включаться в функциональную систему формирования тревоги и страха, а также мотиваций [65, 66].

Медиальное ядро имеет проекции к ядру ложа конечной полоски, гиппокампу, перегородке и стриатуму [63]. Вентральная часть заднего медиального ядра имеет связи с задним и передним субъядрами ядра ложа конечной полоски, при этом последнее имеет важные связи с нейросекреторной системой гипоталамуса [67], включая вазопрессинергические и окситоцинергические нейроны паравентрикулярного ядра. На основании данных, показывающих, что эти нейропептиды могут включаться в медиальном ядре в регуляцию различных форм социального поведения, можно предполагать, что вентральная часть заднего медиального ядра может участвовать в регуляции не только оборонительного поведения, но и других, не связанных с полом, форм адаптивного поведения [68, 69].

Медиальное ядро (преимущественно передний отдел) имеет эфферентные связи с вентральным стриатумом, с корой прилежащего ядра и обонятельным бугорком. Эти связи способствуют приобретению вомероназальными сигналами биологического значения [63].

Медиальное ядро имеет связи с отдельными ядрами зрительного бугра [70], а также структурами среднего мозга [71, 72], вместе с которыми принимает участие в формировании эмоционального поведения. Медиальное ядро (его передний и задний отделы), имеет связи со структурами системы вознаграждения мозга, а именно с вентральной тементальной областью, с прилежащим ядром и обонятельным бугорком, включая островки Калеха [73]. Также известно, что палеоамигдала является важным звеном вовлечения миндалевидного комплекса в патогенетические механизмы наркомании [74, 75].

Итак, медиальное ядро – основной реципиент запаховых сигналов в МК, которые оно получает от основной и добавочной обонятельных луковиц. Кроме анализа специфических и неспецифических обонятельных стимулов, нейроны медиального ядра обрабатывают полисенсорную информацию, приходящую к нему по системе афферентных волокон от всех ядер МК, с которыми оно имеет двусторонние связи [63].

Исходя из изложенного выше, следует, что медиальное ядро имеет прямые связи с рецепторными и проводниковыми центрами обонятельного анализатора [76, 15 и др.], 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 экранные структуры МК [77]. Интраназальный путь может быть использован для введения в мозг отдельных генов при помощи вирусных векторов-носителей [78, 79]. Данный подход позволяет осуществлять эффективную генную терапию, приводя к синтезу в отдельных областях мозга белков, недостаток которых вызвал патологию. Интраназальный путь введения новых генов в ЦНС является наиболее перспективным.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Cádiz-Moretti B., Otero-García M., Martínez-García F., Lanuza E.* Afferent projection to the different medial amygdale subdivisions: a retrograde tracing study in the mouse. *Brain Struct. Funct.* 221(2): 1033–65. 2016.
2. *Карамян А.И.* Эволюция конечного мозга позвоночных. Л. Наука. 1976. [*Karamyan A.I.* *Evolutsiya konetsnogo mozga pozvononochnykh* [Evolution of the telencephalon of vertebrates]. Leningrad. Nauka. 1976].

3. Богомолова Е.М. Обонятельные образования мозга и их биологическое значение. Успехи физиол. наук. 1: 126–159. 1970. [Bogomolova E.M. Olfactory formations of the brain and their biological significance. Uspechi Fiziol. Nauk. 1: 126–159. 1970. (In Russ.)].
4. Newman S.W. The medial extended amygdala in male reproductive behavior. A node in the mammalian social behavior network. Ann. N.Y. Acad. Sci. 29: 242–257. 1999.
5. Pro-Sistiaga P., Mohedano-Moriano A., Ubeda-Bañon I., Del Mar Arroyo-Jimenez M., Marcos P., Artacho-Péruela E., Crespo C., Insausti R., Martinez-Marcos A. Convergence of olfactory and vomeronasal projections in the rat basal telencephalon. J. Comp. Neurol. 504: 346–362. 2007.
6. Kang N., Baum M.J., Cherry J.A. A direct main olfactory bulb projection to the ‘vomeronasal’ amygdala in female mice selectively responds to volatile pheromones from males. Eur. J. Neurosci. 29: 624–634. 2009.
7. Kang N., Baum M.J., Cherry J.A. Different profiles of main and accessory olfactory bulb mitral/tufted cell projections revealed in mice using an anterograde tracer and a whole-mount, flattened cortex preparation. Chem. Senses. 36: 251–260. 2011.
8. 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. Sci. Rep. 5. 17052. doi 10.1038/srep17052
9. Акмаев И.Г., Калимуллина Л.Б. Миндалевидный комплекс мозга: функциональная морфология и нейроэндокринология. М. Наука. 1993. [Akmaev I.G., Kalimullina L.B. Mindalevidnyy kompleks mozga: funktsionalnaya morfologiya i neuroendokrinologiya [The Amygdaloid complex of brain: functional morphology and neuroendocrinology]. Moscow. Nauka. 1993. (In Russ.)].
10. Akhmadeev A.V., Kalimullina L.B. New concept of paleoamygdala. J. Evol. Biochem. Physiol. 50(3): 233–240. 2014.
11. Remedios R., Subramanian L., Tole S. LIM genes parcellate the embryonic amygdala and regulate its development. J. Neurosci. 24: 6986–6990. 2004.
12. García-López M., Abellán A., Legaz I., Rubenstein J.L., Puellas L., Medina L. Histogenetic compartments of the mouse centromedial and extended amygdala based on gene expression patterns during development. J. Comp. Neurol. 506(1): 46–74. 2008.
13. Bian X. Physiological and morphological characterization of ABAergic neurons in the medial amygdala. Brain Res. 6(1509): 8–19. 2013.
14. Guirado S., Rial M.A., Davila J.C. Distinct immunohistochemically defined areas in the medial amygdala in the developing and adult mouse. Brain Res Bull. 75(2–40): 214–217. 2008.
15. Keshavarzi S., Sullivan R.K., Ianno D.J., Sah P. Functional properties and projections of neurons in the medial amygdala. J. Neurosci. 34(26): 8699–8715. 2014.
16. Bian X., Yanagawa Y., Chen W.R., Luo M. Cortical-like functional organization of the pheromone-processing circuits in the medial amygdala. J. Neurophysiol. 99 (1): 77–86. 2008.
17. Quagliotto E., Casali K.R., Dal Lago P., Rasia-Filho A. A. Neuropeptides in the posterodorsal medial amygdala modulate central cardiovascular reflex responses in awake male rats. Braz. J. Med. Biol. Res. 48(2): 128–139. 2015.
18. Чепурнов С.А., Чепурнова Н.Е. Миндалевидный комплекс мозга. М. Изд-во МГУ. 1981. [Chepurnov S.A., Chepurnova N.E. Mindalevidnyy kompleks mozga. [Amygdala complex of the brain]. Moscow. Publishing house of Moscow State University. 1981. (In Russ.)].
19. Чепурнов С.А., Чепурнова Н.Е. Нейропептиды и миндалина. М. Изд-во МГУ. 1985. [Chepurnov S.A., Chepurnova N.E. Neuropeptidy i mindalilina [Neuropeptides and amygdala. M. Publishing house of Moscow State University. 1985. (In Russ.)].
20. Cominos A.N., Anastasovska J., Sahuri-Arisoylu M., Li X., Li S., Hu M., Jayasena C.N., Ghatei M.A., Bloom S.R., Matthews P.M., O’Byrne K.T., Bell J.D., Dhillon W.S. Kisspeptin signaling in the amygdala modulates reproductive hormone secretion. Brain Struct. Funct. 22(4): 2035–2047. 2016.
21. Adekunbi D.A., Li X.F., Lass G., Shetty K., Adegoke O.A., Yeo S.H., Colledge W.H., Lightman S.L., O’Byrne K.T. Kisspeptin neurons in the posterodorsal medial amygdala modulate sexual partner preference and anxiety in male mice. J. Neuroendocrinol. 2018. doi 10.1111/jne.12572
22. Ахмадеев А.В., Калимуллина Л.Б. Характеристика CART-пептид-иммунопозитивных клеток субвентрикулярной зоны мозга. Морфология. 146(4): 11–14. 2014. [Akhmadeev A.V., Kalimullina L.B. Characterization of CART-peptide-immunopositive cells of the subventricular zone of the brain. Morphology. 146(4): 11–14. 2014. (In Russ.)].
23. Dall’Oglio A., Xavier L.L., Hilbig A., Ferme D., Moreira J.E., Achaval M., Rasia-Filho A.A. Cellular components of the human medial amygdaloid nucleus. J. Comp. Neurol. 521(3): 589–611. 2013.
24. Леонтович Т.А. Нейронная организация подкорковых образований переднего мозга. М. Медицина. 1978. [Leontovich T.A. Neyronnaya organizatsiya podkorkovykh obrazovaniy perednego mozga [Neuronal structure The of Subcortical Formations of Forebrain]. Moscow. Medicine. 1978. (In Russ.)].
25. Kevetter G.A., Winans S.S. Connections of the corticomедial amygdala in the golden hamster. I. Efferents of the “vomeronasal amygdala”. J. Comp. Neurol. 197: 81–98. 1981.



26. Ferrero D.M., Moeller L.M., Osakada T., Horio N., Li Q., Roy D.S., Cichy A., Spehr M., Touhara K., Liberles S.D. A juvenile mouse pheromone inhibits sexual behaviour through the vomeronasal system. *Nature*. 502(7471): 368–371. 2013.
27. Шрейбер В. Патопфизиология желез внутренней секреции. Прага. Авиченум. 1987. [Schreiber V. Pathophysiology of endocrine glands. Prague. Avicenum. 1987 (Russ.: Shreiber V. Patofisiologiya zhelez vnutrenney secretsii. Praga. Avitsenum)].
28. Lehman M.N., Winans S.S. Vomeronasal and olfactory pathways to the amygdala controlling male hamster sexual behavior: autographic and behavioral analyses. *Brain Res.* 240(1): 27–41. 1982.
29. 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.* 17(1175): 66–75. 2007.
30. Mohedano-Moriano A., Pro-Sistiaga P., Ubeda-Banon I., Ubeda-Bañón I., Crespo C., Insausti R., Martínez-Marcos A. Segregated pathways to the vomeronasal amygdala: differential projections from the anterior and posterior divisions of the accessory olfactory bulb. *Eur. J. Neurosci.* 25(7): 2065–2080. 2007.
31. Keshavarzi S., Power J.M., Albers E.H., Sullivan R.K., Sah P. Dendritic organization of olfactory inputs to medial amygdala neurons. *J. Neurosci.* 35(38):13020–13028. 2015.
32. Guthman E.M., Vera J.A. Cellular mechanism for main and accessory olfactory integration at the medial amygdala. *J. Neurosci.* 36(7): 2083–2085. 2016.
33. Martínez-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.* 395(1): 51–56. 2006.
34. 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.* 123(4): 758–763. 2009.
35. Ахмадеев А.В., Калимуллина Л.Б. Древняя амигдала: цитоархитектоника, организация и цитологические характеристики нейронов. *Морфология*. 126(5): 15–19. 2004. [Akhmadeev A.V., Kalimullina L.B. The Paleoamygdala: Cytoarchitectonics, Organization, and the Cytological Characteristics of Its Neurons. *Morphology*. 126(5): 15–19. 2004. (In Russ.)].
36. Калимуллина Л.Б., Ахмадеев А.В. Архиамигдала: цитоархитектоника, нейронная организация и цитологические характеристики нейронов. *Фундаментальные исследования*. 8: 20–22. 2005. [Kalimullina L.B., Akhmadeev A.V. Archiamygdala: cytoarchitectonic, neuronal organization and cytological characteristics neurons. *Fundament. Res.* 8: 20–22. 2005. (In Russ.)].
37. Ubeda-Bañón I., Novejarque A., Mohedano-Moriano A., Pro-Sistiaga P., Insausti R., Martínez-García F., Lanuza E., Martínez-Marcos A. Vomeronasal inputs to the rodent ventral striatum. *Brain Res. Bull.* 75: 467–473. 2008.
38. Ахмадеев А.В., Калимуллина Л.Б., Нагаева Д.В., Каюмов Ф.А. Структурно-функциональная организация зон полового диморфизма миндалевидного комплекса мозга в норме и при аллоксановом диабете. *Морфология*. 113(1): 68–72. 1998. [Akhmadeev A.V., Nagaeva D.V., Kalimullina L.B., Kajimov F.A. Structural and functional organization of sexual dimorphism zones of the amygdala in the normal state and in alloxan diabetes. *Morphology*. 113(1): 68–72. (In Russ.)].
39. Zancan M., Dall'Oglio A., Quagliotto E., Rasia-Filho A.A. Castration alters the number and structure of dendritic spines in the male posterodorsal medial amygdala. *Eur. J. Neurosci.* 45(4): 572–580. 2017.
40. Adekunbi D.A., Li X.F., Lass G., Shetty K., Adegoke O.A., Yeo S.H., Colledge W.H., Lightman S.L., O'Byrne K.T. Kisspeptin neurons in the posterodorsal medial amygdala modulate sexual partner preference and anxiety in male mice. *J. Neuroendocrinol.* 30(3): e12572. 2018. doi 10.1111/jne.12572
41. Hu M.H., Bashir 'By Z., Li X.F., Orne K.T. Posterodorsal medial amygdala mediates Tail–Pinch induced food intake in female rats. *J. Neuroendocrinol.* 28(5). 2016. doi 10.1111/jne.12390
42. Unger E.K., Burke K.J. Jr., Yang C.F., Bender K.J., Fuller P.M., Shah N.M. Medial amygdalar aromatase neurons regulate aggression in both sexes. *Cell Rep.* 10(4): 453–62. 2015.
43. Haller J. The role of central and medial amygdala in normal and abnormal aggression: A review of classical approaches. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 85: 34–43. 2018.
44. Usunoff K.G., Schmitt O., Itzev D.E., Haas S.J., Lazarov N.E., Rolf's A., Wree A. Efferent projections of the anterior and posterodorsal regions of the medial nucleus of the amygdala in the mouse. *Cells Tissues Organs.* 190: 256–285. 2009.
45. Akhmadeev A.V., Kalimullina L.B. The effects of sex and neonatal androgenization on neuron dendroarchitectonics in amygdala posterior cortical nucleus. *Russ. J. Development Biol.* 36(1): 54–56. 2005.
46. Akhmadeev A.V. Organizing effect of androgenization on neurons in posterior medial nucleus of Amygdala in Rats. *Russ. J. Development Biol.* 39(5): 303–306. 2008.
47. Ахмадеев А.В., Калимуллина Л.Б. Показатели модулирующего влияния половых стероидов на ультраструктурные характеристики нейронов дорсомедиального ядра миндалевидного комплекса мозга. *Цитология*. 48(12): 971–979. 2006. [Akhmadeev A.V., Kalimullina L.B. In-

- dexes of modulating influence of gonadal hormones on ultrastructural characteristics of neurons of Amygdala dorsomedial nucleus. *Tsitologia*. 48(12): 971–919. 2006. (In Russ.)].
48. *Dominguez J., Hull E.* Stimulation of the medial amygdala enhances medial preoptic dopamine release: implications for male rat sexual behavior. *Brain Res.* 917(2): 225–229. 2001.
  49. *Mohamadi Y., Jameie S.B., Akbari M., Staji M., Moradi F., Mokhtari T., Khanehzad M., Hassan-zadeh G.* Hyperglycemia decreased medial amygdala projections to medial preoptic area in experimental model of Diabetes Mellitus. *Acta Med. Iran.* 53(1): 1–7. 2015.
  50. *Neckel H., Quagliotto E., Casali K.R., Montano N., Dal Lago P., Rasia-Filho A. A.* Glutamate and GABA in the medial amygdala induced selective central sympathetic/parasympathetic cardiovascular responses. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 90(5): 525–536. 2012.
  51. *Fortaleza E.A., Ferreira-Junior N.C., Lagatta D.C., Resstel L.B., Corrêa F.M.* The medial amygdaloid nucleus modulates the baroreflex activity in conscious rats. *Auton Neurosci.* 193: 44–50. 2015.
  52. *Jackson K.L., Palma-Rigo K., Nguyen-Huu T.P., Davern P.J., Head G.A.* Major contribution of the medial amygdala to hypertension in BPN/2J genetically hypertensive mice. *Hypertension.* 63(4): 811–818. 2014.
  53. *Mizukami S., Nishizuka M., Arai Y.* Sexual difference in nuclear volume and its ontogeny in the rat amygdala. *Exp. Neurol.* 79(2): 569–579. 1983.
  54. *Nishizuka M., Arai Y.* Regional difference in sexually dimorphic synaptic organization of the medial amygdala. *Exp. Brain Res.* 49(3): 462–465. 1983.
  55. *Velasco M.E., Taleisnik S.* Effect of the interruption of amygdaloid and hippocampal afferents to the medial hypothalamus on gonadotropin release. *J. Endocrinol.* 51(1): 41–55. 1971.
  56. *Relkin R.* Absence of alteration in pubertal onset in male rats following amygdaloid lesioning. *Endocrinology.* 88(5): 1272–1274. 1971.
  57. *Petrulis A.* Chemosignals, hormones and mammalian reproduction. *Horm. Behav.* 63(5): 723–741. 2013.
  58. *Olmos J. de.* The amygdaloid projection field in the rat as studied with the cupric–silver method. *Neurobiology of the amygdala*. Ed. Eleftheriou B. N.Y. 1972.
  59. *Ottersen O.P.* Connections of the amygdala of the rat. 4. Corticoamygdaloid and intraamygdaloid connections as studied with axonal transport of horseradish peroxidase. *J. Comp. Neurol.* 205(1): 30–48. 1982.
  60. *Nabekura J., Yutaka O., Taketsugu M., Yuji M., Atsuo F.* Mechanism of the rapid effect of 1-beta-estradiol on medial amygdala neurons. *Science.* 233(4760): 226–228. 1986.
  61. *Jchikawa M.* Plasticity of intra-amygdaloid connections following the denervation of fiber from accessory olfactory bulb to medial amygdaloid nucleus in adult rat: Immunohistochemical study of anterogradely transported lectin (*Phaseolus vulgaris* leucoagglutinin). *Brain Res.* 451(1/2): 248–254. 1988.
  62. *Bayer S.A.* Quantitative H-thymidine radiographic analysis of neurogenesis in the rat amygdala. *J. Comp. Neurol.* 194(4): 845–875. 1980.
  63. *Pardo-Bellver C., Cadiz-Moretti B., Novejarque A., Martinez-Garcia F., Lanuza E.* Differential efferent projections of the anterior, posteroventral, and posterodorsal subdivisions of the medial amygdala in mice. *Front Neuroanat.* 6: 33. 2012.
  64. *Maras P.M., Petrulis A.* Anatomical connections between the anterior and posterodorsal sub-regions of the medial amygdala: integration of odor and hormone signals. *Neuroscience.* 170: 610–622. 2010.
  65. *Shiflett M.W., Balleine B.W.* At the limbic–motor interface: disconnection of basolateral amygdala from nucleus accumbens core and shell reveals dissociable components of incentive motivation. *Eur. J. Neurosci.* 32: 1735–1743. 2010.
  66. *Stuber G.D., Sparta D.R., Stamatakis A.M., van Leeuwen W.A., Hardjoprajitno J.E., Cho S., Tye K.M., Kempadoo K.A., Zhang F., Deisseroth K., Bonci A.* Excitatory transmission from the amygdala to nucleus accumbens facilitates reward seeking. *Nature.* 475: 377–380. 2011.
  67. *Dong H.W., Swanson L.W.* Projections from bed nuclei of the stria terminalis, anteromedial area: cerebral hemisphere integration of neuroendocrine, autonomic, and behavioral aspects of energy balance. *J. Comp. Neurol.* 494: 142–178. 2006.
  68. *Arakawa H., Arakawa K., Deak T.* Oxytocin and vasopressin in the medial amygdala differentially modulate approach and avoidance behavior toward illness-related social odor. *Neuroscience.* 171: 1141–1151. 2010.
  69. *Gabor C.S., Phan A., Clipperton-Allen A.E., Kavaliers M., Choleris E.* Interplay of oxytocin, vasopressin, and sex hormones in the regulation of social recognition. *Behav. Neurosci.* 126: 97–109. 2012.
  70. *Vertes R.P., Hoover W.B.* Projections of the paraventricular and paratenial nuclei of the dorsal midline thalamus in the rat. *J. Comp. Neurol.* 508: 212–237. 2008.
  71. *Martínez-Ricós J., Agustín-Pavón C., Lanuza E., Martínez-García F.* Intraspecific communication through chemical signals in female mice: reinforcing properties of involatile male sexual pheromones. *Chem. Senses* 32: 139–148. 2007.
  72. *Martínez-Ricós J., Agustín-Pavón C., Lanuza E., Martínez-García F.* Role of the vomeronasal system in intersexual attraction in female mice. *Neuroscience.* 153: 383–395. 2008.

73. *Ikemoto S.* Dopamine reward circuitry: two projection systems from the ventral midbrain to the nucleus accumbens-olfactory tubercle complex. *Brain Res. Rev.* 56: 27–78. 2007.
74. *Ахмадеев А.В.* Асимметрия миндалевидного комплекса и риск развития наркомании. Современные наукоемкие технологии. 2: 20–24. 2009. [*Akhmadeev A.V.* Asymmetry of amygdala and risk of advance narcotic dependence. *Modern high technologies.* 2: 20–24. 2009. (In Russ.)].
75. *Ахмадеев А.В.* Экспериментальные подходы к исследованию роли генотипа по локусу TAG 1A дофаминового D2 рецептора в наркотической зависимости. *Рос. физиол. журн. им. И.М.Сеченова* 96(5): 513–520. 2010. [*Akhmadeev A.V.* Experimental approaches to research role of genotype in locus TAG 1A of gene receptor dopamine second type in narcotic dependence. *Russ. J. Physiol.* 96(5): 513–520. 2010. (In Russ.)].
76. *Park S.K., Kim J.H., Yang E.S., Ahn D.K., Moon C., Bae Y.C.* Ultrastructure and synaptic connectivity of main and accessory olfactory bulb efferent projections terminating in the rat anterior piriform cortex and medial amygdala. *Brain Struct. Funct.* 219(5): 1603–1613. 2014.
77. *Itaya S.K.* Anterograde transsynaptic transport of WGA–HRP in the rat olfactory pathways. *Brain Res.* 409(7): 205–214. 1987.
78. *Williams M.A., Turchan J., Lu Y., Nash A., Drachman D.B.* Protection of human cerebral neurons from neurodegenerative insults by gene delivery of soluble tumor necrosis factor p75 receptor. *Brain Res.* 165: 383–391. 2005.
79. *Yoshihara Y.* Visualization of selective transsynaptic neural pathways using a genetic method. *Y. Brain Nerve.* 62(3): 233–242. 2010.

### **Chemosensory Amygdala: Fundamental Mechanisms of Structural and Functional Organization and Applied Aspects**

**A. V. Akhmadeev<sup>a, \*</sup>, L. B. Kalimullina<sup>a</sup>**

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

<sup>\*</sup>*e-mail: mpha@ufanet.ru*

**Abstract**—The review for the first time systematizes the newest data that characterize the efferent connections of the main and accessory olfactory bulbs with the medial nucleus of the amygdaloid complex of the brain, the set of places of convergence of which is called the chemosensory amygdala. Given data show that, besides from analyzing specific and nonspecific olfactory stimuli, neurons of the medial nucleus process the polysensory information coming to it through the system of afferent fibers from all nuclei of the amygdaloid complex and from other parts of the brain with which it has two-way connections. The data on evolutionary morphology, neuronal organization, neurochemistry and genoarchitecture of the medial nucleus are given. The history of studying the connections of the medial nucleus with olfactory bulbs is briefly described, modern data on the localization of chemosensory amygdala centers and their functional significance are considered in detail. Evolutionary evidence suggests that the formation of the medial nucleus within the olfactory brain as a center, whose activity is related to chemoreception, predetermines its inclusion in the central mechanisms of organizing strategically important forms of behavior that ensure the reproduction and self-preservation of organisms, namely, reproductive, food and aggressive-defensive reactions. It is important that all parts of the medial nucleus have connections with the structures of the brain reward system, being a part of the involvement of the amygdaloid complex in the pathogenetic mechanisms of addiction. Direct connections of the medial nucleus with the conductive centers of the olfactory analyzer can be used for intranasal — non-invasive and rapid introduction into the body of drugs and individual genes using viral carrier vectors. This approach allows for effective gene therapy, leading to the synthesis in certain areas of the brain of proteins, the lack of which caused pathology.

**Keywords:** chemosensory amygdala, medial nucleus of the amygdaloid complex, morphology, connections, neurochemistry, genoarchitecture, intranasal method of introducing drugs into the brain