



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Зоран Д. Зорић

**МОРФОЛОШКА И СТЕРЕОЛОШКА ИСПИТИВАЊА
ЈЕДАРА БАЗОЛАТЕРАЛНОГ ДЕЛА АМИГДАЛОИДНОГ
КОМПЛЕКСА ПАЦОВА НЕОНАТАЛНО ТРЕТИРАНИХ
ЕСТРОГЕНОМ**

Докторска дисертација

Крагујевац, 2014.

Дмитру и Оливери

САДРЖАЈ

1.	УВОД	2
1.1.	ТОПОГРАФИЈА И ПОДЕЛА АМИГДАЛОИДНОГ КОМПЛЕКСА	3
1.2.	ЈЕДРА АМИГДАЛОИДНОГ КОМПЛЕКСА	9
1.2.1.	Латерално једро	10
1.2.2.	Базолатерално једро	10
1.2.3.	Базомедијално једро	17
1.2.4.	Централно једро	19
1.2.5.	Медијално једро	24
1.2.6.	Предње кортикално једро	27
1.2.7.	Задње кортикално једро	28
1.2.8.	Амигдалохипокампадна ареа	28
1.2.9.	Једро латералног олфакторног тракта	28
1.2.10.	Интеркалатно једро	29
1.3.	ВЕЗЕ АМИГДАЛОИДНОГ КОМПЛЕКСА	29
1.3.1.	Аферентне везе	30
1.3.2.	Еферентне везе	33
1.4.	ИНТРААМИГДАЛОИДНЕ ВЕЗЕ	34
1.5.	ПОЛНИ ДИМОРФИЗАМ, ЕСТРОГЕН И ПОЛНИ СТРОИДИ	37
2.	ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА	48
3.	МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ	49
3.1.	ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИ МАТЕРИЈАЛ И СНАГА СТУДИЈЕ	49
3.2.	ХИСТОЛОШКА ИСПИТИВАЊА	51
3.2.1.	Голци метода	51
3.2.2.	Друге методе	51
3.3.	СТЕРЕОЛОШКА ИСПИТИВАЊА	52
3.4.	ИСПИТИВАЊЕ ПОВРШИНЕ ТЕЛА НУРОНА	53
3.5.	СТАТИСТИЧКА ОБРАДА	53
4.	РЕЗУЛТАТИ	55

4.1.	ХИСТОЛОШКИ РЕЗУЛТАТИ	56
4.1.1.	Контролних, нетретираних мужјака и женки пацова	56
4.1.2.	Неонатално третираних мужјака и женки пацова	62
4.2.	СТЕРЕОЛОШКИ РЕЗУЛТАТИ	69
4.2.1	БАЗОЛАТЕРАЛНО ЈЕДРО	69
4.2.1.1.	Мужјаци пацова (контроле и третирани)	69
4.2.1.2.	Женке пацова (контроле и третиране)	73
4.2.1.3.	Полни диморфизам <i>NBL</i>	77
4.2.2.	ПОСТЕРИОРНО ЛАТЕРАЛНО ЈЕДРО	79
4.2.2.1.	Мужјаци пацова (контроле и третирани)	79
4.2.2.2.	Женке пацова (контроле и третиране)	83
4.2.2.3.	Полни диморфизам <i>NLp</i>	87
4.3.	ПРИЛОГ РЕЗУЛТАТА (ТАБЕЛЕ И ГРАФИКОНИ)	89
5.	ДИСКУСИЈА	98
6.	ЗАКЉУЧЦИ	107
7.	ЛИТЕРАТУРА	110
8.	ПРИЛОЗИ	133
8.1	КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАТИКА	
8.2.	KEY WORDS DOCUMENTATION	
8.3.	БИОГРАФИЈА	
8.4.	ЛИСТА ПУБЛИКОВАНИХ РАДОВА	
8.5.	THE LIST OF PUBISHED PAPERS	
8.6.	ИДЕНТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ	
8.7.	ДОКУМЕНТАЦИОНИ ОБРАСЦИ	

СКРАЋЕНИЦЕ

a- антериорни,а,о; предњи,а,е

AAA – енгл. *anterior amygdaloid area* – предња амигдалоидна зона (подручје, ареа)

AChE – ацетихолин естераза

AHA – енгл. *amygdalo-hippocampal area*- амигдало-хипокампадна зона (подручје, ареа)

AK – енгл. *amygdaloid complex*- амигдалоидни комплекс

BNST – лат. *bed nucleus striae terminalis*

CE – лат. *capsula externa*

CI – лат. *capsula interna*

CL- клауструм

ChAT – холин-ацетил трансфераза

CNS – централни нервни систем

E2- естрадиол дипропионат

LNCE – латерални део централног једра

GEPR - гранулирани ендоплазматични ретикулум

GnRH – годанотропни рилизинг хормон

HRP-wGA – акроним од енгл. *wheat germ agglutinin-horse radish peroxidase* (антероградни трасер CNS- а)

MBH – медиобазални хипоталамус

MNCE – медијални део централног једра

NBL – базолатерални нуклеус, базолатерално једро

NBM – базолатерални нуклеус, базомедијално једро

NCO – кортикални нуклеус, кортикално једро

NL – латерални нуклеус, латерално једро

NM – медијални нуклеус, медијално једро

NTOL – енгл. *nucleus tractus olfactorii lateralis* – једро латералног олфакторног тракта

p – постериорни,а,о; задњи,а,е

POA – преоптичка ареа (зона, подручје)

PU - путамен

ST – лат. *stria terminalis*

TO – лат. *tractus opticus*; оптички тракт

1. УВОД

1.1. ТОПОГРАФИЈА АМИГДАЛОИДНОГ КОМПЛЕКСА И ПОДЕЛА ЊЕГОВИХ ЈЕДАРА

У литератури постоји низ класичних и новијих података који описују морфолошке особености и карактеристике једара амигдалоидног комплекса. Међу њима се уочавају изузетно велике разлике које се односе на поделе и карактеристике основних делова (субструктура) *АК*, на поделе тих субструктура на појединачна једара, њихово даље цитоархитектонско рашчлањивање, али и на разлике које су у вези са процесима њихове диференцијације и филогенезе.

Данас се зна да амигдала (амигдалоидно једро, амигдалоидно тело) код сисара представља овоидну колекцију неурона која лежи у медијалном делу темпоралног лобуса односно ростралном и медиодорзалном делу паракхипокамбалног гируса темпоралног режња, између хипоталамуса и пириформне коре. Она се налази ростромедијално од *uncus*-а, непосредно рострално од врха темпоралног рога бочне коморе, а на бази мозга, од супрашијазматичног једра каудално до нивоа *corpus mammillare*, вентрално од *substantia innominata*, *nucleus lentiformis*- а и *claustrum*- а [1,2,3,4,5,6].

На основу истраживања која су до сада рађена (на бази њихове ћелијске структуре, хистохемије и бројних интра и интернуклеарних веза) углавном на пацовима, али и мајмунима и мачкама, установљено је да се ова врло значајна поткорна структура састоји од већег броја нуклеуса и субнуклеуса који су међусобно различити. Управо због тога што је у сисара амигдала врло комплексне структуре, састављена из великог броја једара, уместо термина амигдала односно амигдалоидно тело, у новије време све чешће се у научној и стручној литератури користи назив - амигдалоидни комплекс [7,8,9,10,11].

Положај *АК* јасно је дефинисан и са малим изменама потиче још од времена *Burdah*-а (1819-1826), када је на бази мозга сисара уочена једна самостална, природно

одељена мождана структура облика бадема (грч. *amygdala*) по коме је и добила име [12]. Два века касније, све до данашњих дана међутим, још увек није постигнут јединствен став по питању класификације и подела његових једара. Историјски гледано, прва истраживања која говоре о неуронским групацијама у оквиру амигдале била су истраживања *Meynert*-а (1872) и *Mondino*-а (1885). Она су открила, на основу цитоархитектонских разлика, неколицину једара [13,14]. *Von Kölliker* (1896) је нешто касније, на базалној површини хемисфера запазио и описао четири једра, а једно од њих именовано као амигдала [15]. Први детаљнији морфолошки описи амигдалоидних једара потичу из радова *Völsch*-а (1906; 1910), а физиолошки из радова *Papez*-а (1937), који амигдалу укључује у структуре од значаја за улогу регулације емоција [16,17,18].

На основу истраживања филогенетског развоја појединих делова мозга сисара, *Johnston* је (1923) до тада „идентификоване“ нуклеусе *AK*, поделио на две групе неурона: једну која припада еволуционално „примитивнијем“, старијем, кортикомедијалном делу, који је у вези са олфактивним системом и другу, еволуционо млађу, која је у вези са неокортексом, а припада базолатералном делу *AK*. По овој, можемо рећи, историјској основној подели (с обзиром да се упркос бројним покушајима рекласификације *AK*, задржала све до данашњих дана), базолатералној групи једара припадали су: латерално (*nucleus lateralis*) и базално једро (*nucleus basalis*). Базално једро је, по аутору, било састављено из медијалног дела са ситним ћелијама (медијални ситноћелијски: „*medial small-celled part of basal nucleus*“) и латералног дела са великим ћелијама (латерални крупноћелијски: „*lateral large-celled part of basal nucleus*“). Старија, кортикомедијална група обухватала је: медијално, централно, кортикално и једро латералног олфактивног тракта [19].

Настављајући истраживања у овој области, поменуто номенклатуру одмах су прихватили *Gurdijan* (1928), *Humphrey* (1936) и *Crosby* и *Humphrey* (1941), и она до данас, модификована, и мање или више, инкорпорисана у друге, савременије номенклатуре, од стране већине европских, руских и америчких аутора, представља највише распрострањену номенклатуру [20,21,22]. Треба напоменути међутим, да и поред тога, по питању терминологије и даљих субподела, још увек није постигнута

сагласност и пуно јединство мишљења [23,24,25,26,27,28,9,29,30,31,32,5], што даје могућност за даља проучавања и испитивања ове сложене неуронске структуре, а што ће се и видети из наредних литературних података.

Gurdijan је један од првих који је у нуклеусу централису кортикомедијалног дела амигдале запазио две подструктуре које је означио као главно централно једро и предњу амигдалоидну област [20].

Uchida изучавајући сложену неуронску структуру амигдале код различитих врста сисара, посебно глодара (пацова, веверица, мишева, замораца и зечева) описује „*amigdala propria*“ са латералним, средњим и медијалним једром. Оваква подела одговарала је латералном и крупноћелијском и ситноћелијском делу базалног једра, које је описао *Johnston*. Осим тога, *Uchida* помиње и површну амигдалу „*amigdala superficialis*“ која може да се пореди са деловима кортикомедијалне групе, а пре свега, са медијалним и једром латералног олфакторног тракта. *Uchida* је запазио и неуронску структуру коју назива „супраамигдала“, а која по опису обухвата централно једро и предњу амигдалоидну област по *Gurdijan*-у [23].

Koikagami у својој студији анатомије и функције амигдале и других лимбичких структура, базолатерални део АК дели на латерално, интермедијално, медијално и вентрално основно једро („*lateral principal, intermediate principal, medial principal and ventral principal nucleus*“). Он разликује још и медијално површинско једро („*medial superficial nucleus*“), дорзално централно једро са латералним и медијалним делом, кортикални нуклеус и једро латералног олфактивног тракта [24].

Не само у оквиру основних једара АК, већ и по питању субструктура појединих једара амигдала, даља истраживања показала су у литератури одређене разлике. Тако унутар латералног нуклеуса (NL) *Gurdijan, Brodal, Uchida* разликују два или три дела, у зависности од животињске врсте [20,7,23]. *Hall* и *Genser-Jensen* описују латерални и медијални део латералног амигдалоидног једра, а *Koikagami* у различитих животиња описује до седам делова овог нуклеуса [33,24]. *Yu* и *McDonald* дали су опис једне вентромедијалне и једне дорзолатералне субструктуре у овом

једру, а *Turner* и *Zimmer*, поделили су латерални нуклеус на два дела: латерални, обележавајући га са *AL1* и медијални- *AL2* [35,27].

И у оквиру базалног једра може да се констатује различита подељеност и варијације у терминологији. Као што је претходно поменуто, *Johnson* је ово једро поделио на два дела: део са ситним ћелијама („*medial smallcelled part of basal nucleus*“) и део са знатно крупнијим ћелијама („*lateral largecelled part of basal nucleus*“) [19]. *Crosby* и *Humphrey* разликују три дела овог једра: *nucleus amygdale basalis pars lateralis*, *nucleus amygdale basalis accessorius* и *nucleus amygdale basalis pars medialis* [22]. Имајући у виду бројне противуречности у вези топографије и субструктура овог нуклеуса, одговарајуће корекције дали су *Krettek* и *Price*. Ситноћелијске делове базалног једра они су одвојили у посебно једро, означавајући га као базомедијално, а преостали део базалног једра који садржи знатно веће, крупније неуроне, заједно са сличним крупноћелијским делом латералног нуклеуса, они сматрају да припада једном једру кога именују као базолатерално једро [25]. За разлику од њих, *Turner* и *Zimmer* базално једро деле на 5 неуронских подобласти: антериорну (*AB1*), вентралну (*AB2*), интермедијалну (*AB3*), медијалну (*AB4*) и постериорну (*AB5*). Они описују и акцесорно базално једро као предео врло ситних ћелија, које по опису одговара базомедијалном једру описаном од стране других аутора [27,9].

Медијални нуклеус као и остала једра, у описима бројних аутора, има својих разлика и специфичности у погледу неуронских групација и њихове локализације. Ћелијску групу коју је *Johnson* означио као медијални нуклеус, *Koikagami* именује као медијално површинско једро [24]. *Fox*, *Berman* и *Jones*, и *Krettek* и *Price* у својим радовима користе стари назив – *nucleus medialis*, разликујући унутар њега fine подструктуре предњег вентромедијалног и задњег, постеродорзалног подручја [36,37,25]. *Turner* и *Zimmer* у медијалном једру описују предњи вентромедијални и два постериорна: постеровентрални и постеродорзални део, док *Canteras* и сарадници, као и *Novaes* и сарадници, у оквиру антериорног дела запажају и антеродорзални део, тако да се по њима медијално једро састоји из четири издвојена субрегиона [27,38,39]. *Sah*, описује антериорни, постериорни и централни део (са дорзалним и вентралним субрегионом) [9].

Кортикално једро (по *Johnson- у, Koikagami- у, Krettek и Price- у, Turner и Zimmer- у*), *Brochhaus* описује под називом „*amygdaleum superficialis*“ а *Filimonov*, исти нуклеус означава као „*regio peryamygdalae cortex semiseparatus*“ [19,24,25,27,40,41,42]. *Turner* и *Zimmer* поделили су кортикални нуклеус на предње кортикално једро, периамигдалоидни кортекс, задње кортикално једро и амигдалогхиппокампално подручје као најкаудалнији део АК [27].

Централно амигдалоидно једро (по *Johnson- у, Gurdijanu- у, Fox- у, Berman и Jones- у, Krettek и Price- у, Turner и Zimmer- у*), *Brochhaus* описује у саставу *superamygdaleum superficialis* заједно са кортикалним нуклеусом [19,20,36,25,27,40]. *Koikagamy* под централним нуклеусом подразумева дорзални централни нуклеус са једним латералним и једним медијалним делом, а *Crosby* и *Humphrey* ову ћелијску масу виде као два једра: *nucleus amygdalae centralis* и *nucleus amygdalae anterior* [24,22].

Покушавајући да обједине различите литературне податке, а на основу сопствених истраживања, *Krettek* и *Price* [25] сва амигдалоидна једра сврставају у оквиру три групе: I група – базолатерална или дубоке ћелијске масе; II група – кортикалне структуре; III група – група других ћелијских структура које су у вези са амигдалоидним комплексом. У дубока амигдалоидна једра, по овим ауторима, спадају: *nucleus lateralis, nucleus basolateralis, nucleus basomedialis* и *nucleus centralis*. У кортикалне структуре: *nucleus medialis, area amygdalohypocampalis, nucleus corticalis anterior, nucleus corticalis posterior, cortex periamygdaloideus* и *nucleus tractus olfactorius lateralis*. У групу других ћелијских маса: *nucleus tractus olfactorius accessorius, massa intercalata*, мали део периамигдалоидног кортекса и интерамигдалоидни део интерстицијалног нуклеуса стрије терминалис [25].

Price, независно од *Krettek- а*, избегава груписање једара АК и једноставно их означава хронолошким редом трудећи се да прати рострокаудални градијент правца пружања ових једара. Он тако наводи 12 посебних неуронских маса односно субструктура у оквиру АК: 1. *Area amygdaloidea anterior*; 2. *Nucleus tractus olfactorius lateralis*; 3. *Nucleus interstitialis tractus olfactorius accessorius*; 4. *Nucleus medialis*; 5.

Nucleus corticalis anterior; 6. *Nucleus corticalis posterolateralis (seu area periamygdaloidea seu cortex periamygdaloideum)*; 7. *Nucleus corticalis posteriomedialis (seu. nucleus corticalis posterior)*; 8. *Area amygdalo-hippocampalis*; 9. *Nucleus basolateralis*; 10. *Nucleus basomedialis*; 11. *Nucleus centralis* и 12. *Nucleus intercalatus* [26].

Као што се из претходног види, научна литература из ове области располаже обиљем података заснованих на бројним, разноврсним морфолошким и експерименталним методама, које се заснивају пре свега, на светлосној и електронској микроскопији, хистохемијским методама и методама за трасирање интра и интерамигдалоидних путева. С тим у вези, последњих година запажени су бројни покушаји рекласификације АК на основу његових бројних неуронских веза са другим можданим структурама. Тако *Heimer* и сар. (2003), прихватају концепт продужене амигдале („*extended amygdala*“), по коме централни и медијални делови амигдале заједно са латералним и медијалним деловима бед нуклеуса стрије терминалис формирају заједничку, континуирану неуронску структуру [29]. Најрадикалнији су *Swanson* и *Petrović* који се питају: „Шта је амигдала?“, залажући се за структурно нејединство неуронских маса АК, које по њима треба сматрати деловима других неуронских система са којима они имају снажне морфофункционалне међусобне везе. Досадашња употреба назива амигдала која означава комплексну једарну структуру, са дефинисаном топографском оријентацијом, по њима није неопходна [28].

Последњих година, у литератури се користи и номенклатура, која је најсличнија номенклатури *Krettek* и *Price*- а, а по којој су једра АК подељена у три групе: 1) дубока базолатерална ћелијска група којој припадају латерални нуклеус, базални нуклеус и акцесорни базални нуклеус; 2) површна или „кортикална“ група која укључује: кортикална једра, једро латералног олфактивног тракта, бед нуклеус акцесорног олфактивног тракта, медијални нуклеус и периамигдалоидни кортекс и 3) центромедијална група којој припадају: централни и медијални нуклеус. Поред ове три, они описују и посебну групацију других амигдалоидних подручја које представљају сепаратну, одвојену неуронску групу са интеркалатном ћелијском масом и амигдалоhipпокампалном ареом [30,9,43,44]. Разрађујући и рedefинишући,

претходну класификацију (на бази цито- и фиброархитектонских критеријума, онтогенезе, хисто и имунохистохемијских података), *DeOlmos* и сарадници успостављају нову, врло сложену „хијерархијску“ номенклатуру амигдалоидног комплекса са бројним једарним субрегионима у оквиру основних једарних група *AK* (површне „кортикалне“ групе, *extended amygdala*, латеробазалног нуклеарног комплекса и неклаификоване неуронске групе) [31].

„*Extended amygdala*.“ Иако је претходна класификација, са мањим модификацијама, прихваћена од стране већине истраживача који се баве проучавањима једара *AK*, неколико аутора предложило је и други начин поделе, који се заснива пре свега, на морфо-функционалним везама *AK* са другим блиским можданим структурама („конектомима“). *Alheid* и сарадници су први, који због блиских међусобних веза делова централне амигдале са *BNST* (*bed nucleus striae terminalis*) и каудодорзалним пределима *substantia innominata (ventral pallidum)*, предлажу њихов заједнички назив „*extended amygdala*“ [45,46]. *Swanson* и *Petrović* слажу се са претходним ауторима да је *AK* структурално и функционално хетерогена група једара и предлажу своју нову функционалну поделу *AK* на четири системске групе: фронтотемпоралну, аутономну, групу главног олфакторног и групу помоћног (акцесорног) олфакторног система. По овој класификацији, базолатерални део *AK* са ембриолошки блиским једрима котикомедијалне групе припада фронтотемпоралном систему (с обзиром да поседују неуроне сличне кортикалним структурама и примају аферентна влакна из истих можданих региона). Централни нуклеус, ембрионално стријатног порекла, са ћелијама које су сличне ћелијама стријатума, са којима је и у блиској међусобној вези (и у вези са регионима укљученим у аутономну контролу), припада аутономном систему. И на крају, кортикална једра и медијално једро са својим снажним олфакторним пројекцијама део су главног односно акцесорног олфакторног система [47,48]. *DeOlmos* у својој компликованој новој хијерархијској номенклатури, редефинише структуре „*extended amygdala*“. По њему, у „*central extended amygdala*“ поред централног нуклеуса припадају централна сублентикларна подручја *AK*, латерално подручје и латерални субкапсуларни део *BNST*, као и интерстицијални нуклеус постериорног дела anteriорне комисуре. Медијални нуклеус, медијални субрегион *BNST* и медијална сублентикларна

формација, припадају тзв. „*medial extended amigdala*“, која функционално припада вомероназалној амигдали [31].

1.2. ЈЕДРА АМИГДАЛОИДНОГ КОМПЛЕКСА

Анатомски, амигдалоидни комплекс може се поделити у више од 13 нуклеуса који поседују међусобно јаке интраамигдалоидне везе [9,44,136]. Положај тих једара, подједара и припадајуће групе неуронских маса *AK*, у свом ростокаудалном пружању, различито именовани од стране бројних аутора, ипак показују извесну закономерност. Најростралније су положени предња амигдалоидна зона, једро латералног олфактивног тракта и предње кортикално једро. Нешто каудалније се налазе латерално, предњи део базолатералног једра, базомедијално, медијално и централно једро као и периамигдалоидни кортекс. Најкаудалније су положени латерално једро, задњи део базолатералног, задње кортикално једро и амигдалохипокампадна ареа [25,49,50].

1.2.1 Латерално једро (*Nucleus lateralis, NL*) заузима најдорзалнији део *AK*. Лежи непосредно вентрално уз путамен, латерално се граничи са капсулом екстерном (*CE*), медијално са уздужним асоцијативним снопом, а вентрално додирује границе базолатералног једра [28,7,23,25,35,27,49,9,51]. Детаљан цитоархитектонски опис овог нуклеуса, једни су од првих дали *Krettek* и *Price* [25]. По њима у мачака, *NL* је по распрострањености највећи од свих нуклеуса *AK* јер се пружа дуж свих ростокаудалних сегмената овог комплекса, уз латералну ивицу *AK*, ближе *CE*. Тело нуклеуса је велико, широко, састављено од ћелија средње величине које су паралелно постављене. Рострални део овог нуклеуса је најистуренији иако се као што је претходно речено, добро распознаје целом дужином *AK*. На основу различите густине и бројности ћелија унутар *NL* могу да се уоче две субструктуре без обзира што међу њима границе нису оштро дефинисане: густо збијени дорзолатерални и ређи вентромедијални део. Ове две субструктуре користећи методе за тешке метале, описала је и *Hall* и сарадници, а *McDonald* преко реакције за доказивање *AchE* активности и техником *Golgi* импрегнације [52,35,53].

У пацова, латерални нуклеус јесте добро изражена неуронска маса малих и средње великих ћелија које су положене између *СЕ* латерално, и влакана уздужног асоцијативног снопа, медијално. За разлику од мачака, у пацова је спољашњост латералног нуклеуса једноличнија, нема тако истурени рострални део, иако су разлике у антериорним и постериорним деловима овог нуклеуса добро уочљиве. Предњи део овог нуклеуса је састваљен од малих, чврсто збијених ћелија који уједно формирају и рострални пол *АК*, док је постериорни део латералног нуклеуса састављен од нешто крупнијих, паралелно постављених ћелија који граде каудални пол *АК*. У овом постериорном делу *АК*, најближи му је базолатерални нуклеус од кога га дели група нервних влакана која се медијално пружа до *СЕ*. На другим местима, латерално једро директно наслања на неуроне базолатералног нуклеуса [25].

1.2.2. Базолатерално једро (*Nucleus basolateralis, NBL*) Морфологија и топографија *NBL* комбинацијом хистолошких и хистохемијских метода проучавана је од стране многих аутора [25,54,1,54,49,50]. У оквиру базолатералне ћелијске групе *АК*, овај нуклеус је положен вентрално од латералног нуклеуса, латерално се граничи са централним нуклеусом, а медијално његову границу представља уздужни асоцијативни сноп. Вентрално се наслања на базомедијално једро и периамигдалоидни кортекс [49]. Карактеристика овог једра је да се у њему налазе највећи и најинтензивније обојени неурони у оквиру *АК*. Крупни неурони *NBL* лако се одвајају од неурона других нуклеуса који га блиско окружују (базомедијални, латерални, централни, кортикални нуклеус и ћелије интеркалатне масе) [49,25].

Финије разлике у дијаметру ћелија, али и физиолошком статусу, одређују његову морфо-функционалну подељеност на антериорни и постериорни део. [25,56,57,58,49,59]. У примата, *NBL* заузима централну и вентралну трећину унутар базолатералне нуклеарне групе *АК* [60]. У пацова, антериорни део *NBL* има облик овоидне масе изграђене од великих ћелија док су у постериорном делу ћелије незнатно мање (захваљујући томе, у овим каудалним нивоима *NBL* граница између неурона *NBL* и *NL* је нејасна иако постоји добро видљиви снопови влакана којим су ова два једра *АК* раздвојена). За разлику од антериорног дела, постериорни део *NBL*

је незнатно већи и има полумесечаст облик, који продужава вентрално и наставља се на вентрални део латералне енториалне арее [25]. Постериорно су присутне мање ћелије које је тешко одвојити од оних у базомедијалном нуклеусу *AK* [56].

Drekić и *Lozanče* [61,62] испитујући морфологију базолатералног једра у полно зрелих пацова оба пола, констатују да су његови неурони најкрупнија неуронска формација *AK*, а у самом једру запажају не само разлику у величини неурона, већ и у интензитету обојености, као и разлику у бројности неурона anteriорних и постериорних делова. Тако у anteriорном делу *NBL* пацова оба пола уочавају крупније неуроне, светлије цитоплазме, у мањем броју, уколико се упореди са неуронима постериорног дела. *Carlsen* користећи критеријуме *Krettek*-а и *Price*-а [25], такође наводи да *NBL* у оквиру *AK* садржи најкрупније ћелије које одговарају ћелијама које су богате *AChE* и *ChAT*. Аутор наводи да суптилне разлике у величини ћелија обезбеђују цитоархитектонску основу за разликовање субрегиона anteriорног и постериорног дела. Постериорни део карактерише се знатно мањим ћелијама које по новијим квантитативним студијама показују 2-3 пута вишу *ChAT* активност од anteriорног дела *NBL* [57]. *Bayer* у ауторадиографским испитивањима са 3H - тимидином одређује време почетка и време завршетка неурогенезе anteriорних и постериорних, латералних и медијалних нивоа *NBL* [56].

За разлику од резултата истраживања претходно поменутих аутора, *Turner* и *Zimmer* базолатерално једро деле на пет субрегиона: *AB₁*, *AB₂*, *AB₃*, *AB₄*, *AB₅*. Према овим ауторима, anteriорни део - *AB₁* има овалну форму и садржи ретке, јако обојене ћелије. Вентрални део - *AB₂* локализован је медијално од вентралног врха капсуле интерне */CI/* и простира се дуж целог *AK*. Средњи делови - *AB₃* и *AB₄* настављају се непосредно на *AB₁*. Део *AB₃* налази се латерално и изграђен је од средње великих ћелија које имају умерену способност бојења. На основу хистохемијских резултата, аутори су *AB₃* део поделили на *AB₃*- латерални и *AB₃*- медијални део. Део *AB₄* локализован је медијално од *AB₃* и састављен је од густих, средње великих и светло обојених неурона. Постериорни, *AB₅* део *NBL*, по овим ауторима, садржи ретке, крупне, јако обојене неуроне [27].

DeOlmos [60] на основу топографије и цитоархитектуре, а у комбинацији са неурофибриларним и хистохемијским које је добио, овај нуклеус код примата дели на 6 главних субнуклеуса: крупноћелијски дорзални и дорзолатерални, средњећелијски интермедијални, ситноћелијски вентролатерални и венстромедијални и параламинарни део (посебно истиче и детаљно описује параламинарну структуру с обзиром да се у литератури енглеског говорног подручја налази мало података о њеној топографији, цитоархитектуре и хистохемијским карактеристикама). Испитујући хистохемијске карактеристике свих субрегиона *NBL* на присуство *AchE* активности, *De Olmos* наводи њихов силазни низ по количини ове активности: дорзални, дорзолатерални, интермедијални, вентролатерални и параламинарни. Густина неурофибриларног плексуса ових региона била је уређена по следећем силазном низу: интермедијални, дорзални, дорзолатерални, вентролатерални, венстромедијални и параламинарни субнуклеус у оквиру базолатералног нуклеуса [60].

Бројна истраживања неурона АК *Golgi* техником у неколико животињских врста, прецизније су одредила морфолошке карактеристике ћелија базолатералног дела АК. *Golgi* техником и модификацијама ове технике, јасније су дефинисани типови ћелија, дендритска и аксонска гранања, као и облик и величина тела појединачних неурона [64,34,65,66,35,58,67,68,69].

Употребом „брзе“ *Golgi* технике, *Valverde* [63] проучава АК код ембриона и новорођених пацова и мачака и класификује неуроне базолатералног дела АК на бази њиховог гранања као – „*intermediate axoned cells*“. Због недовољно развијених дендрита у тек рођених животиња, није могао да изврши класификацију ћелија на основу њихове дендритске морфологије. *Yu* [34] истом *Golgi* техником, идентификује два ћелијска типа унутар *NBL* пацова: „*spiny piramidal cells*“ - трнасте пирамидалне ћелије и мање неуроне са ретким трнастим изданцима. *Hall* и сарадници у *NBL* мачака, употребом *Golgi-Cox* препарације разликује две основне неуронске класе: тип *S* и тип *P* ћелија [52], док *Tombol* и *Szafarska-Kosmal* [64] такође у мачака, уочавају трнасте пројективне неуроне и неколико типова интернеурона.

Millhouse и *DeOlmos Golgi* методом изучавајући морфологију неурона латералног једра [66] описују типове ћелија унутар *NL* и *NBL*. По њима, оба нуклеуса имају сличан ћелијски тип који веома подсећа на ћелије церебралног кортекса. Најзаступљенији импрегнирани облик ћелија у оба нуклеуса биле су пирамидалне ћелије. Овај тип ћелија је конусног облика тела са лако препознатљивим апикалним и базалним дендритима, као и са обилним аксонским системом. Главни аксон пирамидалних ћелија *NBL* најчешће се пружа рострално, а његове дуге колатерале напуштају нуклеус у различитим правцима. Од непирамидалних ћелија, најраспрострањенији облик су звездасти неурони који се запажају у оба нуклеуса, *NBL* и *NL*. Ови неурони имају округло ћелијско тело, 10-15 микрона у дијаметру и сферично дендритско стабло унутар граница нуклеуса. Аксони звездастих ћелија формирају густо завршно поље у близини дендритског стабла матичне ћелије. Други тип неурона представљају непирамидалне ћелије облика купе са бројним варикозним дендритима без спина, који заједно, овом ћелијском типу и дају облик купе. Овакви неурони забележени су у врху латералног нуклеуса. Најређи непирамидални тип ћелија *NBL* су издужени неурони са дугим правим дендритима који се пружају изван граница *NBL* у његовом ростралном делу, али се виде и у пределима *NL* близу границе са комором. *Lozančec* и сарадници модификованом *Golgi* техником [72] у оквиру *NBL* уочавају два доминантна ћелијска типа. Први тип ћелија били су најкрупнији импрегнирани неурони, по облику пирамидални, полупирамидални, крушколики и неправилно звездасти; по положају дендрита, мултиполарни и биполарни. Други тип ћелија су мање заступљене биполарне и мултиполарне ћелије, мањих димензија саме од неурона претходног типа, конусног и овоидног облика [62,70,71].

На *Golgi* препаратима *NBL* и *NL McDonald* [35,53] је уочио три основне класе неурона које се међусобно разликују по перикариону, дендритима и аксонској форми: класу I, класу II и класу III. Уз могућност изостанка класе III, све три неуронске групе запажају се дуж *NL* и *NBL*, али се могу видети и у оквиру базомедијалног нуклеуса и у амигдало-хипокампадној зони.

Класа I је најчешће импрегнирани *Golgi* тип [35,53,73,62,67,69]. Овај тип се карактерише великим трнастим ћелијама са једним до два дебља апикална и неколико тањих, базалних дендрита. По облику, ове ћелије су најчешће пирамидалне (постериорни део базолатералног једра), а један део неурона карактерише се звездастом или неправилнијом формом (антериорни део латералног једра). Аксони I класе неурона у оквиру базолатералног једра дају неколико колатерала, а затим се пројектују улазећи у састав еферентних снопова *AK*. Неурони базолатералног једра пирамидалног облика, класе I су главни пројекциони, глутаматергични неурони. [75,69,76].

Carlsen [57] на основу особина запажених светлосном микроскопијом, наводи да пројекциони неурони *NBL* изгледа да имају многе особености пирамидалних ћелија церебралног кортекса. Тако је запазио да ови класични пирамидални и трнасти стелатни неурони I класе односно, пројекциони неурони, по својим морфолошким карактеристикама блиско подсећају на ћелије церебралног кортекса. Као и пирамидалне ћелије церебралног кортекса пројекциони неурони *NBL* користе глутамат као неуротрансмитер. Електронском микроскопијом, *Carlsen* дефинише и ултраструктурне карактеристике пројекционих неурона *NBL*, описујући их као ћелије крупног тела са обилном цитоплазмом, светлог, пространог једра са равномерно распоређеним хроматином. Запажени полирибозоми и *GEPR* дистрибуирани су кроз целу цитоплазму док су профили *Golgi* апарата локално смештени, првенствено уз базу апикалног и базалног дендрита. Ћелијска тела пројекционих неурона у карактеристичном контакту са синаптичким бутонима формирају симетричне синаптичке контакте (за разлику од неурона класе II и III који су и у симетричном и асиметричном синаптичком контакту). Манолова и сар. [1] такође описују ултраструктурне карактеристике „великих нервних ћелија“ *NBL* у оквиру *AK* пацова. Једра ових ћелија су светла, округлог или овалног облика, често положена ексцентрично са мембраном која поседује плиће или дубље инвагинације најчешће испуњене слободним рибозомима. Гранулисани ендоплазматични ретикулум /*GEPR*/ већином се налази у периферним деловима цитоплазме, а изграђен је од 5-8 средње дугих паралелно постављених цистерни. У дубљим деловима цитоплазме, *GEPR* је представљен и појединачним краћим цистернама различитог правца пружања. Поред *GEPR*-а запажене су и специфичне форме

цистерни глатког ендоплазматичног ретикулума које се јако увијају образујући при томе прстенасте фигуре блиско постављене једне до других. Крупни неурони *NBL* поседују и бројне *Golgi* зоне од којих су неке прилично великих димензија. Оне су распоређене како у периферији цитоплазме, тако и у близини једра. У цитоплазми између њих налазе се појединачне кесице *GEPR* - а и мноштво слободних рибозома. Митохондрије су локализоване између других органела, као и у другим слободним деловима цитоплазме; различите су величине, округле или уздужне форме.

Локални неурони или неурони класе II и III по *McDonald*- у [58] импрегнирани *Golgi* техником, представљају хетерогену групу неурона, чија се величина some креће од малих до великих дијаметара, са различитом дендритском и аксонском морфологијом којим остварују бројне контакте са ћелијама класе I. Генерално, ови неурони имају округло и овално ћелијско тело са дендритима на којима су видљиве, добро изражене, ретко постављене спине [57,62]. *McDonald* неуроне класе II описује као мање (мање од неурона I класе) биполарне и мултиполарне нервне ћелије овоидног облика, са ретким спинама и густом локалном арборизацијом. Они чине око 5% укупно импрегнираних неурона базолатералног једра *AK* [53]. Аутор ове ћелије класификује и на основу димензија перикариона: мале, средње велике и велике. Комбинацијом *Golgi* технике и имуноцитохемијских метода, *McDonald* [74] у оквиру *NBL* идентификује неуроне који садрже вазоактивни интестинални полипептид, соматостатин и холецистокинин. Испитивање имунообележених неурона (*peroxidase-antiperoxidase /PAP/* имунохистохемијском техником) показало је да већина, ако не и сви, одговарају II класи неурона описаних у претходним *Golgi* студијама. Ови, непројекциони неурони по *Carlsen*- у [57] представљају само око 5% неурона *NBL*, и представљају инхибиторне *GABA*- ергичке неуроне који садрже калцијум везујуће протеине: соматостатин, холецистокинин и вазоактивни интестинални полипептид [77,78,79,80,76,81]. *GABA*- ергички неурони представљају хетерогену групу ћелија од малих до средње великих. На основу величине и облика тела ћелија, као и појављивању примарних дендрита, *GABA*- ергичне ћелије су окарактерисане као оне које припадају класи II, са могућношћу припадања и класи III [74]. Новијим истраживањима, ови *GABA*- ергички неурони окарактерисани су као интернеурони базолатералног једра са четири различите субпопулације неурона,

који имају значајну улогу у регулаторној активности основних пирамидалних пројекционих неурона, тако да сваки од појединачног субтипа (субпопулације) има одговарајућу регулаторну функцију унутар базолатералног једра [82,83,84,76,85,86]. Увођење осетљивих имуноцитохемијских метода за идентификацију *ChAT*, показало је, унутар базолатералног једра и локализацију холинергичних пирамидалних и интернеурона, као и њихове прецизне синаптичке односе [87,88].

Структура слична кортексу: Још далеке 1925. године *Holmgren* описује да структура нуклеуса базолатералиса амигдалоидног комплекса блиско утиче на развој клауструма и окружујућег пириформног кортекса, а *Johnston* наводи да је базолатерални нуклеус формиран инвагинацијом каудалног краја *sulcus enthorhinalis*- а [89,19]. Нешто касније, *Crosby* и *Humphrey* указују не само на морфолошке, већ и на блиске функционалне везе *NBL* и пириформног кортекса. За *NBL* користе термин „*vicarious* cortex*“ (*vicarious** - „заменички“; онај који делује преко другога), да би указали на присну функционалну заједницу ове две структуре [22].

Целуларне компоненте базолатералног једра и церебралног кортекса имају такође многе заједничке морфолошке карактеристике. Светлосна микроскопија *Golgi* препарата омогућила је поделу неурона *NBL* у две основне групе: 1) пројекциони неурони који користе глутамат као неуротрансмитер као класа I неурона или пирамидални неурони [34,66,53,58,73,89] и 2) непројекциони *GABA*- ергички биполарни неурони [53,58,62,89]. Светлосна микроскопија *Golgi* препарата указала је, да преодоминантни ћелијски тип у оквиру *NBL*, који припада класи I неурона, пирамидалног ћелијског тела са дендритима густо покривеним спинама, показује велику сличност са пирамидалним неуронима церебралног кортекса) [66,35,73,57,68].

Ултраструктурне, електронмикроскопске студије базолатералног нуклеуса *AK* такође су потврдиле постојање типова ћелија са карактеристикама које су сличне типовима ћелија описаним у церебралном кортексу [91,87,92,57]. Пример су холинергични неурони *NBL* који, посматрано светлосном и електронском микроскопијом, имају исте одлике као и околне структуре церебралног кортекса [94,95,57]. *Carlsen* и

Heimer [96,87] ултраструктурном анализом синаптичког односа неурона таламуса са пројекционим неуронима *NBL* (холинергични и *GABA*-ергични „*input-* и“) открили су сличност њихових терминалних завршетака са терминалним завршецима описаним у церебралном кортексу [98,99].

Иако постоје бројне морфолошке сличности базолатералног једра *AK* и церебралног кортекса утврђене су и одређене разлике међу њима. Топографски *NBL* не лежи на површини мозга, нема тангенцијалну и радијалну организацију и не испуњава класичне критеријуме за кортикалну структуру [100]. Апикални и базални дендритски снопови не преплићу се међусобно у церебралном кортексу и за разлику од положаја у *AK*, апикални дендрити кортекса преплићу се са онима из других слојева и завршавају се у слоју I [57].

1.2.3. Базомедијално једро (*Nucleus basomedialis, NBM*) проучавано је од стране бројних аутора у неколико животињских врста и човека [40,36,33,65,53,35,60,31]. Врло детаљан положај и цитоархитектонски опис овог једра у оквиру *AK* дао је у својој студији *DeOlmos* [60] проучавајући *AK* код појединих врста мајмуна, глодара и човека. По њему, базомедијално једро (у пацова) односно, акцесорно базално једро (у примата), представља прилично пространу сиву неуронску масу овалног облика која се пружа од ростралног пола базолатералног нуклеуса према постериорно скоро до каудалног краја - пола *AK*. На ростралном полу *NBM* додирује предео предње амигдалоидне арее од које је раздвојен влакнима која образују темпорални крак капсуле екстерне (*CE*), док је каудално, на свом постериорном полу, *NBM* раздвојен од хипокампадне формације влакнима стрије терминалис (*ST*). Неуроне *NBM* на основу цитоархитектонских карактеристика (величина, облик, бројност, распоред) и топографије овај аутор је класификовао у пет група: I група, крупних пирамидални неурона положених у дорзомедијалном делу нуклеуса; II група, мешовитих неурона округлог и овалног облика у дорзолатералном делу овог једра; III група, средњих неурона мешовитог облика у вентромедијалном делу *NBM*; IV група, ситних згуснутих неурона пирамидалног и вретенастог облика у вентролатералном делу и V група, ретко заступљених већих неурона троугластог облика положених у каудомедијалном делу *NBM* [60].

Krettek и *Price* [25] *NBM* описују као предео *AK* са густим, ситним, тамније обојеним неуронима који су положени између *NBL* и постериорног дела *NCO*. Према овим ауторима, *NBM* мачке и пацова лако се разликују од околних неуронских структура управо по овим карактеристикама својих ћелија [25].

Упоредјујући *AK* пацова, мачака и мајмуна *Krettek* и *Price* [25] и *Herzog* и *Van Hoesen* [101] закључују да је много теже идентификовати еквиваленте базомедијалног и anteriорног и постериорног дела латералног нуклеуса, у зависности од њихове позиције, дубоко у амигдалоидном комплексу. Аутори констатују да би се *NBM* пацова и мачака могао сматрати еквивалентом са једним или оба акцесорна базална једра у примата. *NBM* би се по њима могао сматрати и делом *NLa*, а у том случају би се говорило о повећаном (проширеном) *NLa* (*NLa* могао би повећати своју величину и комплексност паралелно са развојем темпоралног пола код примата).

Bayer [56] изучавајући неурогенезу неуронских групација у оквиру *AK* сматра да *NBM* код пацова заузима централну позицију *AK*. Аутор наводи да је у свом anteriорном делу овај нуклеус окружен неуронима *NCE*, *NME*, anteriорним и постериорним деловима *NCO* и *NBL*, док се на средњем и постериорном нивоу, *NBM* налази између вентралне границе *NBL* и унутрашњих неурона постериорног дела *NCO*. Посматрајући облик, величину и густину неурона, аутор констатује да су у anteriорном делу овог нуклеуса присутни мали, густо збијени неурони, за разлику од постериорног дела где запажа нешто веће, дифузно распоређене неуроне које је тешко разликовати од неурона *NBL*, *NCO* али и неурона блиског амигдало хипокампалног подручја.

Хистолошки резултати и испитивања топографије и цитоархитектуре полно зрелих пацова оба пола [61,102] показују да овај нуклеус представља јасно ограничену ћелијску масу која у оквиру *AK* садржи неуроне најмање величине, слабијег интензитета бојења, слабо изражене цитоплазме, за разлику од других блиско положених неурона *NBL* и *NL* који припадају базолатералној неуронској структури. Базомедијално једро може да се посматра у задње 2/3 *AK*, вентрално од *NBL*, латерално од медијалног нуклеуса и амигдалоhipокампалног подручја. Каудално ћелије овог нуклеуса замењују густо збијени, тамније обојени неурони задњег

кортикалног нуклеуса (*NCOp*). Унутар *NBL*, модификованом *Golgi* методом [72] запажена су три доминантна ћелијска типа неурона: пирамидални, фузиформни (вретенасти), пириформни (крушколики) и стелатни (звездасти) који по уоченом изгледу описом одговарају I и II класи *Golgi* неурона [53,35] (види базолатерални нуклеус) односно типу I и типу II неурона базомедијалног нуклеуса (парвоцелуларном делу базалног нуклеуса) који су описани од стране других аутора у паса и мачака [64,65].

1.2.4. Централно једро (*Nucleus centralis, NCE*) припада кортикомедијалној [25,62,104,1] односно, центромедијалној неуронској формацији *AK* [105,30,9,43,136]. Део је и тзв. „*extended amigdala*“ [108,9,31,109,110]. Положен је дорзомедијално у ростралном делу *AK*, латерално се граничи са неуронима базолатералног дела *AK*, дорзално са *globus pallidus*-ом, а медијално са стријом терминалис [111] и представља најзначајнији интегративни центар интраамигдалоидних веза и излазну „станицу“ (*output*) највећег броја еферентних путева *AK* [9,109,177,178].

У пацова и мачака централно једро представља релативно јасно дефинисану ћелијску групу у оквиру базолатералног дела *AK*, која је окружена влакнима уздужног асоцијативног снопа. Ова влакна оштро га ограничавају латерално и вентрално од нуклеуса латералиса и нуклеуса базолатералиса, док га влакна *stria terminalis /ST/* медијално одвајају од медијалног једра [25]. Рострално, *NCE* није јасно ограничен. Исто важи и за каудални пол. Неурони ростралног и каудалног пола мешају се са *area amigdaloides anterior /AAA/* односно, путаменом [1]. У мозгу примата, *NCE* је смештен у центру дорзалног дела каудалне половине *AK*, у углу формираном од стране *NBL* и *NBM* од којих је одвојен сноповима влакана *lamellae dorsolateralis* и *dorsomedialis* и малим острвима ћелија масе интеркалате [40]. Рострално, *NCE* смењује као и код пацова *AAA* а каудално, амигдалостријатна зона. У дорзалном делу ростралног пола *NCE* је наизменично ограничен дифузним и компактним деловима базалног *Meynert*-овог једра, док се медијално граничи са *NM*. У овим својим почетним нивоима, на трансверзалној секцији *NCE* се појављује у форми неправилне, издужене сиве масе раздвојене у 2-3 дела у зависности од нивоа пресека. Према каудално ови делови се међусобно приближавају и стапају у већу неправилно ограничену структуру пре него што пређу у типично овалну

конфигурацију карактеристичну за *NCE*. Овална контура задржава се скоро до крајњих трансверзалних пресека каудалног пола *NCE* где се он поново цепа на мање делове различите величине [60].

Krettek и *Price* [25] у својој детаљној студији *AK* пацова и мачака описују цитоархитектонску структуру и делове *NCE*. Аутори наводе да се код пацова рострални делови централног нуклеуса добро уочавају и разликују од базе путамена на основу својих ситнијих, тамнијих и гушће постављених неурона. Рострални пол је по њима надсвођен групом влакана која се пружају између њега и путамена. Овакав опис нису дали у мачке. Дорзални и дорзолатерални делови *NCE* описани су као делови интегрисани са путаменом.

Унутар нуклеуса централно у пацова јасно се распознају две субструктуре: медијална и латерална. Медијални део *NCE* је узан и састављан од великих, тамних, чврсто збијених неурона, док латерални део садржи светлије и ређе положене ћелије [20,112,25]. Латерални и медијални делови централног нуклеуса описани су и у мачке [36,52,37]. *Hall* и *Genser-Jensen* [33] осим латералног и медијалног дела, код морског прасета описују једну допунску, мању групу ћелија која је смештена дорзолатерално од латералне субструктуре и означавају је као трећи део - *X*. *Bayer* [56] сматра да у предњим (ростралним) деловима централни нуклеус има медијалну, латералну и *X* подструктуру док се у постериорном делу разликују медијални, латерални и интермедијални одељци.

Централно једро у пацова може да се подели на четири дела: медијални, латерални, интермедијални и латерално-субкапсуларни [53,35]. *Turner* и *Zimmer* [27] не уочавају различите делове унутар њега, али указују на то да је нуклеус изграђен од ћелија које обједињују два дела: медијални и латерални, који по њима, представља вентрални продужетак путамена. Поред наведених, ростралног и каудалног пола и латералног и медијалног дела *NCE* у пацова, *Manolova* и сар. [1] на каудалним нивоима латералног дела *NCE*, описују и један медијални део са већим, гушће постављеним неуронима.

Cassell и сар. [113] проучавајући *NCE Nissl* бојењем, имуноцитохемијски и ретроградном техником бојења, идентификовали су четири дела унутар *NCE АК* пацова: медијални, латерални, латерално-капсуларни и вентрални. Интермедијални део [35] појављивао се само код животиња којима је био апликован *HRP-WGA* унутар *bed nucleus- a strie terminalis*.

DeOlmos [60] у *АК* примата описује, ослањајући се на цитоархитектонске принципе *Brochhaus*-а [40], централну амигдалоидну групу *АК* у коју по њему спадају: нуклеус централис и припадајуће интраамигдалоидне и екстраамигдалоидне масе сиве супстанце. Маса интеркалата и амигдалостријатна зона, по *DeOlmos*- у, спадају у интраамигдалоидне масе, а сублентикларна супстанција иномината и латерални бед нуклеус стрије терминалис у екстраамигдалоидне сиве масе *АК*. Захваљујући мањој оптичкој густини поља *NCE* у препаратима необојене, тамне илуминисценције аутор јасно уочава и описује медијални и латерални део нуклеуса централиса које он означава као медијални и латерални централис */MCE и LCE/*. У оквиру *LCE* посебно је издвојио његов паракапсуларни продужетак, док је *MCE* поделио на дорзални и вентрални део.

McDonald [53] испитујући *Golgi* техником морфологију неурона латералног, медијалног, интермедијалног и субкапсуларног дела *NCE* описује унутар латералног дела *NCE* неуроне средње величине, сферичне или овалне форме са дендритима густо покривеним трнастим изданцима. На основу ове особине, ћелије подсећају на средње велике, трнасте неуроне стриатума. У субкапсуларном делу, аутор даје опис неурона који подсећају на неуроне латералног дела и путамена, са разликом да су ређе постављени. У овој структури присутни су и неурони класе II који личе на средње велике, сиромашне трнастим изданцима, ћелије стриатума. Медијални део *NCE* поседује неуроне који су знатно већи у поређењу са неуронима латералног дела. Ове ћелије су већином са дугим дендритима који се гранају дихотомо, са умереним бројем трнастих изданака. Мањи број ћелија медијалног дела карактерише се дебелим дендритима, без спина. У близини ростралног пола, између латералне и медијалне субструктуре налази се интермедијални део који представља мању зону густо груписаних, јако обојених ћелија. Карактеристична је вертикална оријентација ових неурона.

Cassell и *Gray* [114] упоређујући морфолошке карактеристике пептид имунореактивних неурона *NCE* са морфологијом неурона импрегнираних *Golgi* техником, описују унутар латералног дела *NCE* густо постављене трнасте неуроне средње величине. Поред њих, у оквиру латералног субрегиона *NCE* аутори наводе и присуство крупнијих пирамидалних трнастих неурона, као и малих неурона без спина. У медијалном региону *NCE* описани су пирамидални неурони са врло дугим дендритима и малим бројем спина, као и крупнији аспинални полигонални неурони. Вентрални субрегион *NCE* садржи исте неуроне који су запажени и у латералним и медијалним деловима. Посебну карактеристику овом делу *NCE* дају овоидни неурони врло дугих дендрита са ретким спинама. Латерални субкапсуларни део *NCE* поседује средње велике трнасте неуроне, вретенастог и биполарног облика.

Manolova и сарадници [1] електронско-микроскопским посматрањем у латералном и медијалном делу *NCE* описују мале и средње велике неуроне чији је непосредни контакт веома редак. Једра ових неурона, с обзиром на њихову величину су велика, ексцентрично постављена, округлог или овалног облика. Једрова мембрана је са дубоким инвагинацијама, а кариоплазма је светла док је једарце најчешће постављено у централном делу једра. Цитоплазма неурона нуклеуса централиса обухвата једро као прстен који је у неким деловима шири уколико је једро ексцентрично постављено, и у њој се јасно распознаје велики број митохондрија (уздужног облика), лизозома, гранулисани ендоплазматични ретикулум, *Golgi* апарат, као и мноштво светлих, округлих везикула и појединачних мултивезикуларних тела. *Golgi* апарат се налази у облику неколико *Golgi* зона смештених до саме једрове мембране, док је гранулисани ендоплазматични ретикулум изграђен од појединачних кесастих мешкова и дугих цистерни разноврсног правца пружања између којих су смештени слободни рибозоми. *Wakefield* и *Hall* [115] описали су не само појединачне гранулиране цистерне већ и групе од по 3-5 цистерни облика мањих кесица.

По *De Olmosu* [60], медијални део централног нуклеуса код човека, који он означава као медијални централис */MCE/* налази се дорзомедијално од латералног централиса */LCE/*. Медијални централис примарно је изграђен од релативно тамних, средње

великих, округлих и крушколиких неурона, као и од неурона вретенастог облика са ексцентрично постављеним једрима чији максималан дијаметар има хоризонталну или косу оријентацију. На бази разлика у ћелијској густини и топографској локализацији *MCE* је подељен у дорзални и вентрални део. Неурони дорзалног дела су гушће постављени; у већем броју запажене су глија ћелије (за разлику од вентралног дела *MCE* који има хомогену, али слободније уређену ћелијску популацију). У оквиру *LCE* аутор описује главни део (основно тело) које самом нуклеусу даје издужено овалну контуру и паракапсуларни дорзолатерални продужетак кога чине повезана острвца неурона (аутор их назива – „псеудоострва“). У оквиру главног тела *LCE*, *DeOlmos* у препаратима ћелија запажа мање простран апикални, антеродорзални део и знатно већи и пространији, централни део кога назива „cor“ *LCE*. Популација неурона апикалног дела је хетерогенија у односу на популацију ћелија централног дела, са већим бројем неурона који подсећају на неуроне *globus pallidus*- а. Паракапсуларни продужетак *LCE* формира неправилну структуру облика плоче чији је централни део тањи од крајева и повремено испрекидан. Карактеристика оба основна дела *LCE*: главног и паракапсуларног, је да су окружена добро израженом, ћелијама сиромашном, изграђеном од густог сплета влакана, - капсулом, по којој цео тај предео аутор означава као капсуларни део (овај капсуларни део аутор је такође поделио на дорзалне, вентралне и перипаракапсуларне делове). *DeOlmos* и сарадници [31] централни нуклеус *AK* убраја у структуре „*extended amigdala*“ у оквиру површне „кортикалне“ једарне популације *AK*.

Хистолошка проучавања [62,104] централног једра полно зрелих пацова оба пола, на основу облика и величине неурона, као и густине популације неурона јасно показују два субрегиона овог једра: латерални и медијални. Латерални делови *NCE* представљају масу неурона која заузима средње и постериорне делове *NCE* и формира структуру округлог облика између медијалне субструктуре *NCE* и уздужног асоцијативног снопа. На *Klüver-Barrera* препаратима, ова подструктура *NCE* лако се препознаје по капсули густоорганизованих мијелизованих влакана која се пружају ка анса лентикларис и стрија терминалис са медијалне стране. Ова капсула опкољава латерални субрегион *NCE* са свих страна: дорзално, латерално, медијално и вентрално, а у њеном латералном делу запажени су и нешто ситнији појединачни

неурони вретенастог облика, који између влакана ове капсуле латералну границу централног нуклеуса према неуронима *NL* и *NBL* чине још јаснијом и видљивијом. Сличне неуроне гушће постављене и у већем броју, уочени су и у медијалном зиду ове „капсуле“ према медијалном субрегиону *NCE*. За разлику од претходног, медијални субрегион *NCE* састављен је од нешто крупнијих неурона, слабо развијене цитоплазме у односу на неуроне латералног *NCE*. Он заузима најростралније делове *AK* и *NCE* пружајући се у прве две трећине *NCE*, вентрално од неурона *putamen*- а и *substantia innominata*. Са медијалне стране у средњим и постериорним нивоима граничи се са влакнима *ST* док његову латералну границу представља латерални субрегион *NCE* [62,104].

Lopez и *Sah* [116] врло слично налазима *Cassell* и сар. [113] у својим радовима, утврђујући интраамигдалоидне везе описују 4 основна дела *NCE*, капсуларни, латерални, интермедијални и медијални део.

1.2.5. Медијално једро (*Nucleus medialis, NM*) припада кортикомедијалној [25] односно центромедијалној неуронској групи *AK* [9], која се налази се на површини мозга и поседује добро изражен молекуларни слој. Медијални амигдалоидни нуклеус део је и тзв. „*extended amigdala*“ [108,9,31,109,110] са значајном улогом у интеграцији полно диморфних путева вомероназалног система и хипоталамусних нуклеуса [117,118]. Филогенетски припада старијој неуронској субпопулацији неурона *AK* и представља мождану структуру изграђену од малих, блиско постављених неурона. Први радови *Johnston*- а, *Fox*- а, *Brodal*- а [19,36,7] поред *NM*, у оквиру кортикомедијалне групе, описали су још два нуклеуса: *nucleus corticalis* и *nucleus tractus olfactorius lateralis*. У каснијим радовима, финије разлике у структури и везама различитих делова медијалног и кортикалног нуклеуса довеле су до даље поделе ових нуклеуса. Тако су најкаудалнији делови медијалног нуклеуса одвојени у посебно једро означено као „*amigdalo-hippocampal area*“ (*AHA*). Ова неуронска маса, лежи између *AK* и хипокампадне формације, а структурно и везама показује сличности са обема, блиско их повезујући [25].

Медијално једро почиње у нивоу једра латералног олфакторног тракта и пружа се према каудално [9]. Формира медијални зид *AK* од предње амигдалоидне области, до

вентралног врха хипокампуса. Антериорно, медијално једро се пружа од вентралне површине теленцефалона према постериорно, где завршава неуронима који су слични и подсећају на неуроне блиске хипокампадне регије [56]. Медијални нуклеус налази се венстромедијално од нуклеуса базомедијалиса и корикалиса. Са медијалне стране налази му се *hypothalamus* и *tractus opticus (TO)*. Даље према каудално, како се *TO* пружа према дорзално, *NM* наставља у истом правцу све до *АНА*. Овај његов постеродорзални продужетак ограничен је од централног једра влакнима која улазе у састав *stria terminalis* [25,1]. *Substantia perforata oralis* је локализована орално, а аборално је вентрални *hippocampus* [61].

У пацова и мачака, медијални нуклеус представља мождану масу састављену од малих, блиско постављених неурона, који се боје умерено, а налазе се у антериорној половини *AK*. У мозгу примата, медијални амигдалоидни нуклеус представља росто-каудално оријентисану полумесечасту сиву масу која, слично нуклеусу кортикалису, лежи блиско до границе фисуре хемисфере или до ендориналне фисуре а онда заузима позицију одмах до *tractus opticus*-а. На свом каудалном крају, *NM* не лежи површно, већ у углу формираном *tractus opticus*-ом и ростралним крајем *uncus hippocampalis*-а [25,62]. У највећем делу свог ростокаудалног пружања *NM* бочно је окружен релативно густим слојем влакана која је по *Brochaus*-у [40] означена као интермедијална централна маса влакана окружена нуклеусима дорзално, латерално и једним делом са вентралне стране [60].

У пацова је видљива унутрашња подељеност овог нуклеуса на антериорни и постериодорзални део [25,56,27,119,242]. У мачака ова два субрегиона се слабије разграничавају. У ростралном подручју *NM* је изграђен од ситних ћелија које формирају неуронску масу положену непосредно уз венстромедијалну границу хемисфере; према каудално, на вентралној површини хемисфера *NM* замењује се постериорним деловима кортикалног нуклеуса и амигдало-хипокампадном зоном. Као и у мачака, овај постериодорзални део лежи између *TO* и групе влакана која улазе у састав *ST* [25]. *Turner* и *Zimmer* [27] и *Lozanče* [62] у оквиру медијалног нуклеуса *AK* пацова запазили су три субрегиона, антериорни-венстромедијални и два постериорна, дорзални и вентрални. У *AK* примата, на бази цито- и фиброархитектонских критеријума у оквиру медијалног нуклеуса такође се може

уочити anteriорни и posteriорни део односно, anteriорни и posteriорни субнуклеус. Крајњи делови медијалног posteriорног субнуклеуса подељени су у дорзални и вентрални део [60].

За разлику од претходних аутора, *Sah* и сар. [9] унутар медијалног нуклеуса описују четири субрегије: ростралну, централну (дорзалну и вентралну), као и најposteriorнију - каудалну регију, док *Alcheid*, *Canteras* и *Novaes* са сарадницима. испитујући интраамигдалоидне и екстраамигдалоидне пројекције медијалног нуклеуса описују два anteriорна (антеровентрални и антеродорзални), као и два posteriорна региона (постеродорзални и постеровентрални) [108,38,39].

У пацова, популације неурона медијалног једра разликују се у зависности од њихове припадности anteriорном односно posteriорном делу. Неурони anteriорног дела су нешто крупнији, претежно округлог облика, ређе постављени, док су неурони у оба, posteriорном дорзалном и вентралном делу, ситнији, издуженијег-вретенастог облика и гушће постављени једни до других (у поређењу са неуронима anteriорне субпопулације) [62]. Неуронска популација *NM* у *AK* примата грађена је од пирамидалних, мултиангуларних, округлих и вретенастих ћелија различите величине, али још увек мањих димензија и светлије обојених од оних који припадају суседном каудалном и вентралном делу кортикалног нуклеуса. Осим тога, компактније и правилније уређење неурона *NM* омогућава њихово разликовање и од неурона блиске *ANA* [60].

Lozanče [62] светлосном микроскопијом унутар медијалног једра адултних, нетретираних мужјака и женки пацова описује такође два његова дела, са популацијама неурона различите величине и интензитета обојености: предњи (anterиорни, рострални) и задњи (posteriorни) који у свом најкаудалнијем делу блиско наслања на неуроне који подсећају на неуроне хипокампадног подручја. У предњем делу *NM* код пацова оба пола, *NM* је изграђен од нешто крупнијих, светлије обојених, ређе постаљењих неурона за разлику од posteriорног дела у коме су ћелије ситније, збијеније и тамније обојене. Једра неурона anteriорног дела округла су и нешто већа (просечног дијаметра: у мужјака- 224 μm ; у женки- 212 μm), у поређењу са једрима неурона posteriорног дела која су мања, овалног облика

(просечног дијаметра: у мужјака- 218 μm ; у женки:- 208 μm). У оквиру постериорног дела *NM*, запажена су још два субрегиона *NM*: постерионо-вентромедијални и постериорно-дорзолатерални.

Неколико систематских истраживања *Golgi* техником прецизније су одредила типове неурона медијалног нуклеуса у мачака [121,64,65] и пацова [66,75,122,109]. Унутар медијалног једра код обе животињске врсте, запажен је један неуронски тип врло сличан типу неурона који је заступљен у медијалном субрегиону централног нуклеуса. Ови неурони имају мала до средње велика овална ћелијска тела са 2 до 4 примарна дендрита. Примарни дендрити неурона *NM* имају само неколико граница које су релативно дуге али не излазе изван граница медијалног нуклеуса, и на њиховој површини запажене су ретке спине. У обе испитиване животињске врсте, једино је почетни део аксона био импрегниран а само на некима, запажене су и колатералне гране које се не пружају изван *NM*. На основу овакве морфологије неурона *NM*, *Hall* [121] наводи да се граница са *NCE* а посебно са *NCO* и амигдало-хипокампаалном ареом, лако уочава. Пирамидални и полупирамидални неурони *NCO* и *ANA* јасно се разликују од стелатних мултиполарних неурона средње величине, са ретком спољашњом арборизацијом типичном за неуроне *NM*, овоидног, округлог или крушколиког ћелијског тела [75,122].

1.2.6. Предње кортикално једро (*Nucleus corticalis anterior, NCOa*) се налази у роstralној односно ростровентралној 1/3 *AK*, латерално од *NM* и *NTOL*, а вентрално од ћелија интеркалатних маса. Припада групи кортикомедијалних нуклеуса *AK* [25,62] односно групи површних кортикалних једра, која укључује поред кортикалних једара, једро латералног олфакторног тракта, бед нуклеус акцесорног олфакторног тракта, медијално једро и периамигдалоидни кортекс [105,30,9,43,136].

Као и друге олфакторне кортикалне структуре које примају директна влакна из олфакторног булбуса, ово једро има ламиарну структуру са три карактеристична слоја: један плексиформан и два ћелијска (умерено густо слој пирамидалних ћелија и дубљи слој слободно постављених ћелија). У целини посматрано ћелије предњег кортикалног нуклеуса су у целини мање од ћелија блиских неуронских структура,

интензивније се боје и нису тако збијене и густо постављене као ћелије еквивалентних слојева препириформног кортекса латерално и периамигдалоидног кортекса, каудално [1].

1.2.7. Задње кортикално једро (*Nucleus corticalis posterior, NCOp*) се налази у каудалној четвртини *AK*, латерално до периамигдалоидног кортекса (мала група неурона између постеролатералног дела *NCOa* и енториналне арее) и *NBM* дорзално. Изграђен је од малих, светло обојених ћелија по којима се јасно разликује од ћелија амигдалохипокампадне области [1]. У пацова је састављен од бледих ћелија које формирају овални облик, без јасно ограничене неуронске масе. Од амигдалохипокампадне области разликује се и по томе што су његове ћелије ситније али и ређе постављене [25]. *DeOlmos* и сарадници јасно га функционално одређују, убрајајући га у структуре које припадају олфакторној амигдали, а у оквиру површне „кортикалне“ једарне групе *AK* [31].

1.2.8. Амигдалохипокампадна област (*Area amygdalohippocampalis, АНА*) лежи између *AK* и хипокампадне формације, а по структури и везама показује сличност и карактеристике обе неуронске популације. Иако је у почетку изучавања овог једра и било сумње, обзиром да се ова област наслања на најкаудалнији део медијалног једра који се аборално наставља у хипокампадну формацију [112,25,123], термин „*amygdalo-hippocampal area*“ данас је устаљен и више се не сматра прелазним подручјем *NM*, већ посебно локализованом периамигдалоидном неуронском структуром, са својим специфичностима и посебним функционалним карактеристикама. На хистолошким препаратима, *АНА* се види као густе слој вретенастих ћелија, средње величине које су усмерене вертикално, у вентромедијалном углу хемисфера. Појављује се одмах каудално за главним једарним телом *NM* и наставља вентрално од завршног, постеродорзалног дела овог нуклеуса. Неурони *АНА* се јасно разликују и распознају од неурона блиских суседних структура *AK* својим крупним, тамно обојеним ћелијама [124].

1.2.9. Једро латералног олфакторног тракта (*Nucleus tractus olfactorius lateralis, NTOL*) представља добро видљиву ћелијску групу у ростромедијалном делу

АК, састављену из неколико слојева неурона који подсећају на ћелије периамигдалоидног кортекса, а који контралатарелно и ипсилатерално пројектују међусобом, према базолатералном нуклеусу, али и ка другим, пре свега олфакторним пределима [125].

1.2.10. Интеркалатно једро (*Nucleus amygdaloideus intercalatus*) јесу мањи пакети светло обојених овалних неурона малих дијаметара тела који су положени између или око основних једара АК [126,9,127,106], пре свега између латералног и централног једра АК и капсуле екстерне. Већина аутора уместо интеркалатног једра користи термин интеркалатна маса (*massa intercalata*), с обзиром да његове ћелије не обликују континуирану, већ дисеминирану ћелијску масу, и стим у вези, одређују јој припадност убрајајући је у неклассификовану ћелијску групу АК [30,9,31,106]. Највећа групација масе интеркалате налази се у предњој амигдалоидној ареи која представља нејасно ограничену зону у ростралном делу АК у области *NTOL*. *Millhouse* [128], *Golgi* техником описује два основна типа интеркалатних неурона. *Delić* и сар. [126]. морфолошким испитивањем неурона масе интеркалате, модификованом *Golgi* техником у јувенилних пацова, наводе да је већина ћелија које су положене у централним деловима интеркалатне масе малог овоидног тела (просечног дијаметра: 20-25 μm) са дендритима који су обилно покривени спинама), док се по ободу интеркалатних маса уочавају и нешто крупнији, појединачни неурони просечног дијаметра тела од 30-40 μm . Ове мале групације ћелија углавном су *GABA*-ергички неурони [129,130,174], локализовани између *NBL* и *NCE*, а од значаја за интраамигдалоидне функционалне везе, с обзиром да примају ексцитаторне синаптичке инпуге из базолатералног једра [131] и углавном пројектују ка централном нуклеусу АК [132,133].

1.3. ВЕЗЕ АМИГДАЛОИДНОГ КОМПЛЕКСА

Савремене методе трасирања путева које користе антероградне и ретроградне трасере ињектиране у различите амигдалоидне, коритикалне и субкоритикалне регионе, указала су на богатство веза АК са другим зонама нервног система и скоро сваки од бројних нуклеуса АК прима инпуге из врло различитих региона централног

нервног система [134,30,9,135,136]. Еферентне пројекције које се пружају из *АК* такође су разноврсне и укључују и кортикалне и субкортикалне регионе. Најновија и најважнија сазнања о постојању аферентних и еферентних веза *АК* углавном су укључивала пацове као експерименталне животиње, али и мачке и мајмуне, а резултати свих истраживања у овој области, показали су велику међусобну сличност у организацији аферентних и еферентних путева код све три испитиване животињске врсте [9].

1.3.1. Аферентне везе

Већина аутора који се баве овом проблематиком, на основу својих истраживања указују на то, да бројни региони мозга успостављају своје пројекционе везе са једрима *АК*, при чему исти мождани регион може паралелно да пројектује у више различитих нуклеуса *АК*, што са организационо-функционалног аспекта значи да, један нуклеус *АК* може да прими информације из неколико функционалних система или пак, из различитих нивоа истог функционалног система [9].

За сада се зна да аферентни путеви *АК* могу да се поделе у оне који долазе из кортикалних и таламусних структура, и оне који потичу из хипоталамусних и предела можданог стабла. Кортикални и таламусни инпути носе информације из сензорних регија и структура које су првенствено укључене у функције меморије, док хипоталамусни и путеви из можданог стабла долазе из региона који су укључени у функције понашања и аутономног нервног система. Главни извор сензорних информација је церебрални кортекс [134] и то пре свега његов V слој пирамидалних неурона чија претежно глутаматергична [123,138] влакна преко капсуле екстерне улазе ипсилатерално у *АК* [139]. Већина ових кортикалних пројекција пореклом је из асоцијативних подручја (примарног сензорног кортекса) из којих се информације прослеђују кортико-кортикалним везама, а функционално могу бити подељене на: везе/путеве специфичних сензорних информација, путеве полимодалних информација и информација из меморијских процеса, и импугне хипоталамуса и можданог стабла [9].

Сензорни инпути. Једра амигдалоидног комплекса примају инпуге из свих сензорних модалитета: олфакторног, соматосензорног, густаторног и висцералног, аудиторног и визуелног [9].

Олфакторне пројекције долазе из примарног олфакторног кортекса (главног олфакторног булбуса и акцесорног олфакторног булбуса). Пројекције из олфакторног булбуса завршавају у *NTOL*, *NCOa* и периамигдалоидном кортексу, док влакна из акцесорног олфакторног булбуса пројектују ка *NM*, *NCOp* и бед нуклеусу акцесорног олфакторног тракта [140,141]. Пириформни кортекс и антериорни олфакторни нуклеус пројектују ка латералној амигдали, базалном и акцесорном базалном нуклеусу [142]. Дорзални ендопириформни нуклеус пројектује ка свим кортикалним нуклеусима *AK*, *NLOT*, периамигдалоидном кортексу и медијалној амигдали [143,144,9].

Соматосензорне пројекције ка латералном, базолатералном и централном нуклеусу *AK* углавном долазе из примарних соматосензитивних ара париегалног инсуларног кортекса [145,146]. Соматосензорне информације, које долазе до једара *AK* (пре свега *NL*, *NBM* и медијалних делова *NCE*) потичу и из неурона парабрахиалног нуклеуса понса и таламусних нуклеуса што указује на чињеницу да је *AK* укључен и у трансмисију ноцицептивних информација [147,148]. Сензорне информације из кортикалних и таламусних структура завршавају у *AK* у нивоу латералног и базолатерног једра, а одатале локално према централном нуклеусу који прима импуге и из других једра *AK* [149,150,44].

Густаторне и висцералне пројекције углавном долазе из њихових примарних кортикалних зона у антериорном и постериорном инсуларном кортексу, којима се обезбеђују снажне везе ка дорзалним субрегионима латералног нуклеуса, постериорном делу базолатералног и централног нуклеуса [146]. Поред ових, густаторне и висцералне информације ка истим нуклеусима *AK* пристижу и из субкортикалних структура (постеромедијалног вентралног таламусног нуклеуса који представља густаторни таламусни нуклеус) и парабрахиалног нуклеуса, који према себи, прима информације од нуклеуса солитарног тракта [151,9].

Аудиторне и визуелне пројекције са одговарајућим информацијама долазе до једара *АК* преко асоцијативних зона, а не директно из примарног кортекса. Аудиторне информације тако, из примарног аудиторног кортекса не иду директно ка једрима *АК* [139,146]. Антероградни трасери показују највећу густину влакана у дорзолатералном делу латералног нуклеуса, а ретроградне студије, да ова влакна полазе из II-ог и IV-ог слоја кортекса. Субкортикални акустични путеви полазе из таламусног нуклеуса геникулатуса медијалиса завршавајући у истим деловима латералног нуклеуса *АК*. Визуелне кортикалне пројекције ка једрима *АК* такође долазе из таламуса али и из виших визуелних зона кортекса [152] које каскадно преко *Te2* завршавају у дорзалним деловима *NL* и латералним деловима *NCE*, као и у неким магноцелуларним деловима базалног нуклеуса [152,153].

Полимодални инпути и инпути меморијског система. Полимодалне сензорне информације ка једрима *АК* долазе из неколико подручја *CNS*- а: префронталног кортекса, перириналног кортекса и хипокампуса. Префронтални кортекс у коме се укрштају информације из свих сензорних модалитета, је главни извор кортикалних пројекција ка амигдалоидном комплексу [154] при чему је латерални нуклеус главна „мета“ аферентних влакана. *McDonald* и сарадници [155] описују и пројекције ка базомедијалном, централном и медијалном нуклеусу *АК*.

Пројекције између *АК* и структура које су укључене у меморијски систем реципрочне су и веома снажне. Оне укључују периринални кортекс, енторинални кортекс, парахипокамбални кортекс и хипокамп [30,153,156,157,158]. Од свих нуклеуса *АК*, медијални део латералног нуклеуса прима најјаче информације из парариналног кортекса, иако су забележене везе ка базалном и кортикалном нуклеусу. Инпути из вентралног хипокампуса полазе из региона субикулума и пружају се углавном ка базолатералној једарној групи *АК* [9,159,156].

Инпути хипоталамуса и možданог стабла. Централни, латерални и медијални нуклеус *АК* су једра која примају главнину хипоталамусних пројекција, док остала једра *АК* имају врло оскудну везу. Влакна из хипоталамуса, посебно из латералног и вентромедијалног дела у једра *АК* улазе кроз стрију терминалис и амигдалофугални сноп [160,161]. Главна пројекција из једара možданог стабла, понса и продужене

мождине завршава у централном нуклеусу *AK* [30]. *Lazarov* и сарадници [135] описују снажне аферентне везе *AK* са соматомоторним једрима тригеминусног нерва у možданом стаблу.

1.3.2. Еферентне везе

Еферентне везе *AK* најчешће завршавају у истим структурама које шаљу аксоне у *AK* односно, у кортикалним, хипоталамусним и регионима možданог стабла. Пројекције *AK* ка кортикалним сензорним деловима представљене су аксонима која полазе из његових кортикалних нуклеуса и базолатералног дела *AK*. Периринална ареа са другим зонама префронталног кортекса које шаљу информације ка *AK*, прима реципрочне везе из латералног, базолатералног, базомедијалног и медијалног једра, као и периамигдалоидног кортекса [30]. *Majak* и сарадници [144] наводе да постоје и јаке пројекционе еферентне везе из латералног дела амигдалохипокампадне арее према централним и каудалним деловима ендопириформног нуклеуса. Кортикални нуклеуси који примају олфакторне пројекције из региона олфакторног кортекса такође повратно, реципрочно шаљу еферентне везе ка свим одговарајућим структурама.

Повратне везе успостављају се између меморијског система медијалног темпоралног лобуса и базолатералног дела *AK* аферентним пројекцијама ка хипокампусу и перириналном кортексу [117]. *McDonald* [163] описује велики сноп еферентних аксона који се пружа и према нуклеусу акумбенсу септалог подручја које такође учествује у процесима меморије и афективног понашања.

Хипоталамус као центар неуроендокриног и лимбичког система садржи групу једара који имају утицај на бројне важне функције у организма укључујући сексуално понашање и репродуктивну функцију, функције одбрамбеног понашања [164], исхране, метаболизма, артеријског крвног притиска. С тим у вези, једра *AK* имају бројне еферентне пројекције ка овој важној нуклеарној структури а самим тим директни односно посредни утицај на њену функцију. Основне пројекције из *AK* полазе из медијалног нуклеуса *AK* [180] и капсуларног дела *NCE* који инервишу углавном дорзолатералне и каудолатералне делове хипоталамуса [117] који надаље

пројектују ка аутономним ћелијским групама и можданом стаблу и кичменој мождини [165]. Вентромедијални нуклеуси хипоталамуса, који су укључени у процесе репродуктивног понашања, такође су инервисани неуронским групама које припадају олфакторном систему АК као што су медијални нуклеус, постериорни део базолатералног нуклеуса и латерални део постериорног кортикалног нуклеуса. Медијални нуклеус такође шаље снажне пројекције ка неуроендокриној зони хипоталамуса, углавном према антериорном паравентрикуларном нуклеусу [166,117], перивентрикуларном нуклеусу, нуклеусу тубералису, премамиларном нуклеусу и *tuber cinereum*- у [30] што потврђује теорије о системском утицају АК на ендокрини статус организма. Додатак везама АК са хипоталамусом су и обимне пројекције нуклеуса централиса ка *BNST*, који са своје стране такође инервише хипоталамусне нуклеусе.

Еферентне везе са деловима можданог стабла такође су реципрочне [167]. Аксони неурона централног нуклеуса и *BNST* завршавају у моноаминергичким и холинергичким неуронским групама: норадренергичком *locus coeruleus*-у, допаминергичким- *substantia nigra*, вентралној тегменталној ареи и холинергичком базалном нуклеусу [123,168,169], који са своје стране инервишу велике регионе можданог стабла и меморијског система темпоралног режња. Већина неурона медијалног дела централног нуклеуса и медијалног нуклеуса АК је *GABA*-ергична са инхибиторном улогом на функције крвног притиска и срчани ритам, највероватније преко утицаја на локалне инхибиторне неуроне нуклеуса можданог стабла [167]. Новија истраживања *Lazarov* и сарадници [135] описују и јаке еферентне везе АК са соматомоторним једрима тригеминусног нерва у можданом стаблу.

1.4. ИНТРА-АМИГДАЛОИДНЕ ВЕЗЕ

Бројна старија, али и истраживања новијег датума [25,30,9,136] структуре и морфологије АК показала су да његова једра имају бројне међуједарне, али и снажне унутар - једарне везе [170], које највероватније као локални функционални кругови интегришу бројне улазне информације пристигле из различитих кортикалних и субкортикалних можданих региона [136]. Пример су сензорне информације које у АК улазе преко базолатералног нуклеуса, одакле се локално преносе ка централном

делу медијалног нуклеуса који надаље, као отпремна станица („*output station*“) информације преноси изван *AK* [30,90,175].

Интраамигдалоидне везе детаљно су описане од стране многих аутора коришћењем савремених техника трасирања путева које су понекада биле комбиноване електронском микроскопијом места на нивоу њихових синаптичких контаката у неколико животињских врста [25,171,84,123]. Ти подаци се односе само на неке од најважнијих, до сада најбоље проучених нуклеуса *AK*: латерални, базолатерални, базомедијални, централни и медијални нуклеус.

Везе латералног једра. Унутарједарне везе латералног нуклеуса, који има изузетно дуго ретрокаудално пружање унутар *AK*, детаљно су проучене. Ове везе, због велике распрострањености и бројних субрегиона, омогућавају добру комуникацију и функционалну зависност свих његових подручја. Тако, дорзални део латералног субрегиона *NL* двосмерно билатерално пројектује: са једне стране, латерално ка свом вентралном делу носећи полимодалне информације, а са друге стране, медијално, ка медијалном субрегиону унутар истог нуклеуса преносећи информације меморијског система [30]. *Sah* и сарадници [9] наводе да би овај нуклеус због оваквих интрануклеарних субрегионалних веза могао да буде интегративни центар процене сензорних информација које се односе на функције меморије за догађаје из давне прошлости. Везе овог нуклеуса са другим једарним групама *AK* су такође бројне. Латерални нуклеус своје аксоне пружа према базолатералном и базомедијалном, медијалном и кортикалном нуклеусу, као и према касуларном делу централног нуклеуса, а већина од њих је реципрочна, углавном према његовом медијалном субрегиону и вентралном делу латералног субрегиона [173].

Везе базолатералног и базомедијалног једра. Ова два једра која примају јаке сензорне пројекције из кортикалних структура, поседују и добре интра- и интерједарне конекције [173]. У свом ретрокаудалном пружању, сви субрегиони базолатералног нуклеуса (магноцелуларни, парвицелуларни и интермедијални) међусобно су повезани [179]. Еферентна влакна парвицелуларних неурона у каудалнијим субрегионима *NBL*, пружају своје аксоне према магноцелуларним и интермедијалним неуронима, док је пројекција неурона *NBL* из свих субрегиона

највећа према медијалном субрегиону централног нуклеуса за кога се зна, да је преко веза са хипоталамусом и можданим стаблом укључен у бројне вегетативне функције [90]. Обзиром да је установљено да је већина аферентних влакана која образује асиметричне синапсе са спинама и дендритима медијалног субрегиона централног нуклеуса глутаматергичка, базолатерално једро *AK* може се сматрати једним од кључних места које контролише излазне информације према претходно поменутиим врло важним структурама аутономног система [9].

Везе централног једра. Централно једро може се сматрати главним „*output*“-ом *AK* [176,175,177] с обзиром да оно прима информације из свих једара, а пре свега из базолатералне амигдале. Основни пирамидални неурони базолатералне амигдале углавном пројектују према централном нуклеусу *AK* [176,175], док су реципрочне везе у обрнутом смеру веома слабе [111]. За разлику од међуједарних, унутарједране везе односно, везе његових субрегиона изузетно су добре, усмерене пре свега према медијалним деловима централног нуклеуса (снажне пројекције капсуларних и латералних делова централног нуклеуса ка медијалном субрегиону) за кога је претходно речено да има изузетне еферентне везе према деловима хипоталамуса и можданог стабла [171]. Поред тога, латерални делови овог нуклеуса имају и добру аферентну везу са кортикалним нуклеусом и субкортикалним структурама, тако да се може претпоставити да централни нуклеус *AK* јесте место интеграције свих улазних информација која пристижу у једра *AK* [9,175,178].

Везе медијалног једра. Медијални нуклеус *AK* има бројне реципрочне везе са подручјима латералног нуклеуса, нуклеуса базомедијалиса, амигдалохипокампадне арее, као и постериорног кортикалног нуклеуса. Поред ових, његове интраамигдалоидне везе остварују се и са регионима централног нуклеуса и бед нуклеуса латералног олфакторног тракта (*outputi*) као и са нуклеусом латералног олфакторног тракта и периамигдалоидним кортексом (*inputi*) [9,173,180].

1.5. ПОЛНИ ДИМОРФИЗАМ, ЕСТРОГЕН И ПОЛНИ СТЕРОИДИ

Морфолошки и функционални полни диморфизам забележен је у бројним можданим регионима. Многе значајне неуроанатомске полне разлике запажене су у регионима мозга, који су пре свега, директно укључени у репродукцију као што су: преоптичка област, хипоталамус и амигдалоидни комплекс [197,198,199,200,62,201,202,109], али су уочене и у другим структурама, које нису директно укључене у репродуктивни процес: у церебралном кортексу, корпус калозуму, хипокампусу [181,182,183].

Прва истраживања полног диморфизма [184,185], која су се заснивала на морфометрији показала су, да неке мождане структуре у мозгу птица показују разлике одређених морфолошких параметара, у вези са разликом у полу [186]. Сличне полно диморфне структуре, али у мозгу сисара, уочавају и други аутори [187,188,189, 190,191,192,193].

Nottebohm и *Arnold* [184] једни су од првих, који у птица, описују три знатно већа мождана региона која контролнишу вокалне функције у мужјака у односу на женке певачица, а потом, *Raisman* и *Field* [194], *Greenough* и сарадници [195] и *Gorski* [187] извештавају о постојању полног диморфизма у сисара, и то у синапсологији, у величини some неурона и неуронској густини нуклеуса преоптичке арее /*POA*/ пацова. *Ayoub* и сарадници [196] испитују дендритску структуру унутар *POA* мозга глодара (хрчка) и јувенилног мозга примата (макаки мајмуна) и откривају постојање полног диморфизма у величини и морфологији дендрита. Присуство полног диморфизма не само да је запажено у једрима региона *POA* (који добијају назив - полно диморфна једра), већ и у другим можданим структурама.

Испитивањем полног диморфизма утврђено је да се он испољава у бројним морфолошким елементима и њиховим карактеристикама као што су: волумен нуклеуса [197,198,199]; број неурона [200,62,201,202]; организацији једрове мембране [214]; синаптичка формација [207,208]; дистрибуција серотонергичних и вазопресинских влакана [215,216], генска експресија и рецепторни елементи [217].

Juraska и сар. и *Gould* и сар. [218,219] указују и на полни диморфизам и у оним регионима мозга, који нису директно под утицајем полних стероида: у

окципиталном пределу визуелног кортекса и хипокампусном *girus dentatus*. Церебрални кортекс и хипокамп, у односу на стране (десну-леву) такође се значајно разликују у истом полу, као и међу половима. У одраслих мужјака пацова неки од измерених делова десног церебралног кортекса и хипокампа били су значајно тањи од оних у левом, док у одраслих женки пацова, латералност и дебљина кортекса нису били добро дефинисани [220,221]. *Van Eden* и сар. [222] утврдили су сигнификантну разлику у степену волуменске асиметрије у орбиталној префронталној кори (дорзалном агрануларном инсуларном кортексу) међу половима. У периоду истраживања (6-90, дана пост партално), обе моздане области биле су јаче асиметричне у мужјака него у женки, са значајном десно-левом асиметријом 14, 30. и 90. дана. Супротно, у медијалном префронталном кортексу значајна лево-десна волуменска асиметрија била је једнако изражена и у мужјака, и у женки пацова.

Полни диморфизам амигдалоидног комплекса: Унутар нуклеуса кортикомедијалне и базолатералне једарне групе *AK* такође је забележена појава полног диморфизма и то у бројним структурном елементима, као што су: волумен нуклеуса [203,204,205,206]; синаптичка организација [207,208,209]; дистрибуција неуропептидних ћелија и влакана [210,211,212], број дендритских спина [109]. *Nishizuka* и *Arai* су једни од првих који су указали на постојање полног диморфизма у синаптичкој организацији медијалног једра *AK*. Укупни број синапси које су аутори електронмикроскопски посматрали, у одраслих, полно зрелих мужјака пацова, био је сигнификантно већи, од укупног броја синапси, у полно зрелих пацова, супротног пола [207]. *Mizukami* и сар. испитивали су волумен медијалног и латералног једра *AK* у мужјака и женки пацова и установили да је он био сигнификантно већи у одраслих мужјака пацова него у женки, док напротив, волумен латералног једра *AK* није био различит између одраслих пацова оба пола [203]. Одрасли мужјаци пацова имају већи број спина, од женки, а њихов број и густина, мењају се у зависности од нивоа полних хормона [109].

Полни диморфизам установљен је и у субрегионима других нуклеуса, блиско анатомски и функционално повезаних са једрима *AK*, који су укључени у регулацију полно зависних функција и показују велику осетљивост на полне стероиде, као што је *bed nucleus striae terminalis (BNST)* [223,224,225]. Волумен инкапсуларног дела бед

нуклеуса стрије терминалис (*BNSTenc*) за око 97%, у овим испитивањима био је већи у мужјака него у женки пацова исте старости, слично као и волумен постеродорзалног региона медијалног нуклеуса АК који је био за око 85% већи у мужјака него у женки. Полни диморфизам постеродорзалног дела медијалног једра АК (*pdNM*) и *BNSTenc* као и нуклеуса *POA* описани су и у области неуротрансмитерских система [211,226]. *Micevych* и сар. [210,227] једни су од првих који извештавају о већем броју холецистокинин-имунореактивних ћелијских тела у мужјака него у женки пацова за сва три испитивана региона. *Substantia P*-имунореактивност у мужјака пацова такође је била већа (за више од два пута), у поређењу са женкама пацова, за *BNST* и *NM АК* [228]. Хормонално зависни вазопресински путеви кортикомедијалне амигдале, *BNST* као и нуклеуса *POA* у мозгу пацова, имају већу вазопресин-имунореактивност у мужјака него у женки пацова [211,212,266].

Испитивања *Drekić* и сар. [229] и *Lozančič* и сар. [62,230] такође су јасно указала на постојање полног диморфизма одређених једара амигдалоидног комплекса у времену његовог постнаталног развоја, у јувенилном, али и у адултном периоду. Морфометријски резултати стереолошких испитивања: волуменске густине (цитоплазме неурона, једра неурона, међућелијског простора); нумеричке густине неурона као и просечног волумена једра неурона медијалног, базомедијалног и централног једра, полно зрелих мужјака и женки пацова, показивали су значајне разлике које су у вези са разликом у полу. Вредност просечног волумена једра неурона медијалног једра пацова жртвованих у касном јувенилном периоду, била је сигнификантно већа у поређењу са одговарајућим женкама контрола, а волуменска густина међућелијског простора, као и нумеричка густина постериорног субрегиона *NM* биле су сигнификантно веће у одраслих мужјака него у женки пацова. *Mizukami* и сар. [203] као и претходни, наводе да је медијално једро у мужјака пацова за око 19% веће у мужјака него у женки пацова. *Hines* и сар. [223] издвајају постеродорзални део медијалног једра за кога кажу да је у мужјака пацова скоро 100% већи у односу на, у истој старости, испитиване женке пацова. *Micevych* и сар. [227], такође извештавају о већем броју холецистокинин-имунореактивних ћелија и већој *substantia-P* имунореактивности постеродорзалног дела медијалног једра мужјака у односу на женке пацова. Полни диморфизам у волумену једра забележен

је и у вентромедијалном једру хипоталамуса [189], у бед нуклеусу стрије терминалис [223,231,232], као и другим нуклеусима, који су блиско анатомски повезани са медијалним једром *АК*. Волумен ових нуклеуса такође је био већи у мужјака него у женки а неонатална кастрација мужјака редуковала је волумен ових нуклеуса до нивоа вредности у женки. Вомероназални олфакторни систем који представља једну од најважнијих аферентних веза постериорног дела медијалног нуклеуса, укључујући и сам вомероназални орган, поседује изражени полни диморфизам [233,234]. *Cooke* и *Wooley* [209] наводе да је ексцитаторна синаптичка организација левих постериодорзалних нуклеуса медијалне амигдале полно диморфна још у препубертетном периоду што омогућава полно диморфни неурални супстрат који ће реаговати на оговарајуће ефекте хормона у адолецентном периоду.

Стереолошким испитивањем кортикомедијалног подручја *АК* полно зрелих мужјака и женки пацова, утврђено је да и овај нуклеус (његов латерални субрегион) представља полно диморфно подручје *АК*. У одраслих, полно зрелих мужјака пацова, волуменска густина међућелијског простора централног једра била је сигнификантно већа у поређењу са женкама. Вредности волуменских густина цитоплазме и једра неурона централног нуклеуса, нумеричка густина ћелија као и просечни волумен једара неурона били су статистички сигнификантно већи у женки пацова, у односу на мужјаке [62].

Akmadev и *Kalimulina* [235] описују базолатерално једро као неуронску структуру са јасно израженим полним диморфизмом. При кариометријском испитивању неколико субрегиона базолатералне структуре *АК*, одраслих мужјака и женки пацова, ови аутори описују зоне полног диморфизма, које су преодминантно смештене у постериорном делу *АК*, базолатералном и ендопириформном нуклеусу. Насупрот њима, *Lozanče* и сар. [62] анализом испитиваних стереолошких параметра (волуменске густине: цитоплазме, једра неурона и неуропила; нумеричке густине неурона и просечног волумена једра неурона базолатералној једра (и у антериорним и у постериорним деловима) одраслих, полно зрелих мужјака и женки пацова, нису установили значајнија одступања у вези са разликом у полу. *Rubinow* [192] испитујући промене базолатералне амигдале у мужјака и женки пацова током живота (у адолецентном периоду, периоду одраслих, и у старости), изузев разлике у

густини дендритских спина, такође не запажа значајније разлике испитиваних анатомских параметара (величина нуклеуса, броју неурона, броју глија ћелија) у односу на пол животиња.

Мозак човека. Мушки и женски мозак такође показују значајне анатомске, функционалне и биохемијске разлике у свим животним добима, а забележене су: у величини, тежини и запремини мозга, односу сиве и беле масе, једрима хипоталамусног подручја, деловима таламуса у пределу треће моздане коморе, мозданим коморама; малом мозгу, церебралним хемисферама, кортесу, корпусу калозуму и anteriорној комисури, хипокампусу, амигдали, дакле, у најразличитијим функционалним регионима мозга: репродуктивним, визуелним, говорним, слушним, као и регионима од значаја за меморију, мишљење и испољавање емоција. [236]

Полни диморфизам и полни стероиди. Полни диморфизам сисара установљен је пре свега, у регионима мозга који контролишу репродуктивне функције и остварен је највероватније под утицајем полних хормона (тестостерона и естрогена). Поред структурних неуроанатомских разлика, полне разлике установљене су и у њиховим нервно контролисаним функцијама укључујући гонадотропну секрецију, сексуално понашање и узимање хране, а већина ових полно зависних функција стоји под утицајем и контролом полних хормона, како за време развоја тако и за време полне зрелости организма [209,191,206,215,217,257, 261,262].

Бројна истраживања показала су да региони централног нервног система укључени у контролу репродуктивних процеса поседују рецепторе за полне стероиде и показују полни диморфизам у бројним морфолошким карактеристикама које су претходно наведене: величини нуклеуса у неуронским групама, броју неурона, волумену неурона, величини дендритског пружања и гранања, броју дендритских спина [197,198,199,200,62,201,202,109]. *Nucleus arcuatus*, *nucleus suprachiasmatis*, једра медиобазалног хипоталамуса, једра амигдалоидног комплекса односно, предели мозга који се односе и укључују контролу гонадотропне функције, показују полни диморфизам у синаптичкој организацији односно морфологији, локализацији синапси и специфичним неуронским популацијама [263,264,258]. На процесе неуронске диференцијације у оквиру нуклеуса *AK* полним стероидима се може

утицати у периоду неонаталног развоја мозга [264], а полни диморфизам уочен у одређеним једарним структурама хипоталамуса и АК није детерминисан генетски, рођењем и на њега се може утицати и присуством односно одсуством полних стероида у перинаталном периоду [208].

Бројна истраживања, показала су да је детаљна синаптичка организација неуропила резултат, не само директног деловања полних стероида преко рецепторног система, већ и трансинаптичке интеракције неурона. Неуронска активност и њихове везе у постнаталном периоду представљају важне факторе за адекватни анатомски и функционални развој мозга, а полни стероиди могу имати значајан утицај на промену неуронског гранања и изглед неурона у неким полно диморфним можданим регионима. Механизам деловања полних стероида највероватније јесте један од механизма настанка и постојања полног диморфизма у одређеним хипоталамичким и екстрахипоталамичким неуронским круговима, који регулишу хипофизну гонадотропну функцију и сексуално понашање [255,215,217,257].

Различити стадијуми развоја мозга у којима полни хормони делују (фетални, пренатални, постнатални, неонатални и јувенилни) такође представљају значајан моменат у процесу настанка и појаве сексуалног диморфизма мозга, а нервно ткиво показује разлику у времену у којем је максимално осетљиво на „организациони” ефекат полних стероида [49]. Перинатални период је значајан за структурну организацију мозга, а појава сексуалног диморфизма и полних разлика у сексуалном понашању и гонадотропној секрецији у одраслих пацова јавља се као резултат присуства или одсуства полних стероида (андрогена или андрогених метаболита, првенствено естрогена) за време перинаталног периода [255,265,266,269]. У феталном периоду, тестостерон и естроген тако, стимулишу раст неурита у процесу развоја неурона [274,275,276]. Пренатално, стероиди маскулинизују нервни супстрат који је одређен да регулише сексуално понашање мужјака, док у женки супоротно овом, на обим женског сексуалног понашања и гонадотропну функцију може се утицати присуством односно одсуством полних стероида у време раног постнаталног периода [274,275,277,269]. За време перинаталног периода у пацова, полни стероиди, пре свега естроген, организују комплекс синаптичких уређења

бројних структура укључујући АК, медиобазални хипоталамус и преоптичку ареу. Естроген тако, делује као неуротропни фактор стимулишући аксонални и дендритски пораст неурона као и синаптичку форму неонаталног ткива мозга [208]; перинатално дат тестостерон детерминише диференцијацију мозга у развоју ка неуроендокриној конфигурацији на мушки тип, док перинатално одсуство тестостерона прати развој мозга ка конфигурацији женског типа [277,278]. Одстрањење тестиса пацова за време неколико неонаталних дана живота проузрокује испољавање „*feminine males*“ - типа који је способан за цикличну секрецију гонадотропина и који може испољити облике женског сексуалног понашања [274]. Са овог аспекта, у младих животиња, неонатално ендогени полни стероиди својом активношћу могу да узрокују диморфизам одређених неуронских структура, а све настале промене преносе се и на одрасле животиње [255,49,208,269].

Претходно наведени радови само су потврђивали оригиналну идеју да полни стероиди у раном периоду живота, својим деловањем на неонатални мозак, утичу на сексуално понашање и морфологију мозга одраслих животиња. Ова хипотеза позната као „организационо-активационо“, постављена је још 1959. године од стране *Phenix* и сар. [256], а по њој, полни хормони могу да испоље своју активност двојачко: *организационо*, када делују геномски, иреверзибилно, структурним променама на мозак у развоју са последичном појавом структурног полног диморфизма [257], и *активационо*, најчешће у полно зрелих, одраслих јединки, када се укључују суптилне регулације у синаптичкој неурохемији раније успостављених неуронских структура и веза. Иако нека од истраживања указују на чињеницу да ипак, извесни мождани региони и у одраслих могу одговорити драматичним структурним променама на одређени хормонални стимулус слично мозгу у развоју [279,280], ова идеја до сада, у области неуроендокринологије, представља једну од најраспрострањенијих теорија о деловању полних стероида [281,259].

Поред „организационо-активационо“ теорије, ефекти перинаталних стероида на CNS могу да се анализирају и са друга два аспекта: 1) по месту деловања (примарна и секундарна) и 2) по времену њиховог деловања и трајања одговора [255,49]. **Места примарног деловања** стероида укључују неуроне који примају директну

информацију од стероидних молекула. Ови неурони поседују специјална места или молекуле за препознавање односно декодацију таквих информација (интрацелуларни рецептори). Места овакве примарне активности у мужјака и женки пацова представљају одређени региони хипоталамуса, *POA*, *AK*, септум-а, као и поједине групације ћелија можданог стабла [255,266]. За неке од ових региона утврђено је постојање израженог анатомског полног диморфизма: предео *POA* у мужјака је неколико пута већи него у женки [267,268,269]. Унутар амигдалоидног комплекса, постеродорзални део медијалног једра и инкапсулирани део *bed nucleus- a strie terminalis* такође су неколико пута већи у мужјака него у женки пацова [270,271,272]. Ова два субрегиона садрже и знатно већи број стероидних рецептора од околних нуклеуса *AK* како у неонаталном, тако и у периоду полне зрелости. Овај број рецептора деловањем полних стероида такође се мења, а квантитет тих промена високо је зависан од пола животиње [273, 272].

Места секундарног деловања стероида представљају бројни неурони који се активишу индиректно, трансинаптички (сваки неурон у просеку има око 1000 синаптичких контаката) или секреторним процесима неурона - примарних места стероидне активности. Број оваквих неурона може да буде знатно већи од оног броја нервних ћелија који је директно одговорио на стероиде [255]. Аферентне информације које се преносе од неурона - примарних места активности стероида могу утицати на неуроне који представљају секундарна места активности стероида и одредити детаљну синаптичку организацију нуклеуса у којима се они налазе. Пример је *nucleus suprachiasmatis*. Ово једро поседује само неколико рецептора на полне стероиде (или их нема) али показује изражену сексуалну диференцијацију [282,283]. Не треба заборавити ни церебрални кортекс и хипокамп, неуроанатомске структуре које нису директно укључене у регулацију репродуктивних функција, а у којима морфолошка одступања у вези са разликом у полу постоје [181,182,183].

Полни стероиди, укључујући и естроген, могу деловати специфично мењајући и ефекат одређених неуротрансмитера. Бројни аферентни инпути (улази) одређени специфичним неуротрансмитерима имају стимулативни или инхибиторни организациони ефекат деловањем неонаталних стероида. Пример је норадреналин

који има улогу организатора неких можданих структура вероватно преко стимулације *cAMP* за кога се зна да је укључен у раст и диференцијацију и централног и периферног нервног система. Естроген дат малим пацовима, у неонаталном периоду, повећава ниво *cAMP* кроз активност норадренергичког система [284,285].

На основу времена активности полних стероида могу се јавити три ограничена типа одговора: одговори са кратким латентним периодом и кратким временом трајања, одговори са средњом латенцијом и средњим временом трајања и пролазни одговори праћени продуженом променом капацитета одговора на стероиде. 1) Естрогени, андрогени и прогестини, код одговора са кратким латентним периодом и кратким временом трајања, после кратког латентног периода (милисекунде), могу изазвати промене екситабилности неурона [266,285]. Пример оваквог хормоналног одговора су идентификована акутна дејства естрогена (естрадиола) на екситабилност *GnRH* (гонадотропин рилизинг) неурона [286,287,288]. Овај „негеномски“ тип одговора, не укључује механизме у вези са процесом протеинске синтезе, а припадају му директне активности на нивоу мембране, мењање јонске пропустљивости или модулација ефеката инхибиторних неуротрансмитера [289,290,291]. Иако ови брзи ефекти спадају у најзначајније и представљају најјаснија деловања полних стероида помоћу којих они утичу на бројне функције мозга, укључујући и неуропротективне ефекте [293,294], по многим ауторима, овај механизам није од значаја за процесе трајног структурног „моделирања“ мозга. 2) Одговори са средњом латенцијом и средњим временом трајања, обухватају ефекте полних стероида који се јављају унутар неколико часова а могу трајати неколико часова или дана. У основи овог типа одговора је структура самог стероида и његова веза са интрацелуларним рецепторима у једру неурона. Активација ових рецептора омогућава интеракцију рецептор-хормон комплекса са геномом [266,285,292]. Овај „геномски“ механизам дејства стероидних хормона типичан је за неке периферне, стероид-сензитивне органе као што је утерус, а користи се и за тумачење већине физиолошких ефеката проузрокованих деловањем полних стероида на *CNS* [255,285]. 3) Пролазни одговори праћени продуженом променом капацитета одговора на стероиде: овај вид одговора могао би бити од значаја за разумевање

ефекта помоћу којег полни стероиди делују на организацију и полну диференцијацију мозга, а који се карактерише почетним пролазним одговором праћеним продуженим алтерацијама таргет ткива, односно, променама способности и капацитета нервног ткива да одговори на исти или неки други хормонски стимулус [255,49]. Ови „*memory effects*“ описани су на неколико естроген сензибилних ткива. Ефекти памћења садрже кратак период латенце и повећање одговора приликом поновљене администрације хормона. На ћелијском нивоу, ове промене односе се на трајне промене у хроматинској структури које допуштају хормон-рецептор комплексу да делује ефикасније на специфичним местима на *DNK*. Овај тип ефекта највероватније је одговоран за сексуалну диференцијацију мозга [275,276].

Перинатални гонадни стероиди (андрогени и естроген) проузрокују видљиве промене у понашању и физиологији које се не примећују приликом прве администрације хормона, већ се њихово давање манифестује неколико недеља или чак месеци после другог хормонског стимулуса [207,61,49]. *Nishizuka* и *Arai* [207] потврдили су да је за видљив одговор на неонатално апликоване стероиде потребан одређени латентни период после кога се испољава организациони ефекат полних стероида. Аутори су пратили број синапси у оквиру медијалног нуклеуса *AK* мужјака, неонатално кастрираних мужјака, женки и андрогенизованих женки пацова неонатално, 5. дана живота третираних са 1,25 mg тестостерон пропионата */TP/*. У групи животиња које су 11. дана живота жртвоване а број синапси анализиран, није било статистички значајне разлике између мужјака, неонатално кастрираних мужјака, женки, као и андрогенизованих женки пацова. Међутим, у групи пацова који су жртвовани у време полне зрелости, као одрасли (90-100. дана живота) укупан број синапси код неонатално кастрираних мужјака пацова био је статистички значајно смањен, док је код неонатално */TP/-* третираних женки био статистички значајно повећан у односу на број синапси одговарајућих некастрираних животиња. Укупан број синапси у некастрираних полно зрелих мужјака пацова такође је био сигнификантно већи од броја синапси у полно зрелих женки пацова, што је потврдило постојање полног диморфизма у синаптичкој организацији мозга одраслих, нетретираних пацова. Аутори су на основу добијених резултата закључили да је полни диморфизам ове морфолошке структуре високо зависан како од присуства полних стероида (првенствено андрогена и андрогених метаболита:

интранеурална конверзија тестостерона у естроген) за чије је ефикасно деловање потребан одређени латентни период, тако и од периода давања одн. зрелости нервног супстрата на који стероид делује. Перинатални стероиди (тестостерон и естроген) вероватно одмах проузрокују целуларне промене, али се оне испољавају знатно касније, када је одговарајућа количина ендогених полних стероида присутна у организму (продукција адекватне количине хормона почетком пубертета) [49].

2. ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА

Циљ истраживања ове дисертације обухвата морфолошко и стереолошко испитивање два изабрана, недовољно анатомски и функционално испитана једра базолатералног дела амигдалоидног комплекса: базолатералног и постериорног латералног једра код пацова оба пола у различитим периодима живота, који су неонатално третирани естрогеном.

У складу са циљем, задаци дисертације били би следећи:

1. истраживање топографије и основне морфологије базолатералног и постериорног латералног једра у оквиру *AK*;
2. испитивање целуларне грађе и субтипизација неурона базолатералног и постериорног латералног једра;
3. испитивање полног диморфизма и
4. истраживање деловања естрогена на морфологију и целуларну грађу неурона базолатералног и постериорног латералног нуклеуса *AK*.

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

3.1. ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИ МАТЕРИЈАЛ И СНАГА СТУДИЈЕ

За предвиђена истраживања користили смо експериментални хистолошки материјал, који је обрађен са неколико хистолошких метода.

Експериментални хистолошки материјал представљао је трајне архивске хистолошке препарате, који су добијени одговарајућим поступцима припреме препарата мозга пацова из две експерименталне групе. Истраживачка студија је одобрена за извођење 05.12.2012. године од стране Етичке комисије за заштиту добробити огледних животиња Факултета медицинских наука у Крагујевцу (бр 01-11037/1 од 11.12.2012). Снага студије и величина узорка је израчуната узимајући алфа као 0.05 и жељену снагу студије 0.80 за Т-тест (два независна узорка), према статистичком програму *G*Power* 3.1 [252]. На овај начин, узорак је прерачунат на 64 животиње по групи, укупно 128. С обзиром да су овом студијом предвиђене 144 животиње, за овај број животиња, јачина студије износи 0.91 уз вероватноћу да ће се направити грешка типа 1 вредности 0.05.

Прва група хистолошких препарата потиче од 72 пацова оба пола, жртвованих у различитим периодима живота: 16. дана (у касном неонаталном), 38. дана (у јувенилном) и 86. дана (у адултном), а којима је 3. дана по рођењу апликован естроген.

Другу групу препарата чини контролна група пацова, такође 72 јединке, оба пола, жртвованих у одговарајућим периодима живота: касном неонаталном (16), јувенилном (38) и адултном периоду (86), којима неонатално (3. дана живота) није апликован естроген.

Укупно је било 144 пацова, по 72 пацова оба пола који потичу од 30 женки *Wistar* соја набављених на ВМА. Женке пацова *Wistar* соја са високим степеном бременитости набављене су неколико дана пред кођење, а котиле су се у виваријуму Катедре за хистологију и ембриологију Факултета ветеринарске

медицине у Београду. Након кођења, женке са леглима подељене су у две групе, а број новоокоћених пацовчића је одређен на 7- 8 комада по леглу. Сви пацовчићи из прве групе су третирани са једном дозом (1 mg) естрадиол - дипропионата 3. дана по кођењу. Пацовчићи из легла друге групе, нису третирани.

Све испитиване животиње држане су са мајкама све до одбијања (25-30. дана старости). Након одвајања од мајки, мужјаци и женке су одвојени једни од других и држани у кавезима по шест животиња (табела 1.), у оптималним микроклиматским лабораторијским условима. Мужјаци и женке пацова храњени су храном за пацове, а вода је била стално приступачна по вољи. Током експеримената, животиње су држане у стандардним лабораторијским условима: собна температура (20 – 25°C), стална влажност ваздуха, циклус светлост – тама по 12 сати, слободан приступ храни и води. Сви огледи на животињама су вршени у складу са Законом о добробити животиња и регулативом Европске Уније (86/609/EEC) [107].

	Контролни пацови				Третирани пацови			
	мужјаци		женке		мужјаци		женке	
	<i>Виен</i>	формалин	<i>Виен</i>	формалин	<i>Виен</i>	формалин	<i>Виен</i>	формалин
16. дан	6	6	6	6	6	6	6	6
38. дан	6	6	6	6	6	6	6	6
86. дан	6	6	6	6	6	6	6	6
укупно	72				72			

Табела 1. Број животиња по групама

Све животиње су жртвоване декапитацијом, након етарске наркозе, и то у старости од 16, 38. и 86. дана живота, а добијени изоловани материјал (нервно ткиво из подручја АК), фиксиран је у 10% фосфатно-пуферизованом формалину или *Boivin*-овом (*Виен* фиксативу) [249], у зависности од методе бојења.

3.2 ХИСТОЛОШКА ИСПИТИВАЊА

3.2.1. Бојење *Golgi* методом

За *Golgi* методу, препарисани мали блокови ткива *AK* фиксирани су у 10% неутралном пуферисаном формалдехиду и дофиксирани у 2% раствору калијум бихромата на температури термостата од 37°C током 48 h. Након истека времена, ткивни препарати стављани су у 2.5% раствор сребро-нитрата, а потом је спроведена стандардна процедура дехидратације у серији алкохола (24 h у 96% и 100% алкохолу, све до просветљавања у ксилолу). Након тога, мали блокови ткива *AK* стављани су у парафин стандардним поступком пребацавања препарата, из једног, у други отопљени парафин температуре 54°C: први парафин, други парафин и трећи парафин. У првом парафину препарати су у термостату држани 3 h, у другом 2.5 h, а у трећем су укалупљени. Укалупљени препарати сечени су микротомом, у серији од 20-50 μm , просветљивани у ксилолу, а потом су монтирани у канада-балзаму.

Golgi методом, модификованом по Дрекићу и Малобабићу [72], испитивана је морфологија неурона и глија ћелија, морфологија соме, дендрита и аксона, и одређивани типови и субтипови неурона.

3.2.2. Бојење другим методама

За бојења са хематоксилин-еозином [172,197], методама по *Herlant*- у [249], *Nissl*- у [251], *Klüver-Barrera* методи [250], *Bielschowsk*- ом [249] и базним фуксином, изоловано нервно ткиво са *AK* је фиксирано у *Bouin*- овој течности, а препарати су сечени на микротому серијски на 5 μm . Овим методама испитивани су: топографски положај, као и величина и границе појединих једара унутар *AK*, облик и величина ћелија унутар једара, евентуалне целуларне промене и структурни полни диморфизам.

3.3. СТЕРЕОЛОШКА ИСПИТИВАЊА

Поред хистолошких метода, за анализу препарата користили смо и методе стереологије којима се из дводимензионалних пресека неког тела, квалитативно може проценити његова тродимензионална унутрашња грађа, или се квантитативно може описати динамика промене испитиване структуре [50,88]. Од стереолошких праметара, на хистолошким препаратима бојеним *H&E*, одређивали смо: волуменску густину (V_v) неуропила (међућелијског простора), једара и цитоплазме неурона, као и нумеричку густину (N_v). Стереолошке методе рађене су уз употребу *Waibel*-овог многонаменског тестног система (П:42) и окуларног микрометара (5:100).

Од серијски исечених препарата *AK*, за узорковање за анализу смо користили прве, средње и задње исечке, а на сваком исечку испитиваног једра обрађено је по пет тестних поља. По сваком испитиваном нуклеусу (базолатералном и постериорном латералном) у сваком исечку помоћу имерзионог објектива повећања 100x, обрађено је 5 тестних поља изабраних интермитентним начином узорковања. Вредности пребројаних тестних тачака са испитиваних тестних поља за цитоплазму, једро и међућелијски простор приказане су табеларно у прилогу резултата (4.3. Табела 3,4,5).

Волуменску густину као стереолошку методу употребили смо за наша испитивања јер се на основу ње, може одредити који део свеукупног простора заузима проучавана фаза, или колики је постотак проучаване фазе у јединици волумена. Волуменска густина једра ћелија V_{vj} , перикариона односно цитоплазме V_{vc} и неуропила односно међућелијског простора V_{vmp} израчунавали смо по формули: $V_v = P_f / P_t [mm^3]$. У формули, P_f представља број погодака на одабраној фази, док је P_t број свих тестних тачака у тестном систему. Бројање је рађено тако што смо испитивани пресек прекрили тестним системом, одредили број погодака на изабраној фази (P_f), односно компоненти, а потом поделили тај добијени број са бројем свих тестних тачака унутар тестног система (P_t), односно поља [50].

За одређивање нумеричке густине (N_v) која представља број ћелија у јединици простора, користили смо *Agdyhr-Abercrobie*-ву формулу. У формули D - представља

просечан дијаметар једра, T - дебљину реза, а N_A - број делова на тотални ареал. Тотални ареал (A_t) избаждарен је уз помоћ објектног микрометра. На микроскопу НУ- 2, при објективу 100x, A_t је износио $0,014548 \text{ mm}^2$. Просечни дијаметар једра D из горње формуле израчунали смо коришћењем нове формуле: $D=4/\pi \times D'$, у којој D' представља вредност просечног дијаметра једра у mm .

Да би одредили колики је број поља потребан за израчунавање стереолошких параметара (волуменске и нумеричке густине), за 95% интервал поверења уз 10% одступање од стварне вредности просека популације [50], употребили смо *De Hoff*-ову формулу: $n= (200/y*S/x)^2$. Према њој било је потребно избројати поготке на 60 поља на сваком од испитиваних једара AK , а за сваку групу контролних и третираних животиња.

3.4. ИСПИТИВАЊЕ ПОВРШИНЕ ТЕЛА НЕУРОНА

Мерење површине тела (собе) неурона базолатералног и постерионог латералног нуклеуса AK код контролних и третираних животиња, рађено је на препаратима бојеним *Golgi* методом, помоћу истраживачког микроскопа *Motic Type 102M*, у програму *Motic Images Plus Version 2.0 ML*.

3.5. СТАТИСТИЧКА ОБРАДА

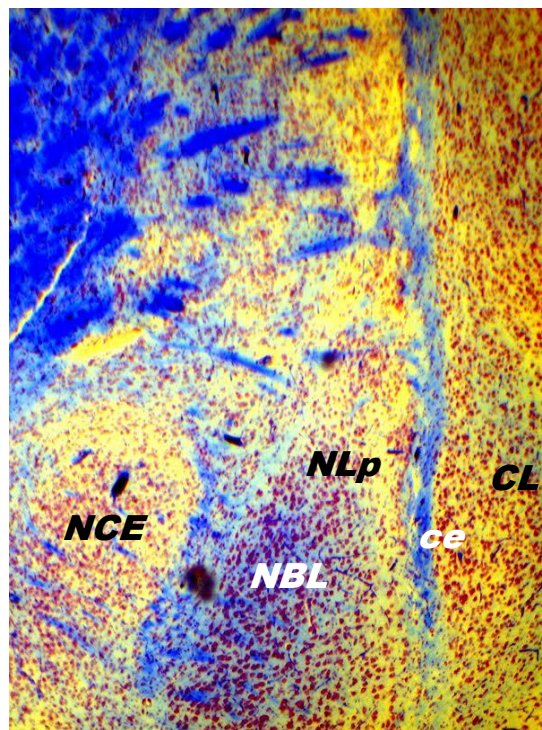
Прикупљени подаци су унети у компјутерску базу података, а потом су обрађени методама дескриптивне статистике, уз коришћење *SPSS-20 IBM* статистичког софтвера за *Windows*. За испитивање нормалности расподеле обележја коришћени су тестови: *Kolmogorov– Smirnov* и *Shapiro- Wilk* [254]. За поређење средњих вредности контролних и третираних, као и мушких и женских група, коришћен је *Mann-Whitney U* тест [253]. Поређење средњих вредности група кроз различите временске периоде (16, 38. и 86. дан) рађено је помоћу *Kruskal- Wallisov-* ог теста, уз примену Бонферонијеве корекције алфа вредности. Дескриптивна статистика је приказана помоћу: средње вредности, медијане, стандардне девијације, минималне и максималне вредности.

За поређење вредности нумеричке густине коришћен је хи- квадрат тест. Разлика у компарираним подацима сматрала се статистички значајном, уколико је вероватноћа нулте хипотезе мања од 5% ($p < 0.05$). Резултати су приказани табеларно и графички.

4. РЕЗУЛТАТИ

На трансверзалним хистолошким препаратима пресека мозга пацова, у различитим старостима (16, 38. и 68. дана живота), јасно се уочава сложена неуронска структура једара амигдалоидног комплекса, која лежи у медијалном делу темпоралног лобуса односно ростралном и медиодорзалном делу парахипокампадног гируса темпоралног режња, између хипоталамуса и пириформне коре. Он се налази ростромедијално од *uncus*-а, непосредно рострално од врха темпоралног рога бочне коморе, а на бази мозга, од супрашијазматичног једра каудално до нивоа *corpus mammillarae*, ventralno од *substantia innominata*, *nucleus lentiformis*-а односно путамена и медијално од *claustrum*-а.

Базолатерална група нуклеуса представља најкрупнију ћелијску структуру унутар *AK*, у оквиру које се уочавају његове дефинисане ћелијске (неуронске) групе односно, базолатерални, латерални и базомедијални нуклеус.

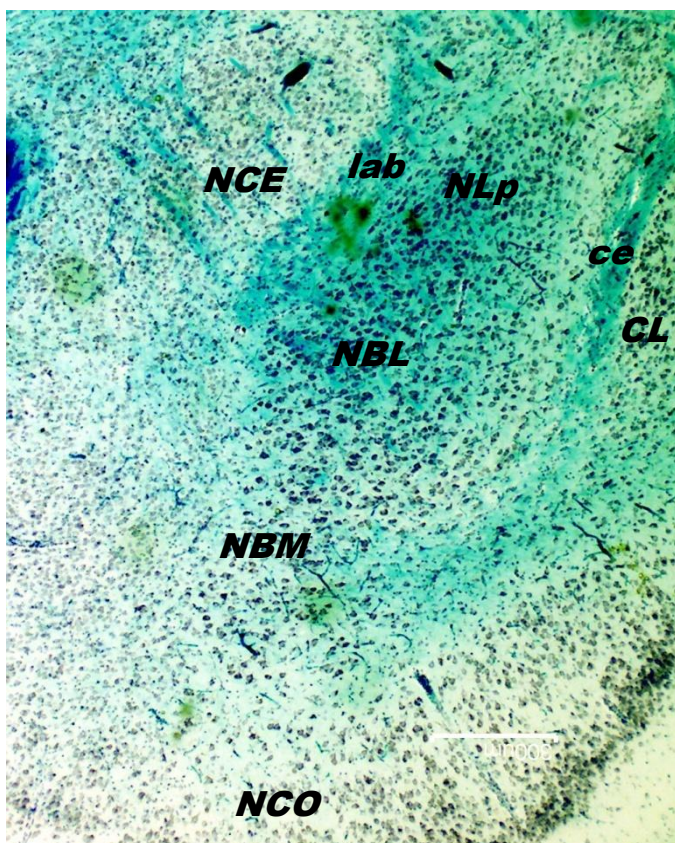


Слика 1. (шематски приказ) и 2. (*Klüver Barerra* метод, 12x): Положај *AK* са појединим једрима *AK* и околним неуронским структурама. *NBL*- базолатерално једро; *NLP*- постериорно латерално једро; *NCE*- централно једро; *NCO*- кортикално једро; *CL*- клауструм; *ce*- спољашња капсула (*capsula externa*); *TO*- оптички тракт.

4.1 ХИСТОЛОШКИ РЕЗУЛТАТИ

4.1.1. Контролни, нетретирани пацови оба пола

Базолатерално једро (*Nucleus basolateralis, NBL*) у оквиру базолатералне ћелијске групе заузима централни положај. Вентрално од њега, налази се кортикални нуклеус, вентромедијално базомедијални, док је дорзолатерално положен латерални нуклеус и периамигдалоидни кортекс. Латерално, овај нуклеус се граничи *capsula externa (CE)*, која га одвајају од неурона блиско постављеног клауструма у том региону. Дорзомедијално од њега положено је централно једро (слика 3.).



Слика 3.

Топографски положај једара *AK, Herlant*, 12x: *NBL*- базолатерално једро; *NBM*- базомедијално једро; *NLP*- постериорно латерално једро; *NCE*- централно једро; *NCO*- кортикално једро; *CL*- клауструм; *ce*- спољашња капсула (*capsula externa*); *lab*- влакна уздужног асоцијативног снопа;

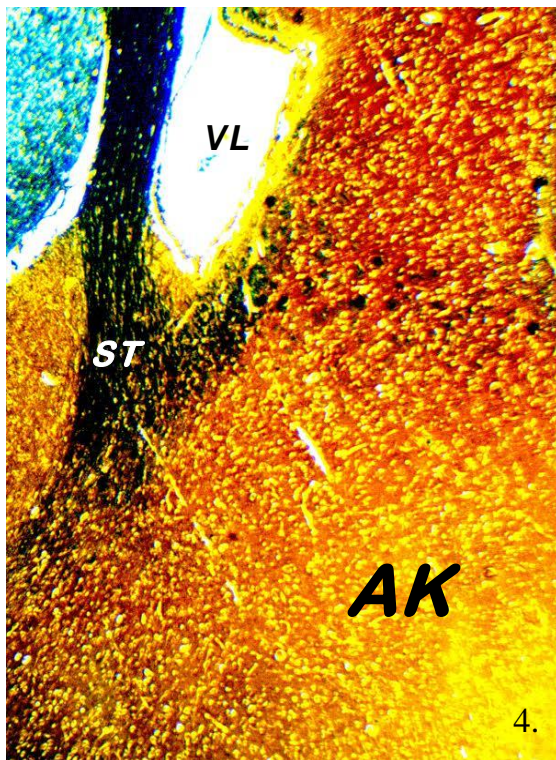
На нашим хистолошким препаратима, у оквиру овог једра запажају се највећи и најинтензивније обојени неурони *AK* који га јасно одвајају од неурона других блиско положених једара. Јасно се уочава и промена конфигурације базолатералног нуклеуса у ростокаудалном смеру, тако да се у оквиру њега могу разликовати два субрегиона: антериорни (рострални) и постериорни (аборални), латерално од влакана централног

једра *AK* и *striae teriminalis* (слика 1,2,4,5а,б) Они се разликују у величини неурона, интензитету обојености и бројности неурона. У anteriорном делу *NBL* пацова оба пола, запажају се крупнији неурони, светлије цитоплазме, у мањем броју, уколико се они упореде са неуронима постериорног дела. Рострални део *NBL* је овалног облика и налази се између спољне капсуле (*capsula externa*) и уздужног асоцијативног снопа, док су незнатно ситније ћелије у постериорном делу, слабо одвојене од латералног нуклеуса у абростралном делу *AK*.

Вентромедијално од базолатералног нуклеуса уочава се базомедијално једро (слика 3.) које представља јасно ограничену ћелијску масу која у оквиру *AK* садржи неуроне најмање величине (парвоцелуларни неурони), слабијег интензитета бојења, слабо изражене цитоплазме, за разлику од других блиско положених неурона *NBL* и *NL* који припадају базолатералној неуронској структури. Базомедијално једро се у пацова оба пола уочава, латерално од медијалног нуклеуса и амигдалохипокампадног подручја. Вентрално од њега положено је кортикално једро *AK*, чији га постериорни делови каудално у потпуности смењују (густо збијени, тамније обојени неурони задњег кортикалног нуклеуса - *NCOp*).

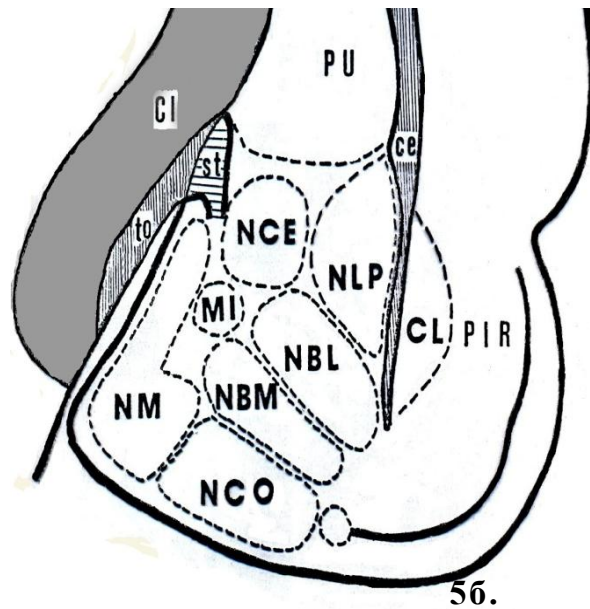
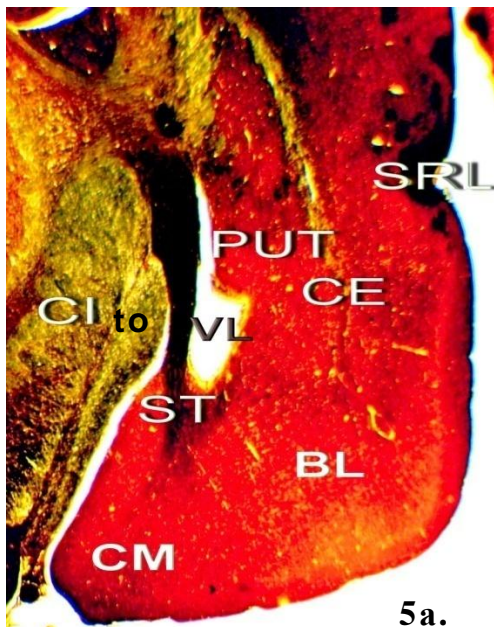
Постериорно латерално једро (*Nucleus lateralis posterior, NLp*) је део латералног једра (*NL*) *AK*, које заузима најдорзалнији део *AK*. Лежи непосредно вентрално уз путамен, латерално се граничи са капсулом екстерном (*CE*), медијално са уздужним асоцијативним снопом и ћелијама централног једра, посебно у anteriорним деловима. Вентрално додирује границе базолатералног једра (слике 1,2,3,5б). На нашим хистолошким препаратима мозга пацова у различитим старостима (16, 38. и 68. дана живота), латерални нуклеус јесте добро изражена неуронска структура средње великих ћелија које су положене између *CE* латерално и влакана уздужног асоцијативног снопа, медијално. Као и код базолатералног нуклеуса уочавају се субрегиони овог нуклеуса. У anteriорним деловима овог нуклеуса, дорзолатерално постављеним, присутне су мање, збијеније ћелије, док је вентромедијални део латералног нуклеуса састављен од нешто крупнијих, паралелно постављених ћелија. Овај субрегион у целини смењује дорзолатерални део латералног нуклеуса постериорно и уједно формира каудални пол *AK*. У овом постериорном делу латералног нуклеуса, најближи му је *NBL* вентрално, од кога га дели група нервних влакана која се медијално пружа до *CE*. На другим местима,

NL директно вентрално наслања на неуроне *NBL*. Најкаудалнији делови од *NLp* налазе се латерално од бочне коморе и вентралног хипокампа, своје стране.



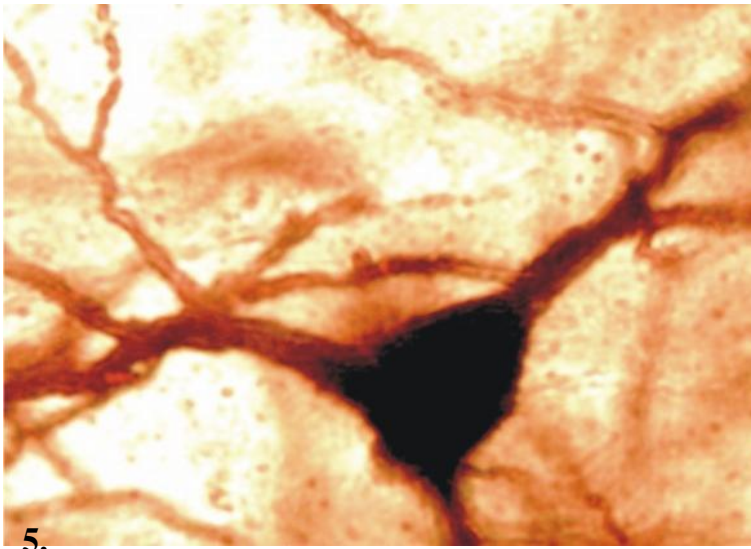
Слика 4.

Топографски положај *AK*, *Bielschowsky*, 12x: предео бочне коморе (*VL- ventriculus lateralis*) и влакна *ST- striae terminalis*;



Слика 5.а и 5б.: Трансверзални пресек десног АК са једрима и околним структурама *Bielschowsky*, 12x: *NBL*- базолатерално једро; *NBM*- базомедијално једро; *NLp*- постериорно латерално једро; *NCE*- централно једро; *NCO*- кортикално једро; *NM*- медијално једро; *CL*- клауструм: *ce*- спољашња капсула (*capsula externa*); *PIR*- пириформни кортекс; *ST*- стрија терминалис; *TO*- оптички трактус, *PU*- путамен

Наша испитивања неурона базолатералног дела *AK*, заснована на модификацији *Golgi* методе указала су (на основу величине и облика перикариона и дендритске морфологије) на два доминантна ћелијска типа. Први тип неурона представљају крупни неурони са спинама, пирамидалног облика тела, од кога се одвајају најчешће три примарна дендрита различите дебљине: један дебљи апикални и један до два базална дендрита, на супротном полу тела неурона, где се уочава и танки аксонски продужетак. Иако су по облику ове ћелије најчешће триангуларне, један део неурона карактерише и звездаста или неправилнија пирамидална форма са већим бројем примарних дендрита (од 3-5). Примарни дендрити гранају се у близини ћелијског тела у две до три секундарне гране, мањег дијаметра, које се надаље гранају (слика 6,7,8.).

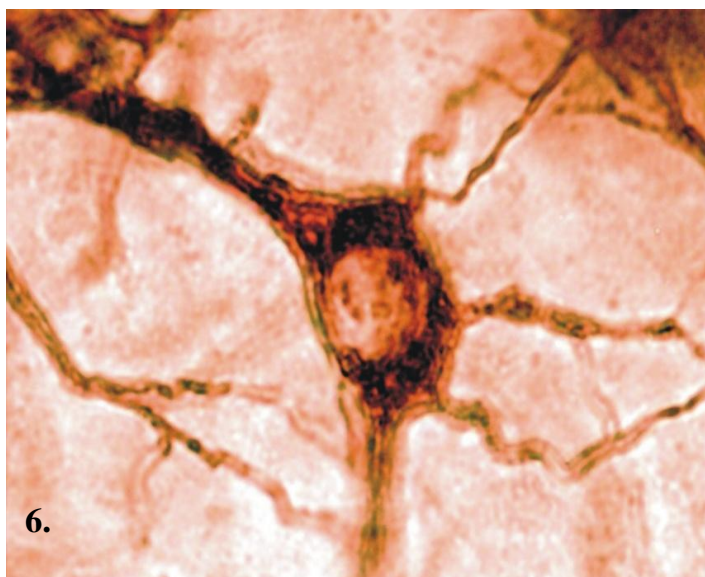


Слика 6.

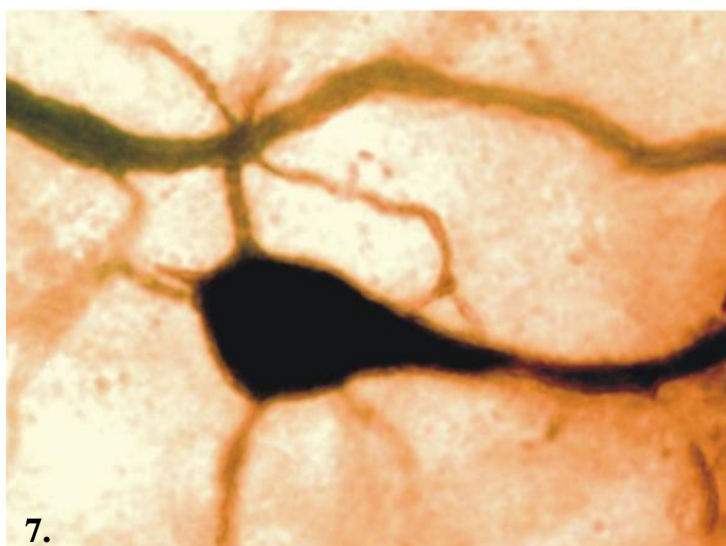
Пирамидални неурони *NBL AK*; *Golgi*,
320x

Овом типу неурона припадају и крупни крушколики неурони са ређим спинама, који поседују један (најчешће) до два, добро развијена апикална дендрита и неколико знатно тањих базалних дендрита (слика 8.).

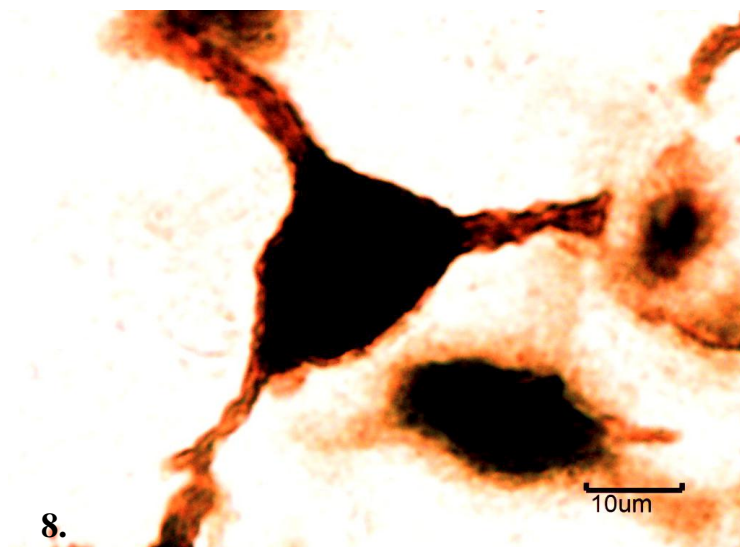
Овај тип неурона, посебно пирамидални неурони, представљају најдоминантнији и најчешће импрегнирани тип неурона базолатералног једра, а њихово присуство запажа се и у другим структурама *AK*, као и у структурама кортекса.



Слика 7.
Звездасти неурони *NBL AK; Golgi*,
320x



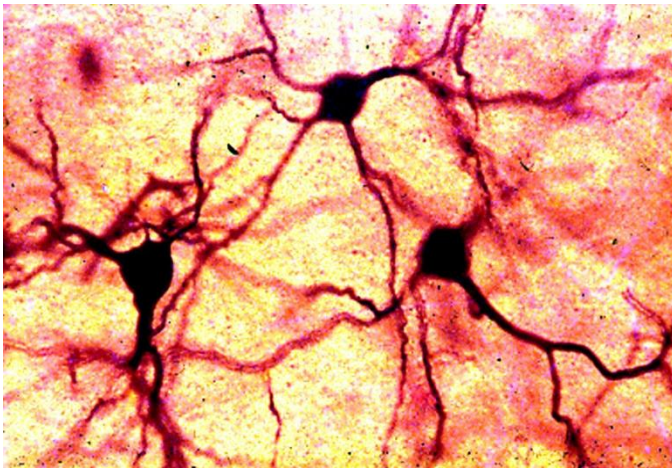
Слика 8.
Крушколики неурон *NLp AK; Golgi*,
320x



Слика 9.
Крупни пирамидални неурон првог
типа и неурон другог типа *NLp AK*;
Golgi, 320x

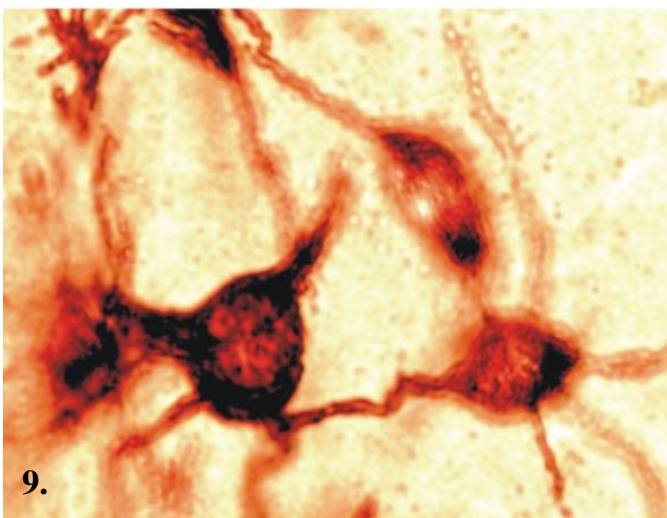
Неурони латералног постериорног нуклеуса, на пресеку су такође, углавном пирамидалне површине тела. Уколико се упореде са величином тела пирамидалних ћелија базолатералног једра, нешто су мање величине. Ћелије имају чешће три дендритска продужетка, који утичу и на облик тела ћелије, у мањем или већем степену, тако да се тело ћелија појављује чешће у триангуларном облику, понекада благо конвексних латералних ивица. Примарни дендрити, такође се гранају у две до три секундарне гране, мањег дијаметра, које надаље рамифицирају (слика 8.).

Други тип неурона, знатно мање површине тела, без спина, уочен је унутар оба испитивана једра базолатералног дела АК. Сома ових неурона је овалног или вретенастог облика (слика 10.). Од тела неурона полазе два или више примарних дендрита најчешће биполарно постављених. Заступљени су у мањем броју, а запажају се између претходно описаних основних крупних пирамидалних, крушколиких и неправилно пирамидалних неурона првог типа базолатералне ћелијске групе АК.



Слика 7.

Неурони првог типа *NLp AK*; *Golgi*,
320x



9.

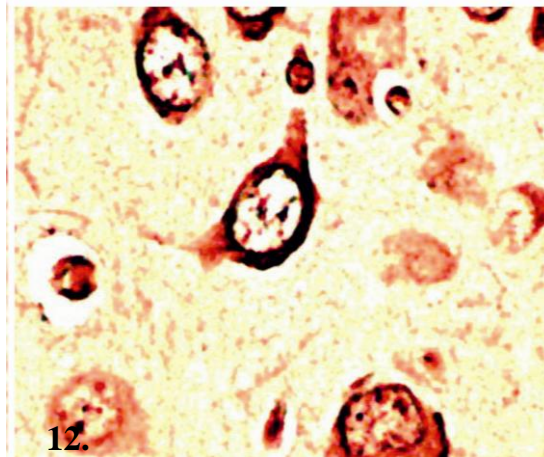
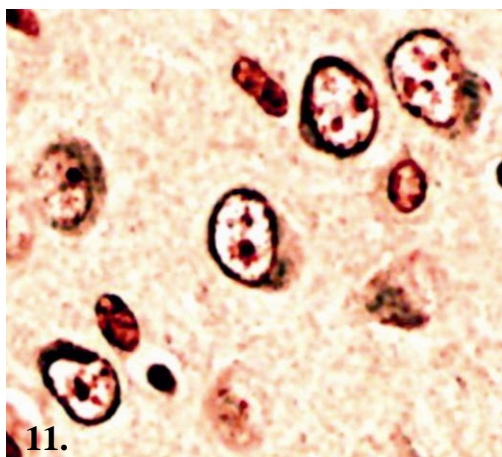
Слика 10.

Неурони другог типа *NLp AK*; *Golgi*,
320x

4.1.2. Неонатално естрадиолом третирани пацови оба пола

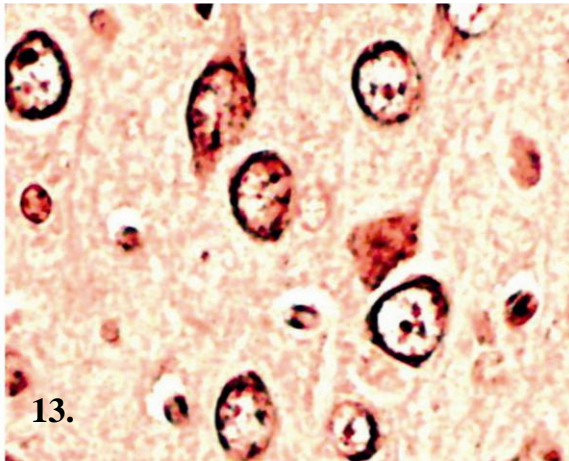
У оквиру базолатералног и постериорног латералног нуклеуса, на основу рострокаудалног пружања, облика и величине тела неурона, као и густине популације неурона који им припадају, као и код одговарајућих контрола, уочавају се његови добро диферентовани антериорни и постериорни субрегиони.

Код неонатално третираних мужјака пацова промене облика и величине једра неурона забележени су у сва три испитивана периода (касном неонаталном, јувенилном и адултном), и у оба нуклеуса, са присуством активiranог хроматина (еухроматина) и добро израженим једарцем. Код мужјака пацова неонатално третираних и жртвованих у касном неонаталном периоду, запажају се крупнија неуронска тела, увећаних једара, са слабо видљивим ситним једарцем. Појас цитоплазме око једара, у односу на контроле је већи и интензивније обојен (слике 11,12.). У међућелијском простору запажено је и веће присуство олигодендроглија у разним фазама активности, уз израженију дендритску сенку, посебно код животиња жртвованих у јувенилном периоду. У одраслих неонатално третираних пацова, у односу на контроле, унутар постериорног латералног једра, на појединим местима, запажене су груписане неуронске популације односно већа локална густина неурона (13,14,15,16,17,18.).

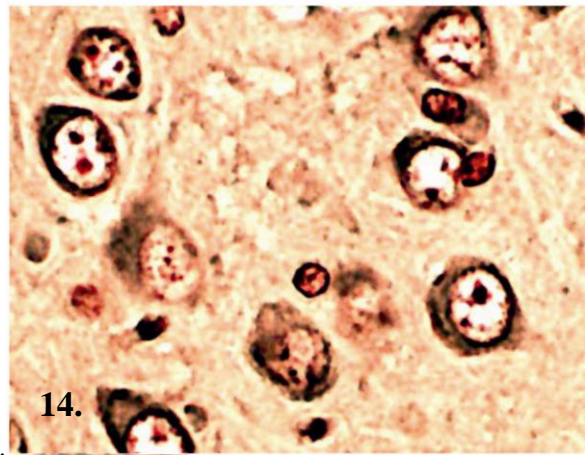


Слика 11. *NBL AK*: мужјаци пацова, контроле, жртвовани 16. дана живота, *H&E*, 128x

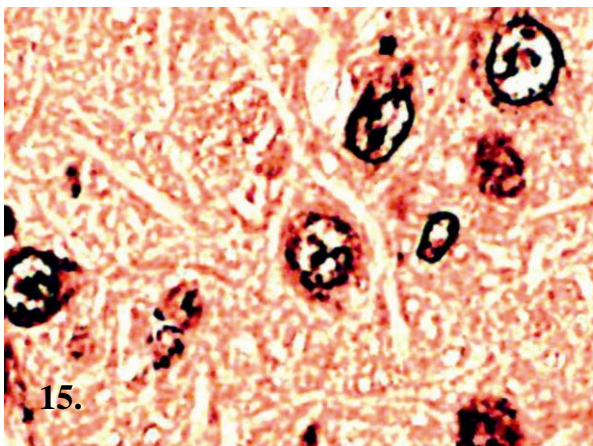
Слика 12. *NBL AK*: мужјаци пацова третирани естрадиолом, жтвовани 16. дана живота, *H&E*, 128x



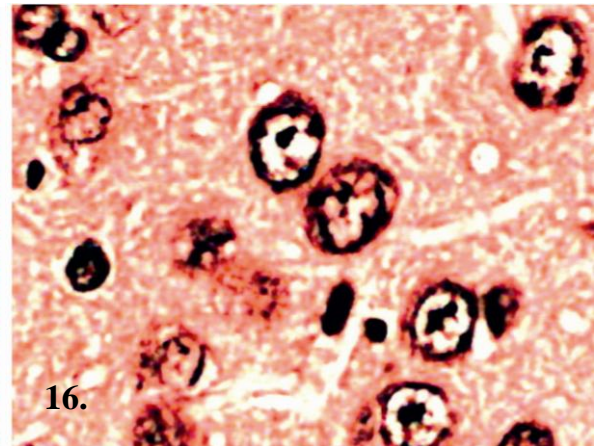
Слика 13. *NLP AK*: мужјаци пацова, контроле, жртвовани 16. дана живота, *H&E*, 128x



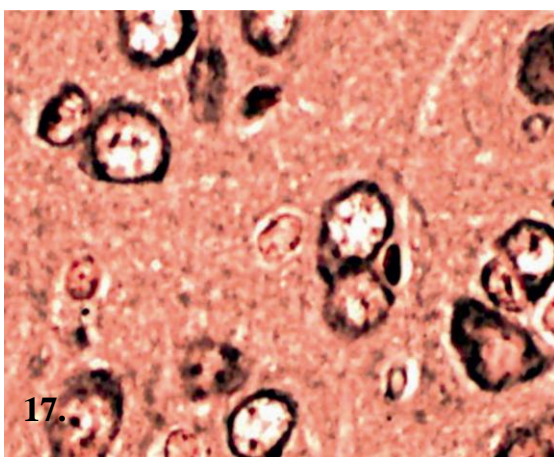
Слика 14. *NLP AK*: мужјаци пацова неонатално третирани естрадиолом, жтвовани 16. дана живота, *H&E*, 128x



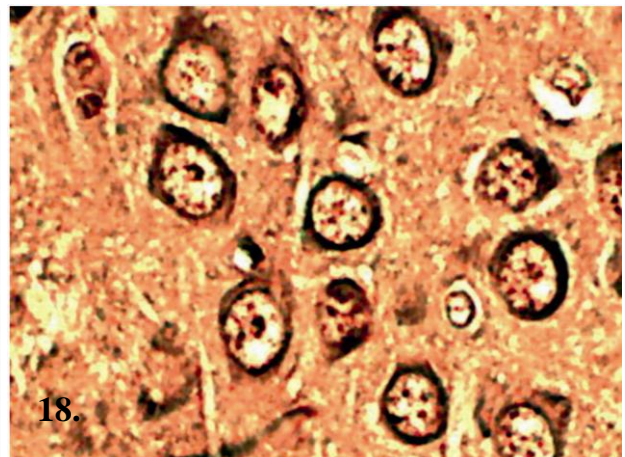
Слика 15. *NBL AK*: мужјаци пацова, неонатално третирани естрадиолом, жртвовани 38. дана живота, *H&E*, 128x



Слика 16. *NLp AK*: мужјаци пацова, неонатално третирани естрадиолом, жртвовани 38. дана живота, *H&E*, 128x



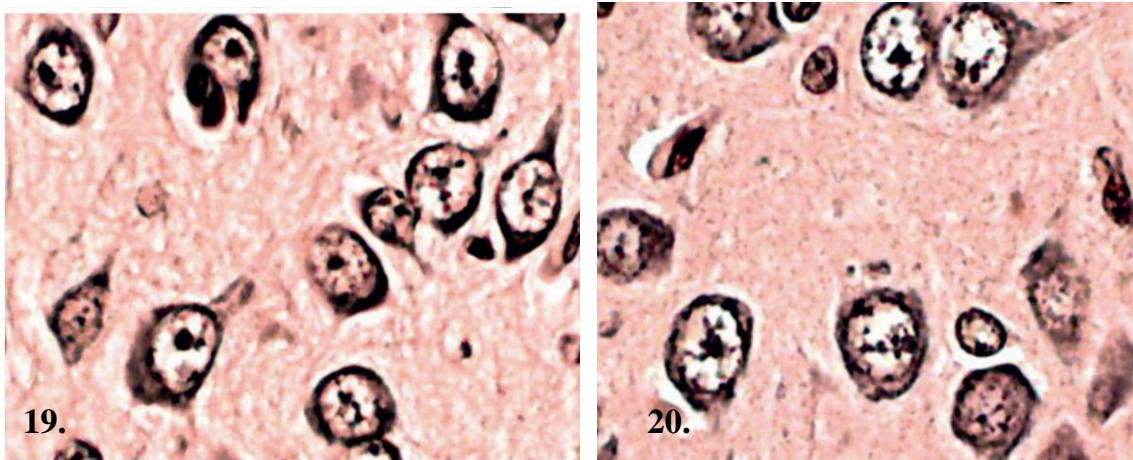
Слика 17. *NLp AK*: мужјаци пацова, контроле, жртвовани 86. дана живота, *H&E*, 128x



Слика 18. *NLp AK*: мужјаци пацова неонатално третирани естрадиолом, жтвовани 86. дана живота, *H&E*, 128x

Код неонатално третираних женки пацова, као и код третираних мужјака, промене облика и величине једра неурона оба испитивана нуклеуса, изражена су у сва три испитивана периода (касном неонаталном, јувенилном и адултном периоду живота).

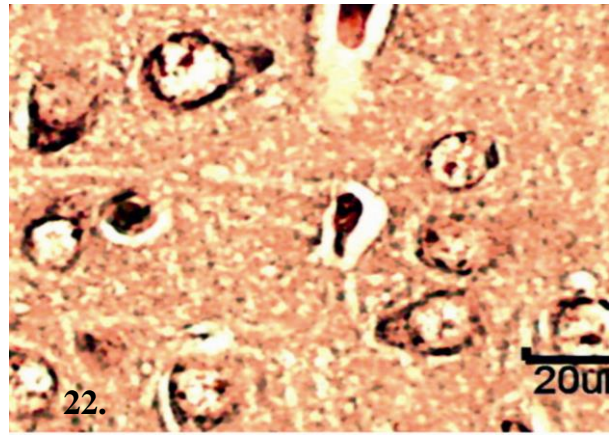
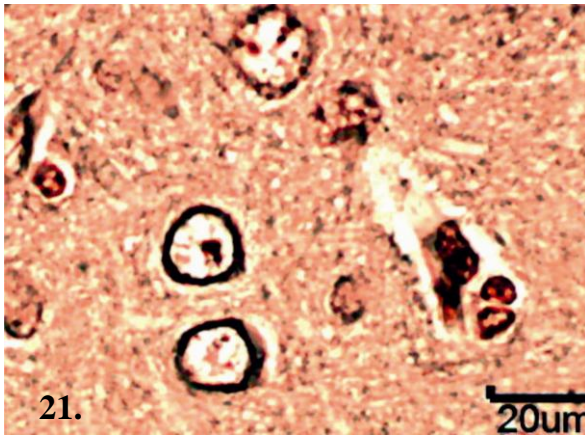
Код неонаталних женки, иако облик тела неурона није значајније промењен, неурони базолатералног и постериорног латералног нуклеуса су незнатно крупнији, са већим једрима неурона, у поређењу са одговарајућим контролама. Појас цитоплазме око једра је мањи, светлији, а у међућелијском простору је запажен већи број светлијих олигодендроглија (слике 19,20.).



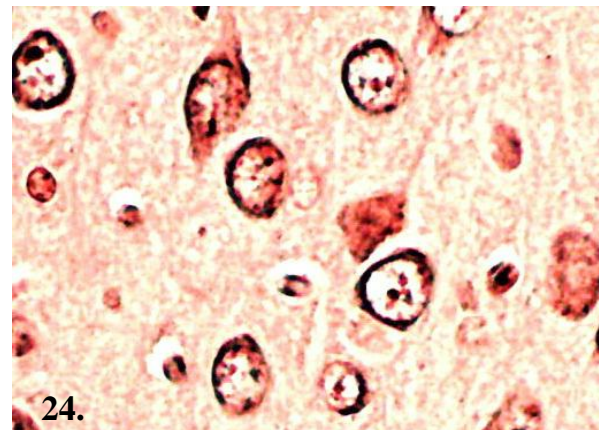
Слика 19. *NBL AK*: женке пацова контроле, жртвоване 16. дана живота, *H&E*, 128x

Слика 20. *NBL AK*: женке пацова неонатално третиране, жтвоване 16. дана живота, *H&E*, 128x

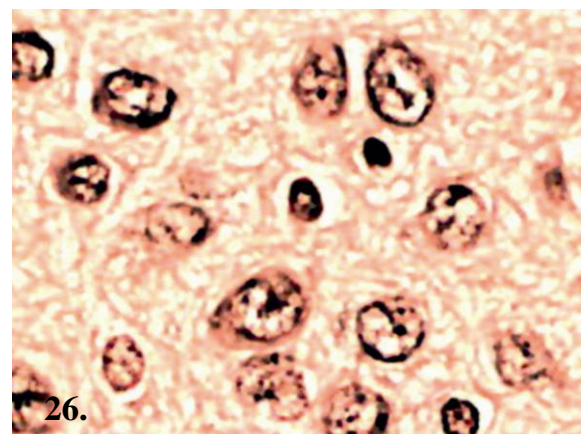
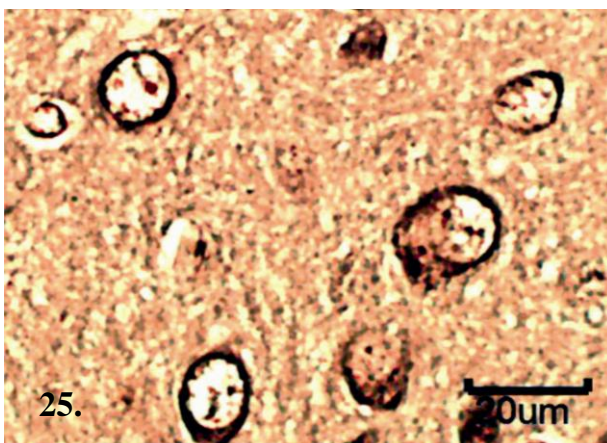
Код јувенилних и адултних женки, слично мужјацима жртвованим у истим периодима живота, запажају се нешто ситнија неуронска тела, промењеног облика и мање величине једара неурона, са слабо израженим појасом цитоплазме око једара. Као и код одраслих неонатално третираних мужјака пацова, у одраслих неонатално третираних женки, унутар постериорног латералног једра, на појединим местима, запажене су груписане неуронске популације односно већа локална густина неурона (слика 26.). У међућелијском простору са израженијом вакуолизацијом, присутан је повећан број олигодендроглија у разним фазама развоја (21,23,24,25,26.).



Слика 21. *NBL AK*: неонатално третиране женке пацова жртвоване 38. дана живота, *H&E*, 128x
 Слика 22. *NBL AK*: неонатално третиране женке пацова жтвоване 86. дана живота, *H&E*, 128x

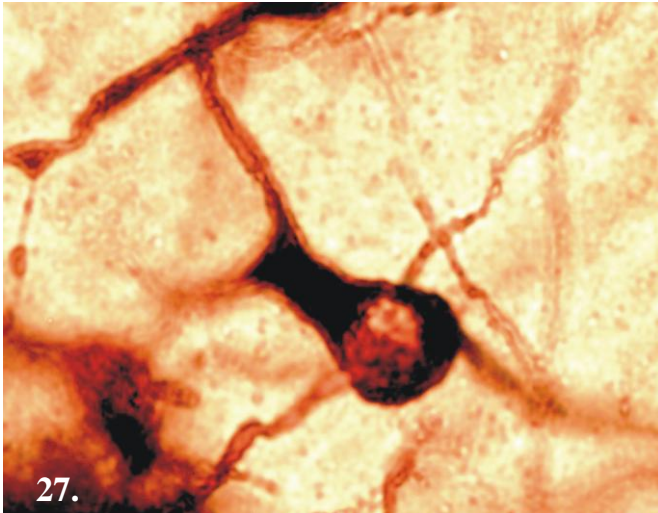


Слика 23. *NLp AK*: женке пацова контроле, жртвоване 16. дана живота, *H&E*, 128x
 Слика 24. *NLp AK*: женке пацова неонатално третиране, жтвоване 16. дана живота, *H&E*, 128x



Слика 25. *NLp AK*: неонатално третиране женке пацова, жртвоване 38. дана живота, *X&E*, 128x
 Слика 26. *NLp AK*: неонатално третиране женке пацова, жтвоване 86. дана живота, *X&E*, 128x

Голџи методом, код неонатално третираних животиња, уочени крупни пирамидални и крушколики неурони базолатералне амигдале, такође су најдоминантнији импрегнирани тип неурона (слика 27, 28, 29.).



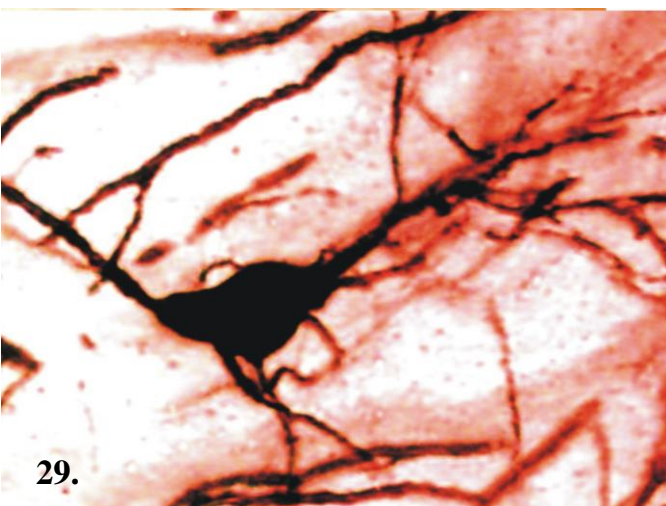
Слика 27.

Крушколики неурони *NBL* АК одраслих мужјака пацова, неонатално третираних естрадиолом, *Golgi*, 320x



Слика 28.

Пирамидални неурони *NBL* АК одраслих женки пацова, неонатално третираних естрадиолом, *Golgi*, 320x



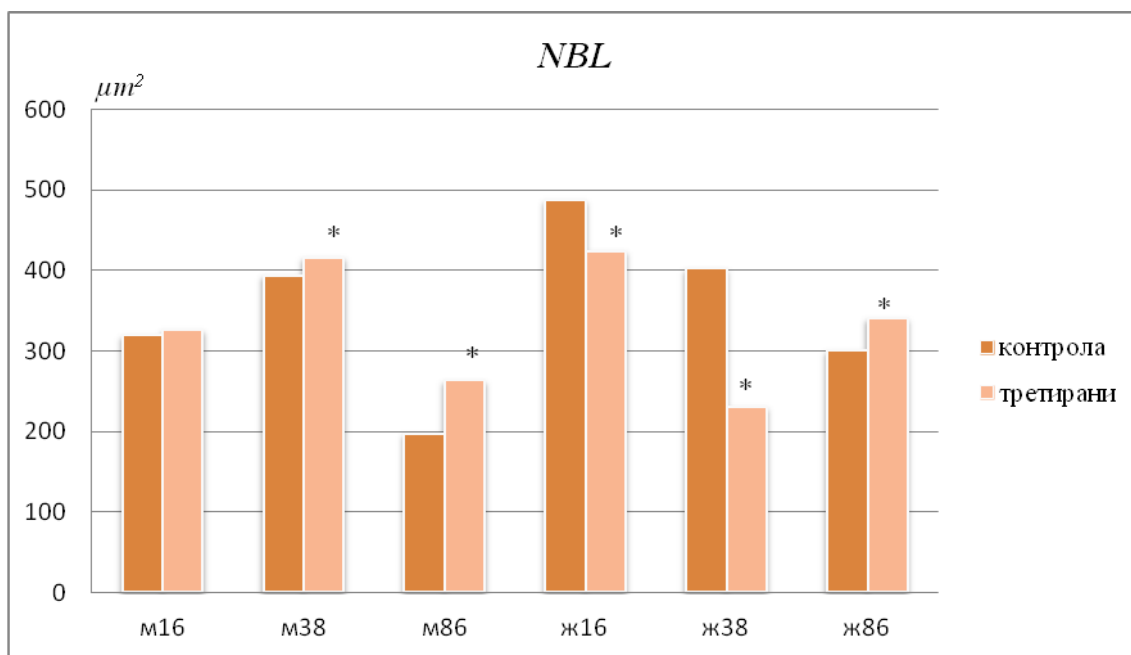
Слика 29.

Крушколики неурони *NLp* АК мужјака пацова, неонатално третираних естрадиолом, *Golgi*, 320x

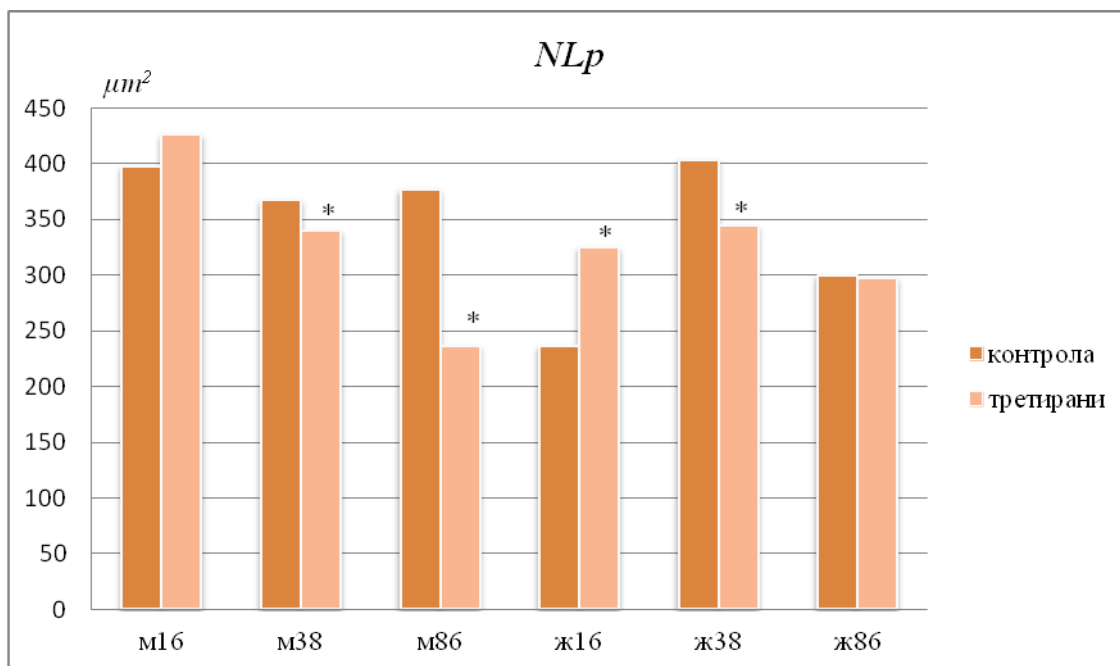
Испитиване вредности површине some крушколиких и пирамидалних неурона код контролних и третираних животиња, у оба нуклеуса, у свим испитиваним периодима (изузев неонаталних мужјака) и постериорног латералног једра женки, у адултном периоду, показале су значајна статистичка одступања ($p < 0.05$) у односу на одговарајуће контроле (табела 2) и (графикони 1,2).

<i>AREA</i>	<i>Mean</i>	<i>Median</i>	<i>Std. Deviation</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>
<i>NBL</i> мк16	379,06	318,50	129,56	181,50	636,90
<i>NBL</i> мт16	328,44	325,20	38,47	282,00	529,70
<i>NBL</i> мк38	363,10	393,10	87,70	211,00	538,00
<i>NBL</i> мт38	421,46	415,60	87,35	317,20	721,20
<i>NBL</i> мк86	194,52	196,80	29,90	122,10	235,40
<i>NBL</i> мт86	291,74	262,50	86,80	193,00	560,20
<i>NBL</i> жк16	479,08	486,50	85,77	220,70	589,60
<i>NBL</i> жт16	429,72	423,50	90,02	224,60	624,60
<i>NBL</i> жк38	389,91	401,35	51,32	316,00	492,20
<i>NBL</i> жт38	238,26	229,90	101,23	116,30	400,60
<i>NBL</i> жк86	305,99	299,60	59,90	202,50	484,10
<i>NBL</i> жт86	354,11	339,70	62,12	262,00	497,70
<i>NLP</i> мк16	395,94	397,30	88,66	231,30	576,00
<i>NLP</i> мт16	415,90	425,70	115,28	261,90	671,00
<i>NLP</i> мк38	381,57	366,80	80,19	233,10	569,20
<i>NLP</i> мт38	351,02	339,40	53,52	252,40	505,70
<i>NLP</i> мк86	365,94	376,40	64,13	239,60	469,50
<i>NLP</i> мт86	232,66	235,40	45,78	156,20	354,50
<i>NLP</i> жк16	229,04	236,20	71,85	106,60	325,70
<i>NLP</i> жт16	378,43	324,40	94,22	288,90	620,60
<i>NLP</i> жк38	387,54	403,30	50,05	312,50	492,20
<i>NLP</i> жт38	303,51	344,10	84,71	107,70	383,30
<i>NLP</i> жк86	305,99	299,60	59,90	202,50	484,10
<i>NLP</i> жт86	306,41	297,10	71,00	197,90	431,60

Табела 2. Вредности површине тела (some) неурона *NBL* и *NLP* код контролних и третираних мужјака и женки пацова са дескриптивном статистиком; мк- мужјаци контроле, мт- третирани мужјаци, жк- женке контроле, жт- третиране женке.



Графикон 1. Вредности површине соме неурона базолатералног једра (*NBL*) код контрола и неонатално третираних пацова оба пола у свим испитиваним старостима



Графикон 2. Вредности површине соме неурона постериорног латералног једра (*NLP*) код контрола и неонатално третираних пацова оба пола у свим испитиваним старостима

4.2. СТЕРЕОЛОШКИ РЕЗУЛТАТИ

4.2.1. БАЗОЛАТЕРАЛНО ЈЕДРО

4.2.1.1. Мужјаци пацова (контроле и третирани)

Жртвовани 16. дана

- Контроле

Стереолошким испитивањима *NBL AK* мужјака пацова контрола жртвованих у старости од 16. дана, установили смо да вредност волуменске густине цитоплазме неурона (V_{vc}) износи 0.1033 / mm° / или 10.33%, волуменске густине једра неурона (V_{vj}) 0.1019 / mm° / или 10.19%, а волуменске густине међућелијског простора (V_{vmp}) 0.7948 / mm° / или 79.48%. Нумеричка густина (Nv) *NBL AK* мужјака пацова контрола жртвованих 16. дана живота износи 4.1404×10^4 (mm^{-3}), за просечни дијаметар једра (D') 12.01 / μm /.

- Третирани 3. дана по рођењу

Стереолошким испитивањима *NBL AK* мужјака пацова третираних неонатално 3. дана по рођењу, а жртвованих 16. дана живота, установили смо да вредност волуменске густине цитоплазме неурона (V_{vc}) износи 0.0633 / mm° / или 6.33%, волуменске густине једра неурона (V_{vj}) 0.1888 / mm° / или 18.88%, а волуменске густине међућелијског простора (V_{vmp}) 0.7476 / mm° / или 74.76%. Нумеричка густина (Nv) *NBL AK* мужјака пацова третираних неонатално 3. дана по рођењу а жртвованих 16. дана живота износи 4.3421×10^4 (mm^{-3}), за просечни дијаметар једра (D') 12.92 / μm /.

Упоредјујући стереолошке резултате *NBL AK* контролних, нетретираних мужјака пацова жртвованих 16. дана живота са стереолошким резултатима *NBL* неонатално третираних мужјака пацова (третираних 3. дана живота), а жртвованих 16. дана живота, констатовано је статистички значајно ($p < 0.05$) смањење волуменске густине цитоплазме (V_{vc}) и волуменске густине међућелијског простора (V_{vmp}), док је волуменска густина једра (V_{vj}), била статистички значајно ($p < 0.05$) повећана (графикон 3.). Вредности нумеричке густине (Nv) између контролних и третираних животиња, нису биле статистички значајно различите ($p > 0.05$).

4.2.1. БАЗОЛАТЕРАЛНО ЈЕДРО

4.2.1.1. Мужјаци пацова (контроле и третирани)

Жртвовани 38. дана

- Контроле

Стереолошким испитивањима *NBL AK* мужјака пацова контрола жртвованих у старости од 38 дана, установили смо да вредност волуменске густине цитоплазме неурона (V_{vc}) износи $0.0738 /mm^{\circ}$ или 7.38%, волуменске густине једра неурона (V_{vj}) $0.1033 /mm^{\circ}$ или 10.33%, а међућелијског простора (V_{vmp}) $0.8228 /mm^{\circ}$ или 82.28%. Нумеричка густина (N_v) *NBL AK* мужјака пацова контрола жртвованих 38. дана живота износи $3.2033 \times 10^4 (mm^{-3})$, за просечни дијаметар једра (D') $12.51 /\mu m/$.

- Третирани 3. дана по рођењу

Стереолошким испитивањима *NBL AK* мужјака пацова третираних неонатално 3. дана по рођењу, а жртвованих 38. дана живота, установили смо да вредност волуменске густине цитоплазме неурона (V_{vc}) износи $0.0438 /mm^{\circ}$ или 4.38%, волуменске густине једра неурона (V_{vj}) $0.1033 /mm^{\circ}$ или 10.33%, а волуменске густине међућелијског простора (V_{vmp}) $0.8528 /mm^{\circ}$ или 85.28%. Нумеричка густина (N_v) *NBL AK* мужјака пацова третираних неонатално 3. дана по рођењу а жртвованих 38. дана живота износи $3.0214 \times 10^4 (mm^{-3})$, за просечни дијаметар једра (D') $13.20 /\mu m/$.

Упоредјујући стереолошке резултате *NBL AK* контролних, нетретираних мужјака пацова жртвованих 38. дана живота са стереолошким резултатима *NBL* неонатално третираних мужјака пацова (третираних 3. дана живота), жртвованих 38. дана живота, констатовано је статистички значајно ($p < 0.05$) смањење волуменске густине цитоплазме (V_{vc}) и статистички значајно повећање ($p < 0.05$) волуменске густине међућелијског простора (V_{vmp}), док је волуменска густина једра неурона (V_{vj}) била без промене (графикон 4.). Вредности нумеричке густине (N_v) између контролних и третираних животиња, такође нису биле статистички значајно различите ($p < 0.05$).

4.2.1. БАЗОЛАТЕРАЛНО ЈЕДРО

4.2.1.1. Мужјаци пацова (контроле и третирани)

Жртвовани 86. дана

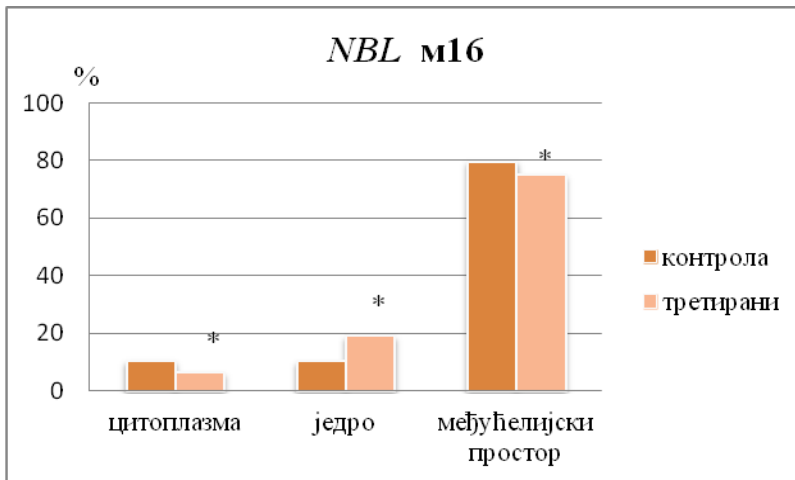
- Контроле

Стереолошким испитивањима *NBL AK* мужјака пацова контрола жртвованих у старости од 86. дана, установили смо да вредност волуменске густине цитоплазме неурона (V_{vc}) износи 0.0480 /mm³/ или 4.80%, волуменске густине једра неурона (V_{vj}) 0.1123 /mm³/ или 11.23%, а волуменске густине међућелијског простора (V_{vmp}) 0.8409 /mm³/ или 84.09%. Нумеричка густина (N_v) *NBL AK* мужјака пацова контрола жртвованих 86. дана живота износи 3.0244×10^4 (mm⁻³), за просечни дијаметар једра (D') 12.00 /μm/.

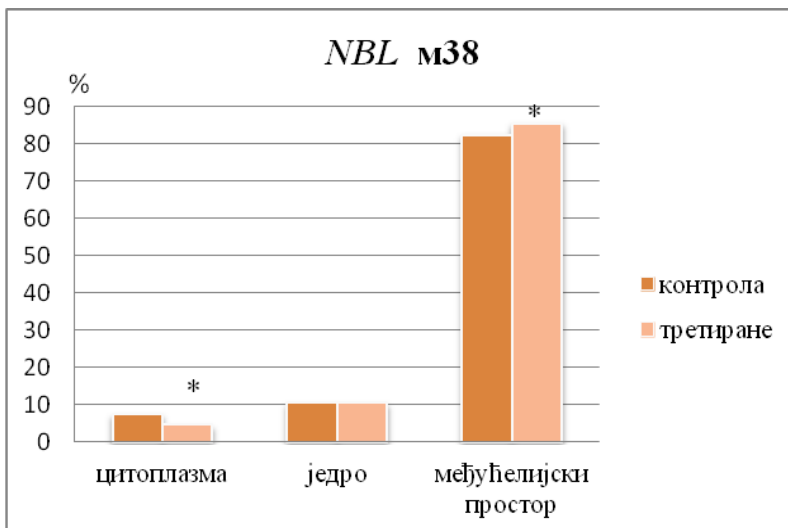
- Третирани 3. дана по рођењу

Стереолошким испитивањима *NBL AK* мужјака пацова третираних неонатално 3. дана по рођењу, а жртвованих 86. дана живота, установили смо да вредност волуменске густине цитоплазме неурона (V_{vc}) износи 0.0723 /mm³/ или 7.23%, волуменске густине једра неурона (V_{vj}) 0.1342 /mm³/ или 13.42%, а волуменске густине међућелијског простора (V_{vmp}) 0.7947 /mm³/ или 79.47%. Нумеричка густина (N_v) *NBL AK* мужјака пацова третираних неонатално 3. дана по рођењу а жртвованих 86. дана живота износи 3.7935×10^4 (mm⁻³), за просечни дијаметар једра (D') 11.96 /μm/.

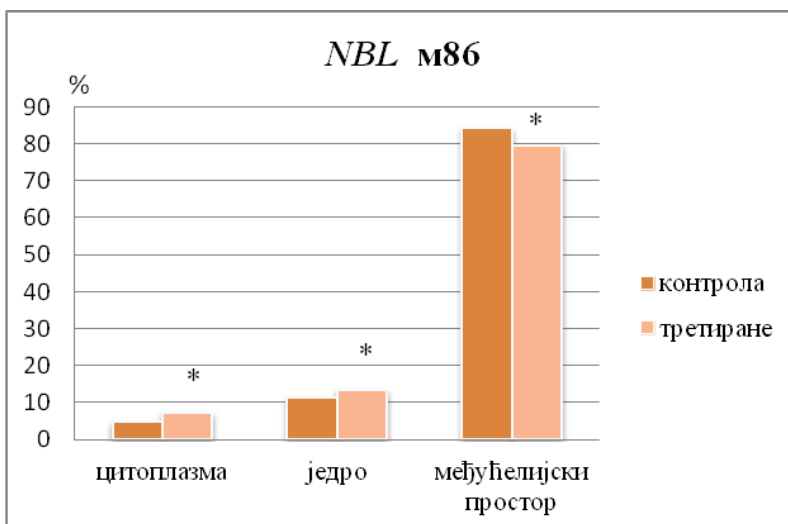
Упоредјујући стереолошке резултате *NBL AK* контролних, нетретираних мужјака пацова жртвованих 86. дана живота са стереолошким резултатима *NBL* неонатално третираних мужјака пацова (третираних 3. дана живота), а жртвованих 86. дана живота, констатовано је статистички значајно ($p < 0.05$) повећање волуменске густине једра неурона (V_{vj}), као и волуменске густине цитоплазме (V_{vc}), док је волуменска густина међућелијског простора (V_{vmp}) била статистички значајно смањена ($p < 0.05$) (графикон 5.). Вредности нумеричке густине (N_v) између контролних и третираних животиња, нису биле статистички значајно различите ($p < 0.05$).



Графикон 3.
Волуменска густина цитоплазме (V_{vc}), једра (V_{vj}) и међућелијског простора (V_{mp}), NBL мужјака пацова (контрола и третираних), жртвованих 16. дана



Графикон 4.
Волуменска густина цитоплазме (V_{vc}), једра (V_{vj}) и међућелијског простора (V_{mp}), NBL мужјака пацова (контрола и третираних), жртвованих 38. дана



Графикон 5.
Волуменска густина цитоплазме (V_{vc}), једра (V_{vj}) и међућелијског простора (V_{mp}), NBL мужјака пацова (контрола и третираних), жртвованих 86. дана

4.2.1. БАЗОЛАТЕРАЛНО ЈЕДРО

4.2.1.2. Женке пацова (контроле и третиране)

Жртвоване 16. дана

- Контроле

Стереолошким испитивањима *NBL AK* женки пацова контрола жртвованих у старости од 16 дана, установили смо да вредност волуменске густине цитоплазме неурона (V_{vc}) износи $0.090 /mm^{\circ}$ или 9.0%, волуменске густине једра неурона (V_{vj}) $0.1890 /mm^{\circ}$ или 18.90%, а волуменске густине међућелијског простора (V_{vmp}) $0.7200 /mm^{\circ}$ или 72.00%. Нумеричка густина (N_v) *NBL AK* женки пацова контрола жртвованих 16. дана живота износи $3.1431 \times 10^4 (mm^{-3})$, за просечни дијаметар једра (D') $12.60 /\mu m/$.

- Третиране 3. дана по рођењу

Стереолошким испитивањима *NBL AK* женки пацова третираних неонатално 3. дана по рођењу, а жртвованих 16. дана живота, установили смо да вредност волуменске густине цитоплазме неурона (V_{vc}) износи $0.0360 /mm^{\circ}$ или 3.60%, волуменске густине једра неурона (V_{vj}) $0.2390 /mm^{\circ}$ или 23.90%, а волуменске густине међућелијског простора (V_{vmp}) $0.7240 /mm^{\circ}$ или 72.40%. Нумеричка густина (N_v) *NBL AK* женки пацова третираних неонатално 3. дана по рођењу а жртвованих 16. дана живота износи $3.2320 \times 10^4 (mm^{-3})$, за просечни дијаметар једра (D') $12.75 /\mu m/$.

Упоредјујући стереолошке резултате *NBL AK* контролних, нетретираних женки пацова жртвованих 16. дана живота са стереолошким резултатима *NBL* неонатално третираних женки пацова (третираних 3. дана живота) а жртвованих 16. дана живота, констатовано је статистички значајно ($p < 0.05$) смањење волуменске густине цитоплазме (V_{vc}) и статистички значајно повећање ($p < 0.05$) волуменске густине једра неурона (V_{vj}), док је волуменска густина међућелијског простора (V_{vmp}) била непромењена (графикон 6.). Вредности нумеричке густине (N_v) између контролних и третираних животиња, такође нису биле статистички значајно различите ($p < 0.05$).

4.2.1. БАЗОЛАТЕРАЛНО ЈЕДРО

4.2.1.2. Женке пацова (контроле и третиране)

Жртвоване 38. дана

- Контроле

Стереолошким испитивањима *NBL AK* женки пацова контрола жртвованих у старости од 38 дана, установили смо да вредност волуменске густине цитоплазме неурона (V_{vc}) износи $0.0940 /mm^{\circ}$ или 9.40%, волуменске густине једра неурона (V_{vj}) $0.1070 /mm^{\circ}$ или 10.70%, а волуменске густине међућелијског простора (V_{vmp}) $0.7980 /mm^{\circ}$ или 79.80%. Нумеричка густина (N_v) *NBL AK* женки пацова контрола жртвованих 38. дана живота износи $3.3951 \times 10^4 (mm^{-3})$, за просечни дијаметар једра (D') $11.96 /\mu m/$.

- Третиране 3. дана по рођењу

Стереолошким испитивањима *NBL AK* женки пацова третираних неонатално 3. дана по рођењу, а жртвованих 38. дана живота, установили смо да вредност волуменске густине цитоплазме неурона (V_{vc}) износи $0.0440 /mm^{\circ}$ или 4.40%, волуменске густине једра неурона (V_{vj}) $0.1380 /mm^{\circ}$ или 13.80%, а волуменске густине међућелијског простора (V_{vmp}) $0.8180 /mm^{\circ}$ или 81.80%. Нумеричка густина (N_v) *NBL AK* женки пацова третираних неонатално 3. дана по рођењу а жртвованих 38. дана живота износи $2.7389 \times 10^4 (mm^{-3})$, за просечни дијаметар једра (D') $12.85 /\mu m/$.

Упоређујући стереолошке резултате *NBL AK* контролних, нетретираних женки пацова жртвованих 38. дана живота са стереолошким резултатима *NBL* неонатално третираних женки пацова (третираних 3. дана живота) а жртвованих 38. дана живота, констатовано је статистички значајно ($p < 0.05$) смањење волуменске густине цитоплазме (V_{vc}). Вредности волуменске густине једра неурона (V_{vj}) и волуменске густине међућелијског простора (V_{vmp}), биле су веће код третираних животиња у односу на одговарајуће контроле, али без статистички значајних промена (графикон 7.). Вредности нумеричке густине (N_v) између контролних и третираних животиња, такође нису биле статистички значајно различите ($p < 0.05$).

4.2.1. БАЗОЛАТЕРАЛНО ЈЕДРО

4.2.1.2. Женке пацова (контроле и третиране)

Жртвоване 86. дана

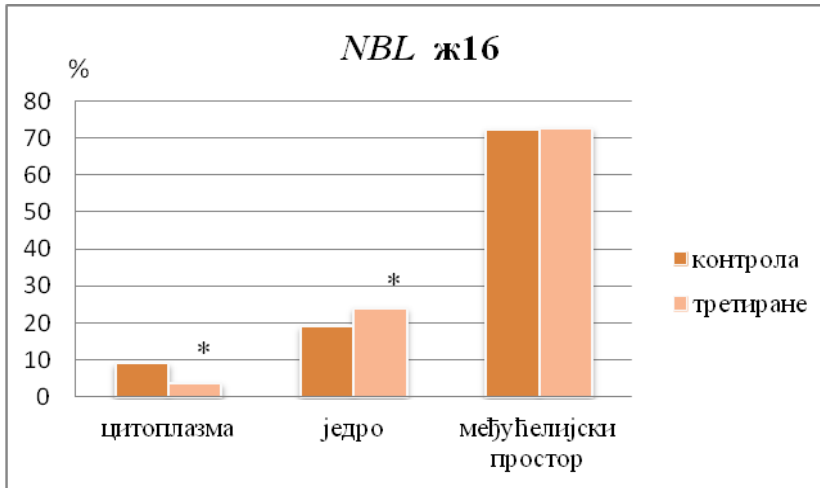
- Контроле

Стереолошким испитивањима *NBL AK* женки пацова контрола жртвованих у старости од 86 дана, установили смо да вредност волуменске густине цитоплазме неурона (V_{vc}) износи $0.0452 /mm^{\circ}$ или 4.52%, волуменске густине једра неурона (V_{vj}) $0.0750 /mm^{\circ}$ или 7.52%, а волуменске густине међућелијског простора (V_{vmp}) $0.8797 /mm^{\circ}$ или 87.97%. Нумеричка густина (N_v) *NBL AK* женки пацова – контрола жртвованих 86. дана живота износи $3.006 \times 10^4 (mm^{-3})$, за просечни дијаметар једра (D') $12.04 /\mu m/$.

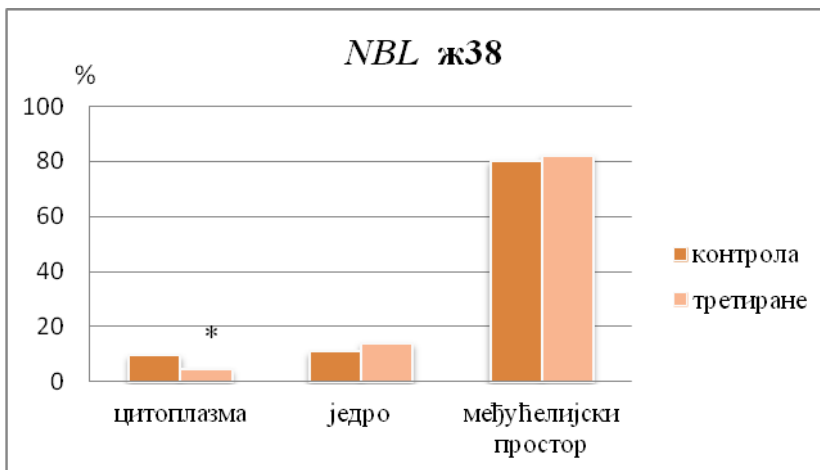
- Третиране 3. дана по рођењу

Стереолошким испитивањима *NBL AK* женки пацова третираних неонатално 3. дана по рођењу, а жртвованих 86. дана живота, установили смо да вредност волуменске густине цитоплазме неурона (V_{vc}) износи $0.0583 /mm^{\circ}$ или 5.83%, волуменске густине једра неурона (V_{vj}) $0.0904 /mm^{\circ}$ или 9.04%, а волуменске густине међућелијског простора (V_{vmp}) $0.8511 /mm^{\circ}$ или 85.11%. Нумеричка густина (N_v) *NBL AK* женки пацова третираних неонатално 3. дана по рођењу, а жртвованих 86. дана живота износи $3.0231 \times 10^4 (mm^{-3})$, за просечни дијаметар једра (D') $12.23 /\mu m/$.

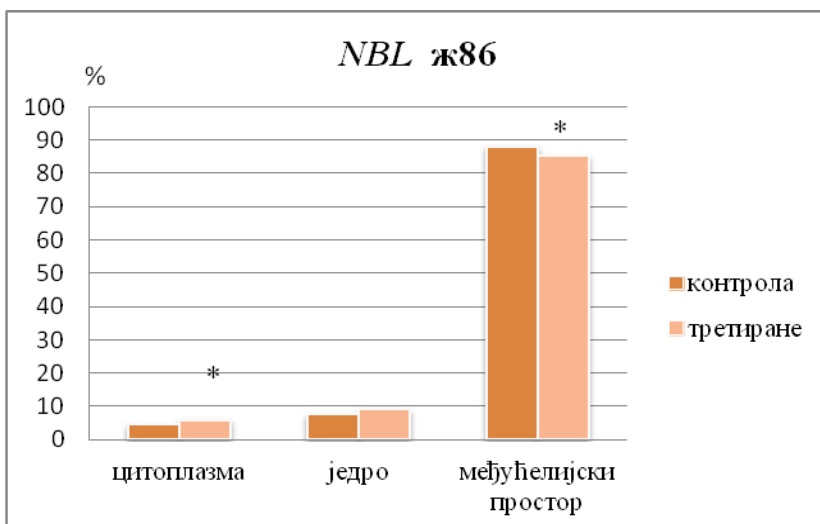
Упоређујући стереолошке резултате *NBL AK* контролних, нетретираних женки пацова жртвованих 86. дана живота са стереолошким резултатима *NBL* неонатално третираних женки пацова (третираних 3. дана живота), а жртвованих 86. дана живота, констатовано је статистички значајно ($p < 0.05$) повећање волуменске густине цитоплазме (V_{vc}) и статистички значајно смањење ($p < 0.05$) волуменске густине међућелијског простора (V_{vmp}), док је волуменска густина једра неурона (V_{vj}), била повећана, али без статистичке значајности (графикон 8.). Вредности нумеричке густине (N_v) између контролних и третираних животиња, такође нису биле статистички значајно различите ($p < 0.05$).



Графикон 6.
Волуменска густина цитоплазме (V_{vc}), једра (V_{vj}) и међућелијског простора (V_{mp}), *NBL* женки пацова (контрола и третираних), жртвованих 16. дана



Графикон 7.
Волуменска густина цитоплазме (V_{vc}), једра (V_{vj}) и међућелијског простора (V_{mp}), *NBL* женки пацова (контрола и третираних), жртвованих 38. дана



Графикон 8.
Волуменска густина цитоплазме (V_{vc}), једра (V_{vj}) и међућелијског простора (V_{mp}), *NBL* женки пацова (контрола и третираних), жртвованих 86. дана

4.2.1.3. Полни диморфизам *NBL*

Мужјаци – 16. дан – контроле : женке – 16. дан – контроле

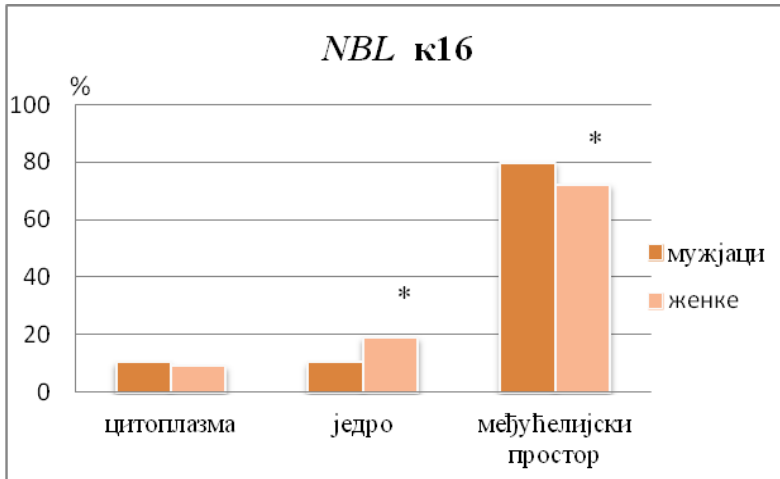
Упоредјујући стереолошке резултате *NBL AK* контролних, нетретираних мужјака пацова жртвованих 16. дана живота са стереолошким резултатима *NBL AK* контролних, нетретираних женки пацова жртвованих 16. дана живота, констатована је статистички значајна ($p < 0.05$) разлика у волуменској густини једра (V_{vj}) (већа је код женки) и статистички значајна разлика ($p < 0.05$) у волуменској густини међућелијског простора (V_{vnp}) (већа код мужјака), док је вредност волуменске густине цитоплазме била без статистичке значајне разлике (графикон 9.). Вредности нумеричкегустине (Nv) између мужјака и женки, жртвованих у овом периоду живота, такође нису биле статистички значајно различите ($p < 0.05$).

Мужјаци – 38 дан – контроле : женке – 38. дан - контроле

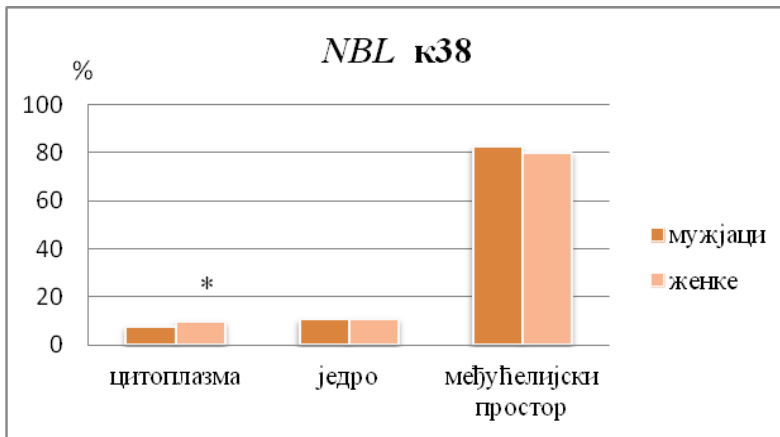
Упоредјујући стереолошке резултате *NBL AK* контролних, нетретираних мужјака пацова жртвованих 38. дана живота са стереолошким резултатима *NBL AK* контролних, нетретираних женки пацова жртвованих 38. дана живота, констатована је статистички значајна ($p < 0.05$) разлика у волуменској густини цитоплазме (V_{vc}) (већа је код женки), док су вредности волуменске густине једара неурона (V_{vj}) и волуменске густине међућелијског простора (V_{vnp}) биле без статистичке значајне разлике (графикон 10.). Вредности нумеричкегустине (Nv) између мужјака и женки, жртвованих у овом периоду живота, такође нису биле статистички значајно различите ($p < 0.05$).

Мужјаци – 86. дан – контроле : женке – 86. дан - контроле

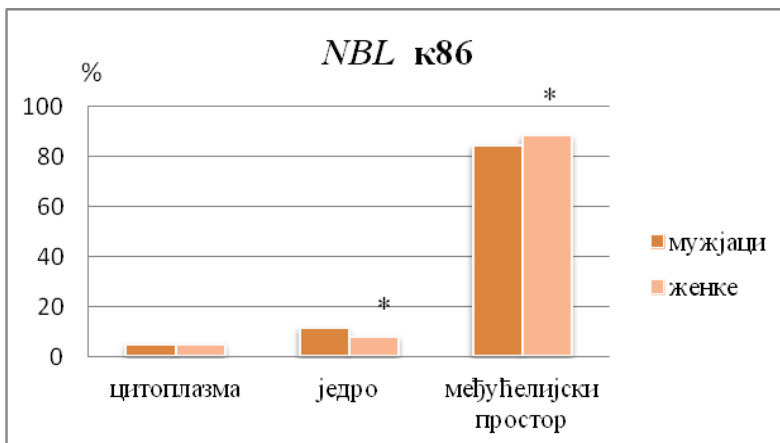
Упоредјујући стереолошке резултате *NBL AK* контролних, нетретираних мужјака пацова жртвованих 86. дана живота са стереолошким резултатима *NBL AK* контролних, нетретираних женки пацова жртвованих 86. дана живота, констатована је статистички значајна ($p < 0.05$) разлика у волуменској густини једара неурона (V_{vj}) (већа је код мужјака) и волуменској густини међућелијског простора (V_{vnp}) (већа је код женки), док су вредности волуменске густине цитоплазме (V_{vc}) мужјака и женки пацова жртвованих у овој старости, биле без статистичке значајне разлике (графикон 11.). Вредности нумеричкегустине (Nv) између мужјака и женки, жртвованих у овом периоду живота, такође нису биле статистички значајно различите ($p < 0.05$).



Графикон 9.
Волуменска густина цитоплазме (V_{vc}), једра (V_{vj}), и међућелијског простора (V_{mp}), NBL мушјака и женки пацова жртвованих 16. дана



Графикон 10.
Волуменска густина цитоплазме (V_{vc}), једра (V_{vj}), и међућелијског простора (V_{mp}), NBL мушјака и женки пацова жртвованих 38. дана



Графикон 11.
Волуменска густина цитоплазме (V_{vc}), једра (V_{vj}), и међућелијског простора (V_{mp}), NBL мушјака и женки пацова жртвованих 86. дана

4.2.2. ПОСТЕРИОРНО ЛАТЕРАЛНО ЈЕДРО

4.2.2.1. Мужјаци пацова (контроле и третирани)

Жртвовани 16. дана

- Контроле

Стереолошким испитивањима *NLp AK* мужјака пацова контрола жртвованих у старости од 16 дана, установили смо да вредност волуменске густине цитоплазме неурона (V_c) износи $0.0914 /mm^{\circ}$ или 9.14%, волуменске густине једра неурона (V_{vj}) $0.1038 /mm^{\circ}$ или 10.38%, а волуменске густине међућелијског простора (V_{vmp}) $0.8050 /mm^{\circ}$ или 80.50%. Нумеричка густина (N_v) *NLp AK* мужјака пацова контрола жртвованих 16. дана живота износи $3.5712 \times 10^4 (mm^{-3})$, за просечни дијаметар једра (D') $11.63 /\mu m/$.

- Третирани 3. дана по рођењу

Стереолошким испитивањима *NLp AK* мужјака пацова третираних неонатално 3. дана по рођењу, а жртвованих 16. дана живота, установили смо да вредност волуменске густине цитоплазме неурона (V_c) износи $0.060 /mm^{\circ}$ или 6.00%, волуменске густине једра неурона (V_{vj}) $0.1507 /mm^{\circ}$ или 15.07%, а волуменске густине међућелијског простора (V_{vmp}) $0.7900 /mm^{\circ}$ или 79.00%. Нумеричка густина (N_v) *NLp AK* мужјака пацова третираних неонатално 3. дана по рођењу а жртвованих 16. дана живота износи $3.7703 \times 10^4 (mm^{-3})$, за просечни дијаметар једра (D') $12.83 /\mu m/$.

Упоредјујући стереолошке резултате *NLp AK* контролних, нетретираних мужјака пацова жртвованих 16. дана живота са стереолошким резултатима *NLp* неонатално третираних мужјака пацова (третираних 3. дана живота), а жртвованих 16. дана живота, констатовано је статистички значајно ($p < 0.05$) смањење волуменске густине цитоплазме (V_c), а повећање волуменске густине једра неурона (V_{vj}), док је волуменска густина међућелијског простора (V_{vmp}), била без статистички значајних промена (графикон 12.). Вредности нумеричке густине (N_v) између контролних и третираних животиња, такође нису биле статистички значајно различите ($p < 0.05$).

4.2.2. ПОСТЕРИОРНО ЛАТЕРАЛНО ЈЕДРО

4.2.2.1. Мужјаци пацова (контроле и третирани)

Жртвовани 38. дана

- Контроле

Стереолошким испитивањима *NLp AK* мужјака пацова контрола жртвованих у старости од 38 дана, установили смо да вредност волуменске густине цитоплазме неурона (V_c) износи $0.0602 /mm^{\circ}$ или 6.02%, волуменске густине једра неурона (V_{vj}) $0.0869 /mm^{\circ}$ или 8.69%, а волуменске густине међућелијског простора (V_{vmp}) $0.8571 /mm^{\circ}$ или 85.71%. Нумеричка густина (N_v) *NLp AK* мужјака пацова контрола жртвованих 38. дана живота износи $2.9673 \times 10^4 (mm^{-3})$, за просечни дијаметар једра (D') $11.91 /\mu m/$.

- Третирани 3. дана по рођењу

Стереолошким испитивањима *NLp AK* мужјака пацова третираних неонатално 3. дана по рођењу, а жртвованих 38. дана живота, установили смо да вредност волуменске густине цитоплазме неурона (V_c) износи $0.0342 /mm^{\circ}$ или 3.42%, волуменске густине једра неурона (V_{vj}) $0.0957 /mm^{\circ}$ или 9.57%, а волуменске густине међућелијског простора (V_{vmp}) $0.8700 /mm^{\circ}$ или 87.00%. Нумеричка густина (N_v) *NLp AK* мужјака пацова третираних неонатално 3. дана по рођењу а жртвованих 38. дана живота износи $2.8825 \times 10^4 (mm^{-3})$, а просечни дијаметар једра (D') $12.98 /\mu m/$.

Упоредјујући стереолошке резултате *NLp AK* контролних, нетретираних мужјака пацова жртвованих 38. дана живота са стереолошким резултатима *NLp* неонатално третираних мужјака пацова (третираних 3. дана живота), жртвованих 38. дана живота, констатовано је статистички значајно ($p < 0.05$) смањење волуменске густине цитоплазме (V_c), док су вредности волуменске густине међућелијског простора (V_{vmp}) и волуменске густине једра неурона (V_{vj}) између испитиваних група биле без промене (графикон 13.). Вредности нумеричке густине (N_v) између контролних и третираних животиња, такође нису биле статистички значајно различите ($p < 0.05$).

4.2.2. ПОСТЕРИОРНО ЛАТЕРАЛНО ЈЕДРО

4.2.2.1. Мужјаци пацова (контроле и третирани)

Жртвовани 86. дана

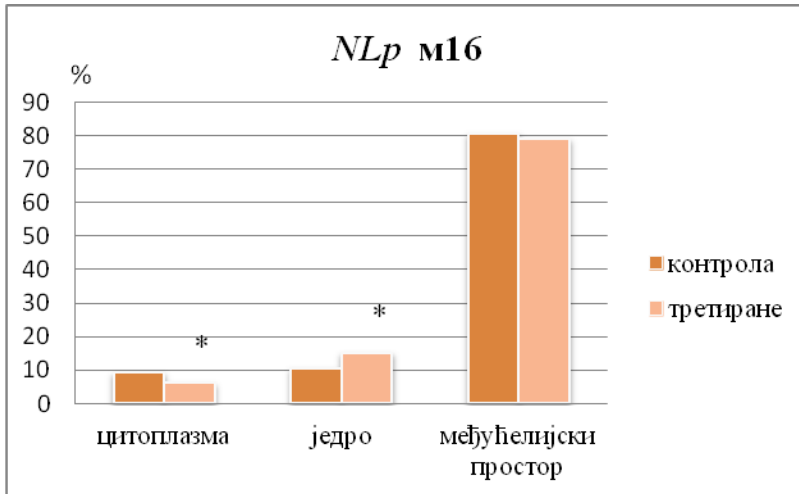
- Контроле

Стереолошким испитивањима *NLp AK* мужјака пацова контрола жртвованих у старости од 86 дана, установили смо да вредност волуменске густине цитоплазме неурона (V_c) износи $0.0300 /mm^{\circ}$ или 3.00%, волуменске густине једра неурона (V_{vj}) $0.1071 /mm^{\circ}$ или 10.71%, а волуменске густине међућелијског простора (V_{vmp}) $0.8628 /mm^{\circ}$ или 86.28%. Нумеричка густина (N_v) *NLp AK* мужјака пацова контрола жртвованих 86. дана живота износи $2.7463 \times 10^4 (mm^{-3})$, за просечни дијаметар једра (D') $12.42 /\mu m/$.

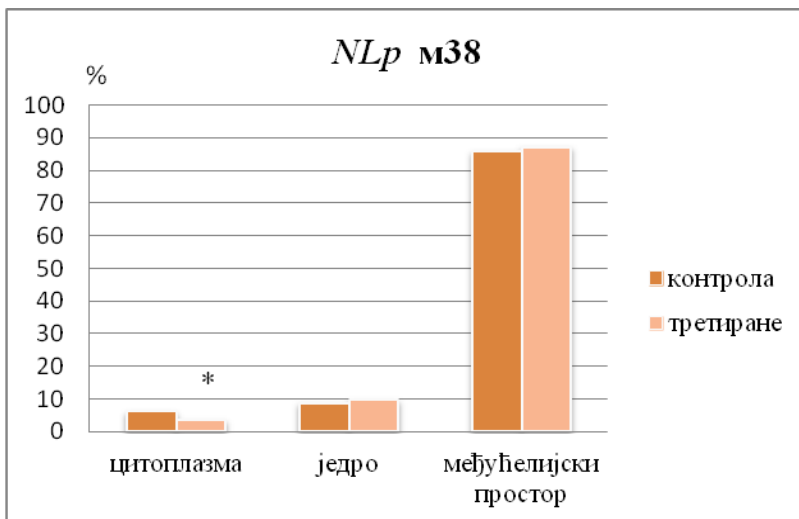
- Третирани 3. дана по рођењу

Стереолошким испитивањима *NLp AK* мужјака пацова третираних неонатално 3. дана по рођењу, а жртвованих 86. дана живота, установили смо да вредност волуменске густине цитоплазме неурона (V_c) износи $0.0357 /mm^{\circ}$ или 3.57%, волуменске густине једра неурона (V_{vj}) $0.1166 /mm^{\circ}$ или 11.66%, а волуменске густине међућелијског простора (V_{vmp}) $0.8476 /mm^{\circ}$ или 84.76%. Нумеричка густина (N_v) *NLp AK* мужјака пацова третираних неонатално 3. дана по рођењу а жртвованих 86. дана живота износи $2.8764 \times 10^4 (mm^{-3})$, за просечни дијаметар једра (D') $11.68 /\mu m/$.

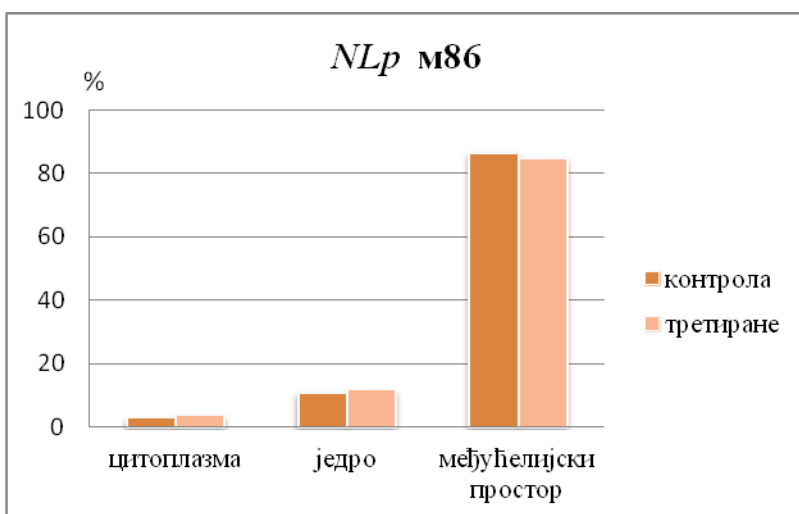
Упоредјујући стереолошке резултате *NLp AK* контролних, нетретираних мужјака пацова жртвованих 86. дана живота са стереолошким резултатима *NLp* неонатално третираних мужјака пацова (третираних 3. дана живота), а жртвованих 86. дана живота, констатовано је да су вредности волуменске густине цитоплазме (V_c), међућелијског простора (V_{vmp}) и волуменске густине једра неурона (V_{vj}), између испитиваних група, биле без статистички значајне промене (графикон 14.). Вредности нумеричке густине (N_v) између контролних и третираних животиња такође, нису биле статистички значајно различите ($p < 0.05$).



Графикон 12.
Волуменска густина цитоплазме (V_{vc}), једра (V_{vj}) и међућелијског простора (V_{tr}), NLp мужјака пацова (контрола и третираних), жртвованих 16. дана



Графикон 13.
Волуменска густина цитоплазме (V_{vc}), једра (V_{vj}) и међућелијског простора (V_{tr}), NLp мужјака пацова (контрола и третираних), жртвованих 38. дана



Графикон 14.
Волуменска густина цитоплазме (V_{vc}), једра (V_{vj}) и међућелијског простора (V_{tr}), NLp мужјака пацова (контрола и третираних), жртвованих 86. дана

4.2.2. ПОСТЕРИОРНО ЛАТЕРАЛНО ЈЕДРО

4.2.2.2. Женке пацова (контроле и третиране)

Жртвоване 16. дана

- Контроле

Стереолошким испитивањима *NLp AK* женки пацова контрола жртвованих у старости од 16 дана, установили смо да вредност волуменске густине цитоплазме неурона (V_c) износи $0.0700 /mm^{\circ}$ или 7.00%, волуменске густине једра неурона (V_{vj}) $0.1850 /mm^{\circ}$ или 18.50%, а волуменске густине међућелијског простора (V_{vmp}) $0.7440 /mm^{\circ}$ или 74.40%. (N_v) *NLp AK* женки пацова – контрола жртвованих 16. дана живота износи $3.0652 \times 10^4 (mm^{-3})$, за просечни дијаметар једра (D') $11.94 /\mu m/$.

- Третиране 3. дана по рођењу

Стереолошким испитивањима *NLp AK* женки пацова третираних неонатално 3. дана по рођењу, а жртвованих 16. дана живота, установили смо да вредност волуменске густине цитоплазме неурона (V_c) износи $0.0470 /mm^{\circ}$ или 4.70%, волуменске густине једра неурона (V_{vj}) $0.2640 /mm^{\circ}$ или 26.40%, а волуменске густине међућелијског простора (V_{vmp}) $0.6870 /mm^{\circ}$ или 68.70%. Нумеричка густина (N_v) *NLp AK* женки пацова третираних неонатално 3. дана по рођењу, а жртвованих 16. дана живота износи $3.6393 \times 10^4 (mm^{-3})$, за просечни дијаметар једра (D') $11.64 /\mu m/$.

Упоредјујући стереолошке резултате *NLp AK* контролних, нетретираних женки пацова жртвованих 16. дана живота са стереолошким резултатима *NLp* неонатално третираних женки пацова (третираних 3. дана живота) а жртвованих 16. дана живота, констатовано је статистички значајно ($p < 0.05$) смањење волуменске густине цитоплазме (V_c) и волуменске густине међућелијског простора (V_{vmp}), док је волуменска густина једара неурона (V_{vj}) била статистички значајно повећана (графикон 15.). Вредности нумеричке густине (N_v) између контролних и третираних животиња, нису биле статистички значајно различите ($p < 0.05$).

4.2.2. ПОСТЕРИОРНО ЛАТЕРАЛНО ЈЕДРО

4.2.2.2. Женке пацова (контроле и третиране)

Жртвоване 38. дана

- Контроле

Стереолошким испитивањима *NLp AK* женки пацова контрола жртвованих у старости од 38 дана, установили смо да вредност волуменске густине цитоплазме неурона (V_c) износи $0.0800 /mm^{\circ}$ или 8.00%, волуменске густине једра неурона (V_{vj}) $0.1260 /mm^{\circ}$ или 12.60%, а волуменске густине међућелијског простора (V_{vmp}) $0.7930 /mm^{\circ}$ или 79.30%. Нумеричка густина (N_v) *NLp AK* женки пацова контрола жртвованих 38. дана живота износи $3.0544 \times 10^4 (mm^{-3})$, за просечни дијаметар једра (D') $11.85 /\mu m/$.

- Третиране 3. дана по рођењу

Стереолошким испитивањима *NLp AK* женки пацова третираних неонатално 3. дана по рођењу, а жртвованих 38. дана живота, установили смо да вредност волуменске густине цитоплазме неурона (V_c) износи $0.0480 /mm^{\circ}$ или 4.80%, волуменске густине једра неурона (V_{vj}) $0.1360 /mm^{\circ}$ или 13.60%, а волуменске густине међућелијског простора (V_{vmp}) $0.8140 /mm^{\circ}$ или 81.40%. Нумеричка густина (N_v) *NLp AK* женки пацова третираних неонатално 3. дана по рођењу, а жртвованих 38. дана живота износи $2.9414 \times 10^4 (mm^{-3})$, за просечни дијаметар једра (D') $12.29 /\mu m/$.

Упоређујући стереолошке резултате *NLp AK* контролних, нетретираних женки пацова жртвованих 38. дана живота са стереолошким резултатима *NLp* неонатално третираних женки пацова (третираних 3. дана живота), жртвованих 38. дана живота, констатовано је статистички значајно ($p < 0.05$) смањење волуменске густине цитоплазме (V_c), док су вредности волуменске густине међућелијског простора (V_{vmp}) и волуменске густине једра неурона (V_{vj}), између испитиваних група, биле без промене (графикон 16.). Вредности нумеричке густине (N_v) између контролних и третираних животиња, такође нису биле статистички значајно различите ($p < 0.05$).

4.2.2. ПОСТЕРИОРНО ЛАТЕРАЛНО ЈЕДРО

4.2.2.2. Женке пацова (контроле и третиране)

Жртвоване 86. дана

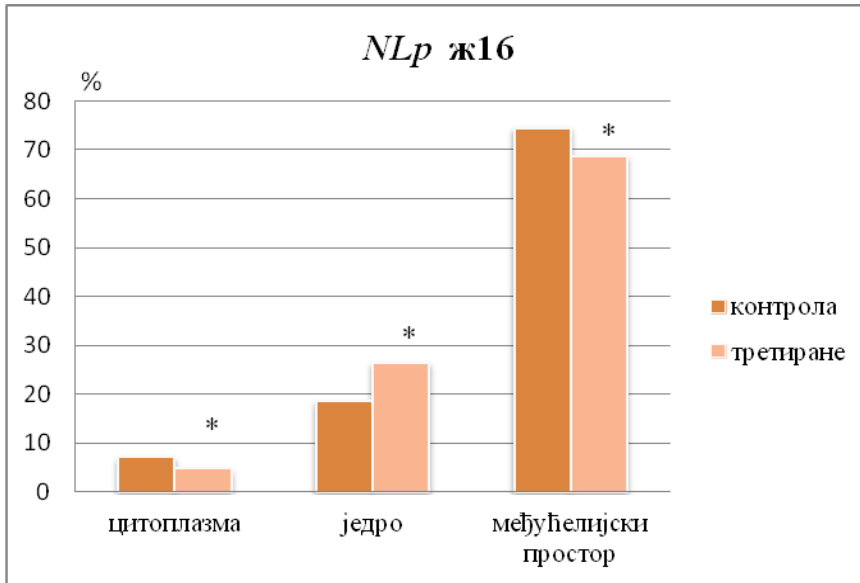
- Контроле

Стереолошким испитивањима *NLp AK* женки пацова контрола жртвованих у старости од 86 дана, установили смо да вредност волуменске густине цитоплазме неурона (V_c) износи $0.0315 /mm^{\circ}$ или 3.15%, волуменске густине једра неурона (V_{vj}) $0.0750 /mm^{\circ}$ или 7.50%, а волуменске густине међућелијског простора (V_{vmp}) $0.8934 /mm^{\circ}$ или 89.34%. Нумеричка густина (N_v) *NLp AK* женки пацова – контрола жртвованих 86. дана живота износи $2.3688 \times 10^4 (mm^{-3})$, за просечни дијаметар једра (D') $12.60 /\mu m/$.

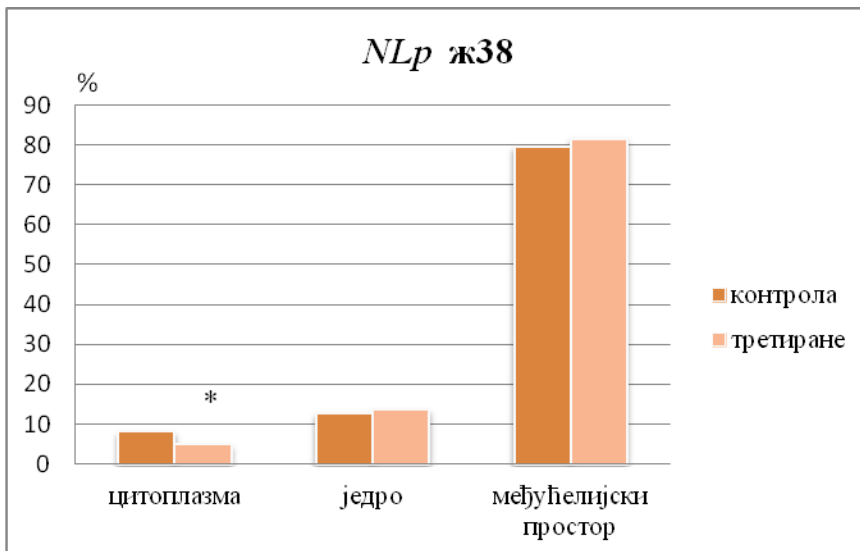
- Третиране 3. дана по рођењу

Стереолошким испитивањима *NLp AK* женки пацова третираних неонатално 3. дана по рођењу, а жртвованих 86. дана живота, установили смо да вредност волуменске густине цитоплазме неурона (V_c) износи $0.0470 /mm^{\circ}$ или 4.70%, волуменске густине једра неурона (V_{vj}) $0.0732 /mm^{\circ}$ или 7.32%, а волуменске густине међућелијског простора (V_{vmp}) $0.8797 /mm^{\circ}$ или 87.97%. Нумеричка густина (N_v) *NLp AK* женки пацова третираних неонатално 3. дана по рођењу, а жртвованих 86. дана живота износи $2.3792 \times 10^4 (mm^{-3})$, за просечни дијаметар једра (D') $11.82 /\mu m/$.

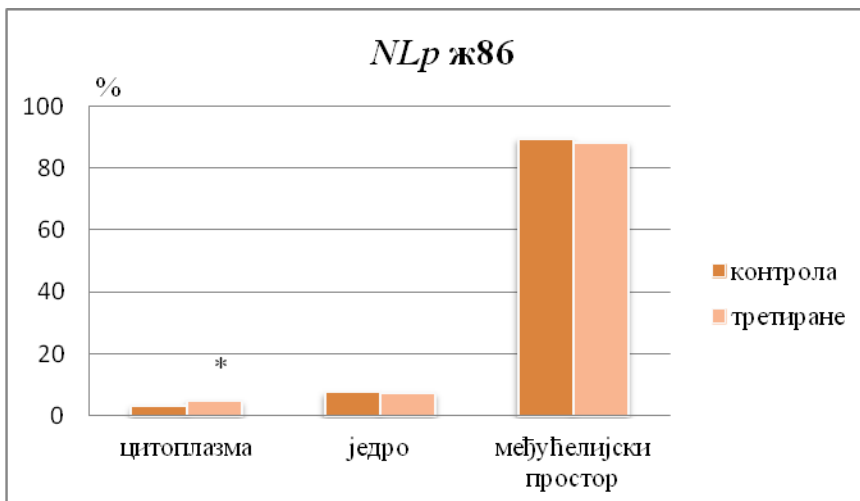
Упоредјујући стереолошке резултате *NLp AK* контролних, нетретираних женки пацова жртвованих 86. дана живота са стереолошким резултатима *NLp* неонатално третираних женки пацова (третираних 3. дана живота), жртвованих 86. дана живота, констатовано је статистички значајно ($p < 0.05$) повећање волуменске густине цитоплазме (V_c), док су вредности волуменске густине међућелијског простора (V_{vmp}) и волуменске густине једра неурона (V_{vj}), између испитиваних група, биле без промене (графикон 17.). Вредности нумеричке густине (N_v) између контролних и третираних животиња, такође нису биле статистички значајно различите ($p < 0.05$).



Графикон 15.
Волуменска густина цитоплазме (V_{vc}), једра (V_{vj}) и међућелијског простора (V_{mp}), *NLp* женки пацова (контрола и третираних), жртвованих 16. дана



Графикон 16.
Волуменска густина цитоплазме (V_{vc}), једра (V_{vj}) и међућелијског простора (V_{mp}), *NLp* женки пацова (контрола и третираних), жртвованих 38. дана



Графикон 17.
Волуменска густина цитоплазме (V_{vc}), једра (V_{vj}) и међућелијског простора (V_{mp}), *NLp* женки пацова (контрола и третираних), жртвованих 86. дана

4.2.2.3. Полни диморфизам *NLp*

Мужјаци – 16. дан – контроле : женке – 16. дан - контроле

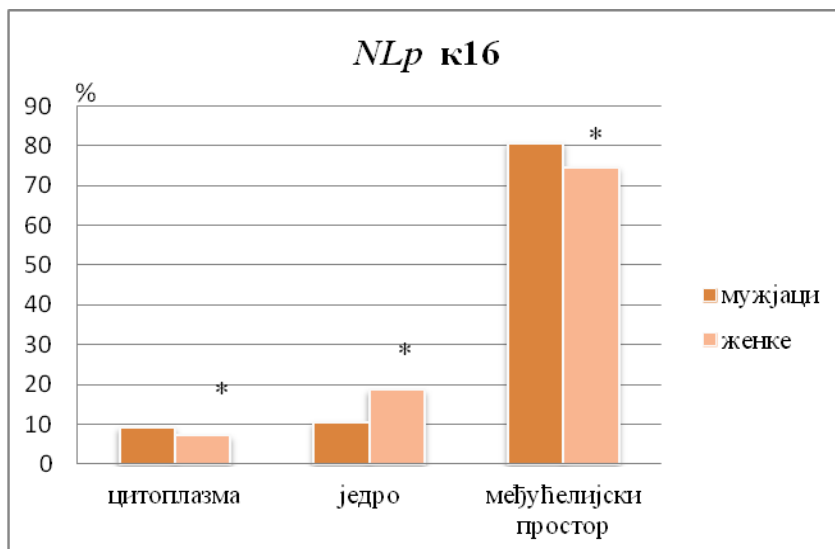
Упоредјујући стереолошке резултате *NLp AK* контролних, нетретираних мужјака пацова жртвованих 16. дана живота са стереолошким резултатима *NLp AK* контролних, нетретираних женки пацова жртвованих 16. дана живота, констатована је статистички значајна ($p < 0.05$) разлика код сва три параметра: у волуменској густини цитоплазме (V_c) (већа код мужјака), волуменској густини међућелијског простора (V_{vmp}) (већа код мужјака), а у волуменској густини једара неурона (V_{vj}), већа код женки (графикон 18.). Вредности нумеричкегустине (N_v) између мужјака и женки, жртвованих у овом периоду живота, такође нису биле статистички значајно различите ($p < 0.05$).

Мужјаци – 38 дан – контроле : женке – 38. дан - контроле

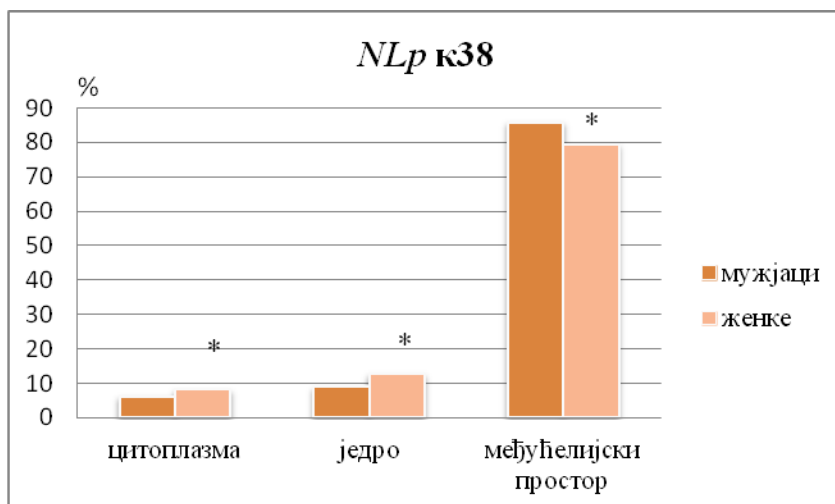
Упоредјујући стереолошке резултате *NLp AK* контролних, нетретираних мужјака пацова жртвованих 38. дана живота са стереолошким резултатима *NLp AK* контролних, нетретираних женки пацова жртвованих 38. дана живота, констатована је статистички значајна ($p < 0.05$) разлика код сва три параметра: у волуменској густини цитоплазме (V_c) (већа код женки), волуменској густини међућелијског простора (V_{vmp}) (већа код мужјака), а у волуменској густини једара неурона (V_{vj}), већа код женки (графикон 19.). Вредности нумеричкегустине (N_v) између мужјака и женки, жртвованих у овом периоду живота, такође нису биле статистички значајно различите ($p < 0.05$).

Мужјаци – 86. дан – контроле : женке – 86. дан - контроле

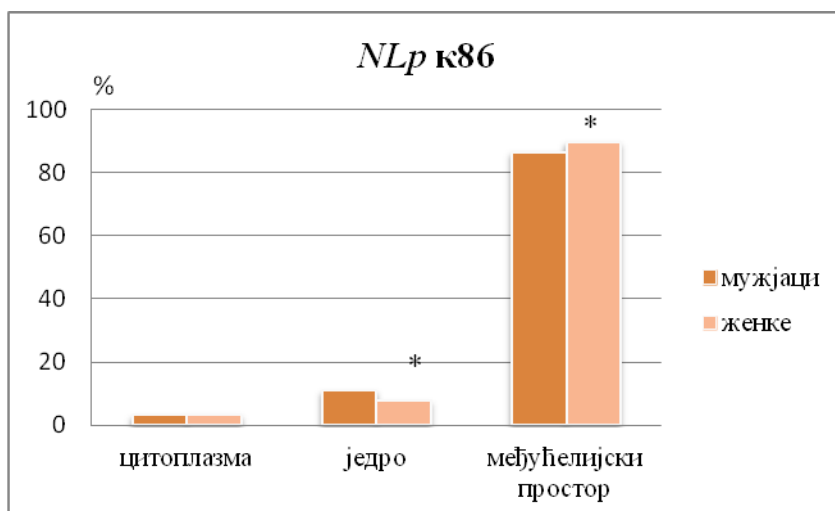
Упоредјујући стереолошке резултате *NLp AK* контролних, нетретираних мужјака пацова жртвованих 86. дана живота са стереолошким резултатима *NLp AK* контролних, нетретираних женки пацова жртвованих 86. дана живота, констатована је статистички значајна ($p < 0.05$) разлика само у волуменској густини једара неурона (V_{vj}) (већа је код мужјака), док у вредностима волуменске густине међућелијског простора (V_{vmp}) и волуменске густине цитоплазме (V_c) мужјака и женки пацова жртвованих у овој старости, није било статистички значајних разлика (графикон 20.). Вредности нумеричкегустине (N_v) између мужјака и женки, жртвованих у овом периоду живота, такође нису биле статистички значајно различите ($p < 0.05$).



Графикон 18.
Волуменска густина цитоплазме (V_{vc}), једра (V_{vj}), и међућелијског простора (V_{tp}), NLp мушјака и женки пацова жртвованих 16. дана



Графикон 19.
Волуменска густина цитоплазме (V_{vc}), једра (V_{vj}), и међућелијског простора (V_{tp}), NLp мушјака и женки пацова жртвованих 38. дана



Графикон 20.
Волуменска густина цитоплазме (V_{vc}), једра (V_{vj}), и међућелијског простора (V_{tp}), NLp мушјака и женки пацова жртвованих 86. дана

4.3. ПРИЛОГ РЕЗУЛТАТА

ПОГОЦИ НА ЦИТОПЛАЗМУ	Mean	Median	Std. Deviation	Minimum	Maximum
<i>NBL</i> мк16	4,3429	4,00	2,04282	1,00	8,00
<i>NBL</i> мт16	2,6667	3,00	1,34762	0,00	5,00
<i>NBL</i> мк38	3,1200	3,00	1,08119	1,00	6,00
<i>NBL</i> мт38	1,8400	1,50	1,26749	0,00	5,00
<i>NBL</i> мк86	2,0200	2,00	1,54510	0,00	7,00
<i>NBL</i> мт86	3,0400	3,00	1,32419	1,00	7,00
<i>NBL</i> мк16	3,6190	3,00	2,13251	0,00	9,00
<i>NBL</i> мт16	1,6087	2,00	1,52968	0,00	6,00
<i>NBL</i> жк38	3,9500	4,00	1,35627	2,00	6,00
<i>NBL</i> жт38	1,8636	1,00	1,52114	0,00	4,00
<i>NBL</i> жк86	1,9000	2,00	1,03280	0,00	4,00
<i>NBL</i> жт86	2,4500	2,00	1,29990	0,00	6,00
<i>NLp</i> мк16	3,8485	4,00	1,50252	2,00	8,00
<i>NLp</i> мт16	2,4333	2,00	1,75545	0,00	6,00
<i>NLp</i> мк38	2,5306	2,00	1,70907	0,00	6,00
<i>NLp</i> мт38	1,4400	1,00	0,95105	0,00	3,00
<i>NLp</i> мк86	1,2600	1,00	0,82833	0,00	3,00
<i>NLp</i> мт86	1,5000	1,50	1,03510	0,00	4,00
<i>NLp</i> жк16	2,9545	3,00	1,25270	1,00	6,00
<i>NLp</i> жт16	2,000	1,00	1,84842	0,00	6,00
<i>NLp</i> жк38	3,4286	3,00	1,57359	1,00	6,00
<i>NLp</i> жт38	2,0435	2,00	1,63702	0,00	6,00
<i>NLp</i> жк86	1,3415	1,00	0,76190	0,00	3,00
<i>NLp</i> жт86	1,9750	2,00	1,16548	0,00	5,00

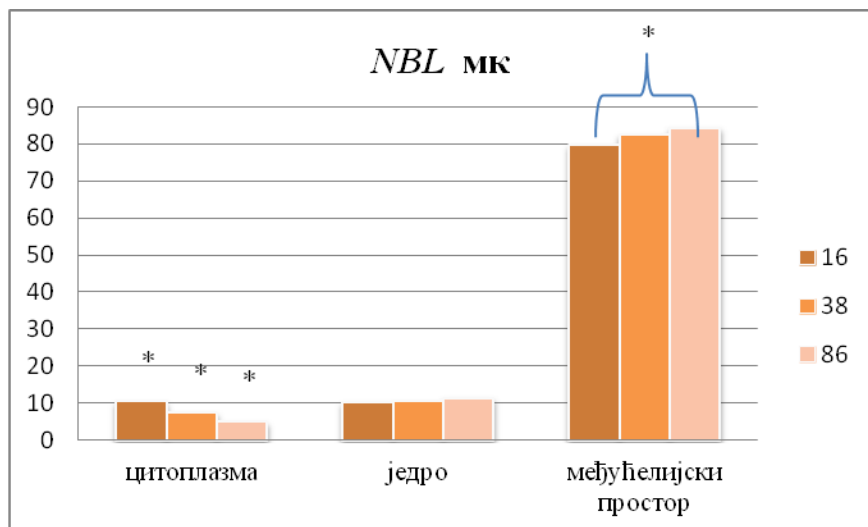
Табела 3. Вредности одговарајућих статистичких параметара према броју погодака на цитоплазму за базолатерално (*NBL*) и постериорно латерално једро (*NLp*) код контролних и третираних мужјака и женки пацова (за све периоде жртвовања: 16, 38 и 86. дан); мк- мужјаци контроле; мт- третирани мужјаци; жк- женке контроле; жт- третиране женке

ПОГОЦИ НА ЈЕДРО	Mean	Median	Std. Deviation	Minimum	Maximum
<i>NBL</i> мк16	4,3833	5,00	1,85117	1,00	9,00
<i>NBL</i> мт16	7,8333	8,00	2,58527	2,00	13,00
<i>NBL</i> мк38	4,3400	4,00	2,21875	1,00	10,00
<i>NBL</i> мт38	4,3200	4,00	1,93190	1,00	9,00
<i>NBL</i> мк86	4,7000	5,00	1,66905	2,00	8,00
<i>NBL</i> мт86	5,6400	6,00	1,69946	3,00	9,00
<i>NBL</i> мк16	8,1429	8,00	2,45531	5,00	12,00
<i>NBL</i> мт16	9,9565	9,00	3,11124	6,00	15,00
<i>NBL</i> жк38	4,5000	4,00	1,53897	2,00	7,00
<i>NBL</i> жт38	5,7727	6,00	2,56221	1,00	12,00
<i>NBL</i> жк86	3,1500	3,00	1,95527	0,00	9,00
<i>NBL</i> жт86	3,8000	4,00	1,74238	1,00	8,00
<i>NLp</i> мк16	4,3636	4,00	1,67366	1,00	8,00
<i>NLp</i> мт16	6,3333	6,00	2,30940	2,00	13,00
<i>NLp</i> мк38	3,4694	3,00	1,38597	1,00	7,00
<i>NLp</i> мт38	4,0200	4,00	1,96386	1,00	8,00
<i>NLp</i> мк86	4,5000	4,00	1,31320	2,00	7,00
<i>NLp</i> мт86	4,9000	5,00	1,88712	2,00	10,00
<i>NLp</i> жк16	7,7727	8,00	2,59912	2,00	11,00
<i>NLp</i> жт16	11,1200	12,00	2,08806	7,00	15,00
<i>NLp</i> жк38	5,3214	5,00	1,88667	1,00	8,00
<i>NLp</i> жт38	5,7391	6,00	2,04978	2,00	10,00
<i>NLp</i> жк86	3,1951	3,00	1,53655	1,00	6,00
<i>NLp</i> жт86	3,0750	3,00	1,45686	1,00	7,00

Табела 4. Вредности одговарајућих статистичких параметара према броју погодака на једро ћелија за базолатерално (*NBL*) и постериорно латерално једро (*NLp*) код контролних и третираних мужјака и женки пацова (за све периоде жртвовања: 16, 38 и 86. дан); мк- мужјаци контроле; мт- третирани мужјаци; жк- женке контроле; жт- третиране женке

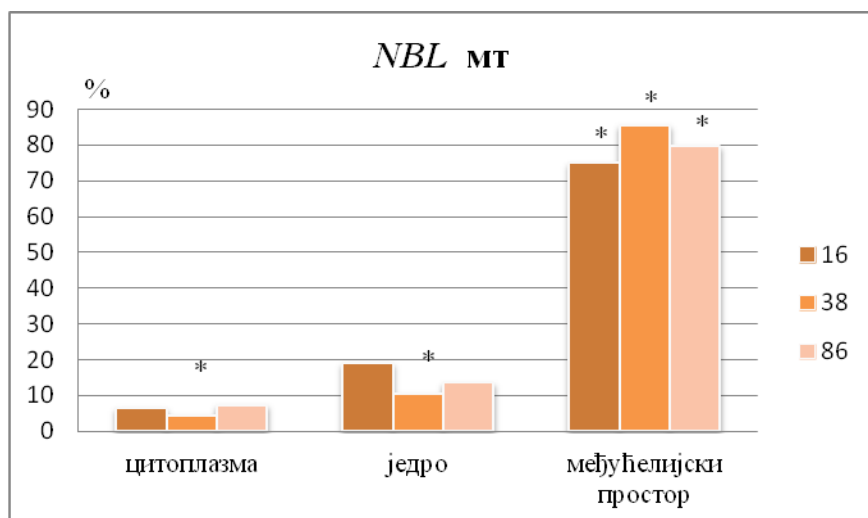
ПОГОЦИ НА МЕЂУЊЕЛИЈСКИ ПРОСТОР	Mean	Median	Std. Deviation	Minimum	Maximum
<i>NBL</i> мк16	33,3667	33,00	2,86396	29,00	40,00
<i>NBL</i> мт16	31,5833	31,00	3,34609	25,00	40,00
<i>NBL</i> мк38	34,5600	34,00	2,69663	28,00	39,00
<i>NBL</i> мт38	35,8200	36,00	2,49645	29,00	40,00
<i>NBL</i> мк86	35,3200	35,00	2,13274	30,00	39,00
<i>NBL</i> мт86	33,3800	33,00	2,14657	27,00	38,00
<i>NBL</i> мк16	30,2381	29,00	3,47714	24,00	36,00
<i>NBL</i> мт16	30,4348	31,00	3,83555	26,00	36,00
<i>NBL</i> жк38	33,5500	33,50	2,16370	29,00	38,00
<i>NBL</i> жт38	34,3636	35,00	3,17048	26,00	40,00
<i>NBL</i> жк86	36,9500	37,00	2,44897	30,00	41,00
<i>NBL</i> жт86	35,7500	36,00	2,45733	30,00	40,00
<i>NLp</i> мк16	33,8182	34,00	2,37769	28,00	39,00
<i>NLp</i> мт16	33,2000	33,50	3,03315	26,00	38,00
<i>NLp</i> мк38	36,0000	37,00	2,65361	29,00	40,00
<i>NLp</i> мт38	36,5400	36,50	2,26968	33,00	40,00
<i>NLp</i> мк86	36,2400	36,00	1,47855	33,00	39,00
<i>NLp</i> мт86	35,6000	36,00	2,17594	28,00	39,00
<i>NLp</i> жк16	31,2727	31,00	2,58534	27,00	36,00
<i>NLp</i> жт16	28,8800	29,00	2,27889	26,00	33,00
<i>NLp</i> жк38	33,2500	34,00	3,20445	28,00	39,00
<i>NLp</i> жт38	34,2174	35,00	2,48553	29,00	39,00
<i>NLp</i> жк86	37,4634	38,00	1,91177	33,00	40,00
<i>NLp</i> жт86	36,8750	38,00	2,07781	32,00	39,00

Табела 5. Вредности одговарајућих статистичких параметара према броју погодака на међућелијски простор за базолатерално (*NBL*) и постериорно латерално једро (*NLp*) код контролних и третираних мужјака и женки пацова (за све периоде жртвовања: 16, 38 и 86. дан); мк- мужјаци контроле; мт- третирани мужјаци; жк- женке контроле; жт- третиране женке



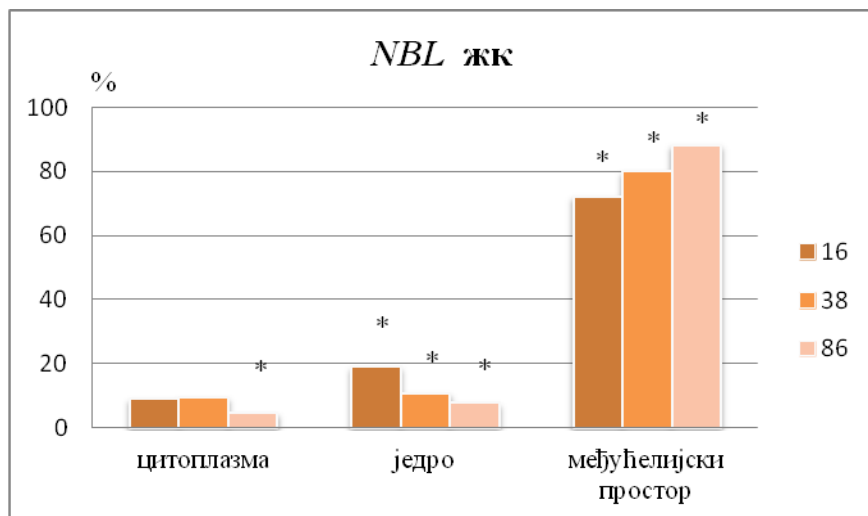
Графикон 21.

Волуменска густина цитоплазме (V_{vc}), једра (V_{vj}), и међућелијског простора (V_{mp}), *NBL* мужјака пацова (контрола) жртвованих 16, 38. и 86. дана живота



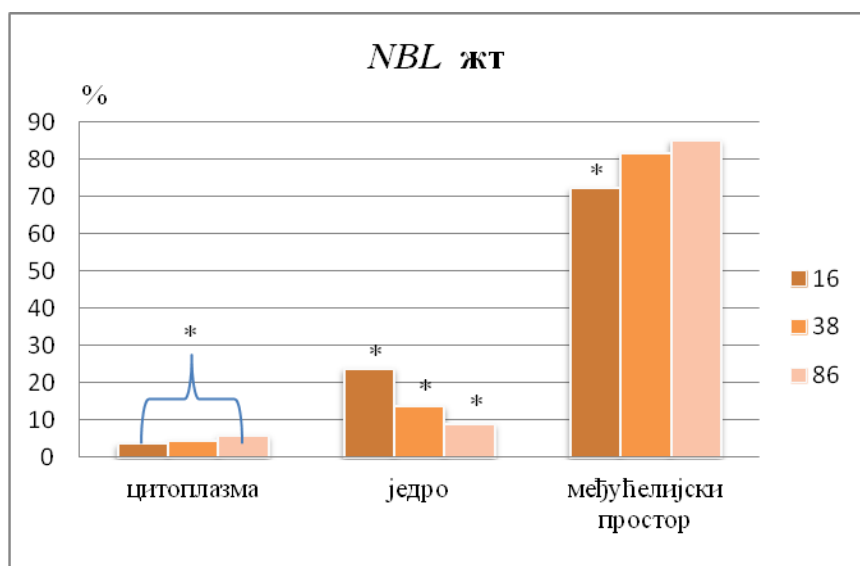
Графикон 22.

Волуменска густина цитоплазме (V_{vc}), једра (V_{vj}), и међућелијског простора (V_{mp}), *NBL* мужјака пацова (третираних 3. дана естрадиолом), а жртвованих 16, 38. и 86. дана живота



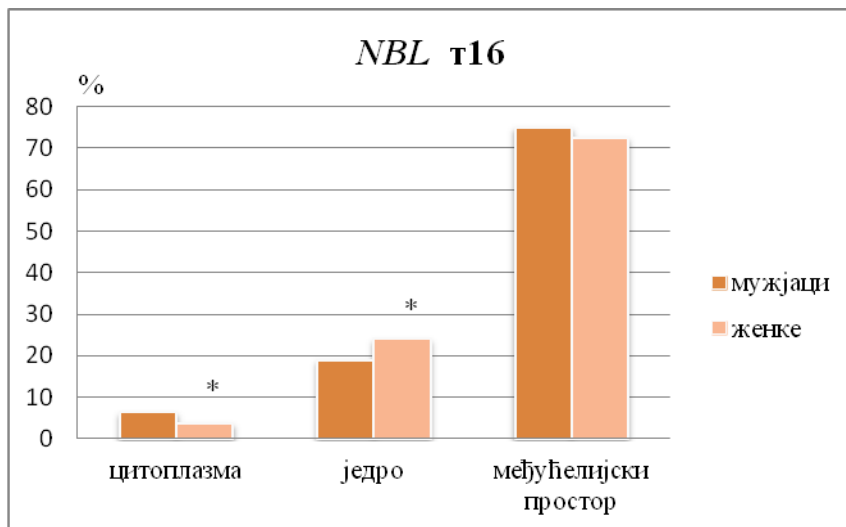
Графикон 23.

Волуменска густина цитоплазме (V_{vc}), једра (V_{vj}), и међућелијског простора (V_{tr}), *NBL* женки пацова (контрола) жртвованих 16, 38. и 86.



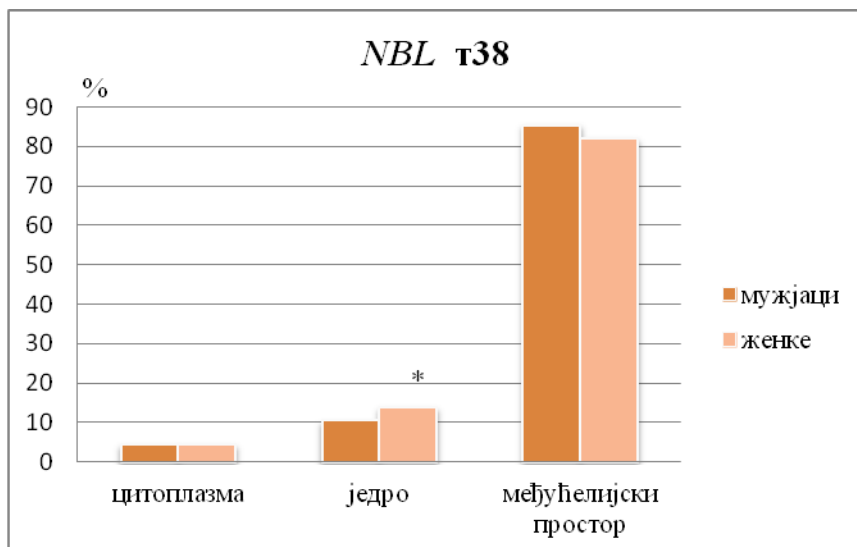
Графикон 24.

Волуменска густина цитоплазме (V_{vc}), једра (V_{vj}), и међућелијског простора (V_{tr}), *NBL* женки пацова (третираних 3. дана естрадиолом), а жртвованих 16, 38. и 86. дана живота



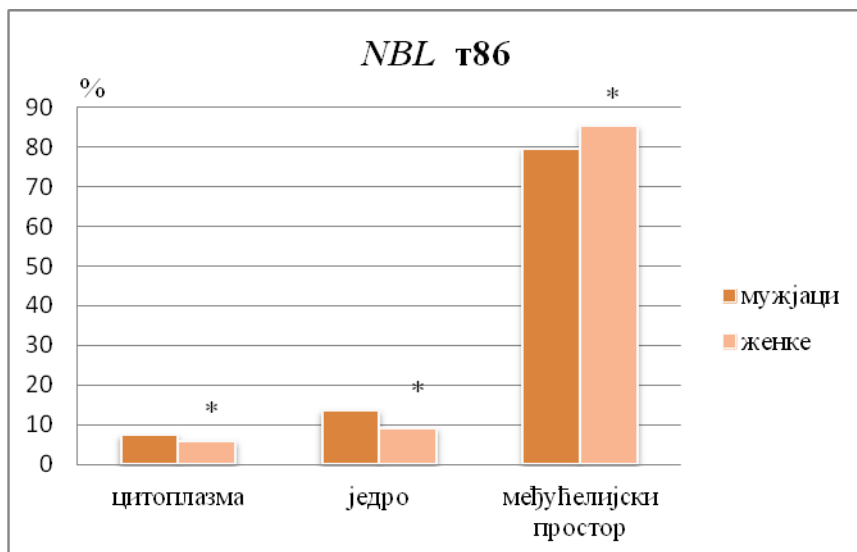
Графикон 25.

Волуменска густина цитоплазме (V_{vc}), једра (V_{vj}), и међућелијског простора (V_{mp}), NBL мушјака и женки пацова (третираних 3. дана естрадиолом), а жртвованих 16. дана живота



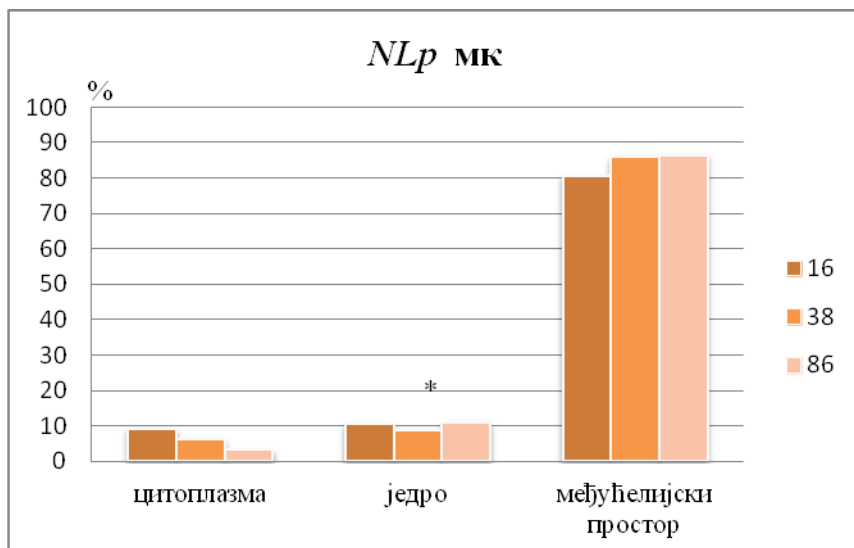
Графикон 26.

Волуменска густина цитоплазме (V_{vc}), једра (V_{vj}), и међућелијског простора (V_{mp}), NBL мушјака и женки пацова (третираних 3. дана естрадиолом), а жртвованих 38. дана живота



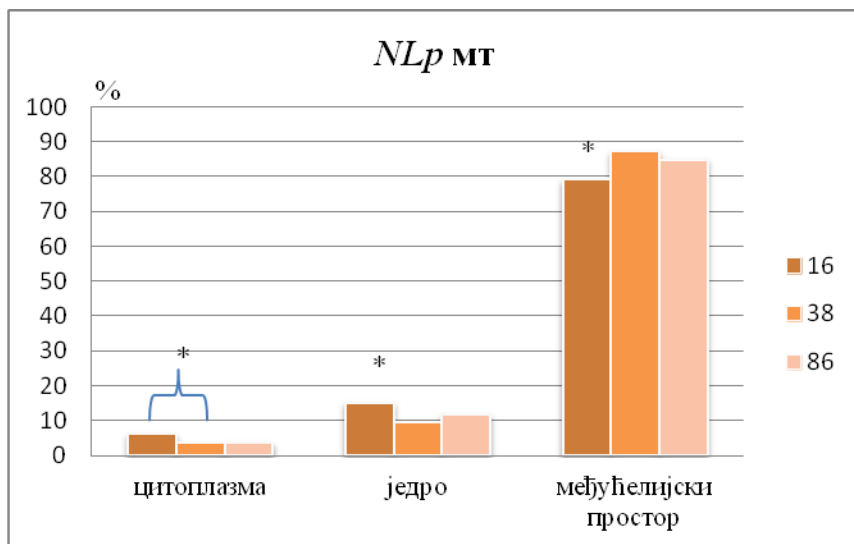
Графикон 27.

Волуменска густина цитоплазме (V_{vc}), једра (V_{vj}), и међућелијског простора (V_{mp}), NBL мушјака и женки пацова (третираних 3. дана естрадиолом), а жртвованих 86. дана



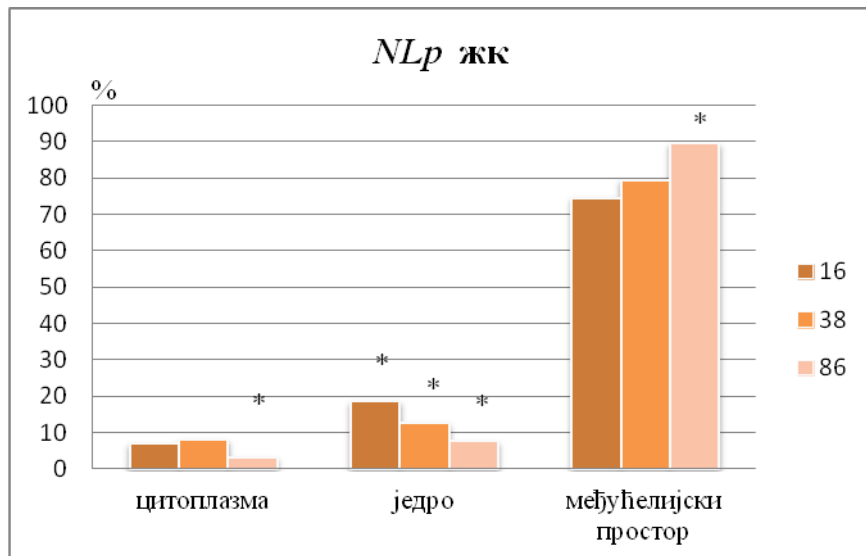
Графикон 28.

Волуменска густина цитоплазме (V_{vc}), једра (V_{vj}), и међућелијског простора (V_{mp}), *NLp* мужјака пацова (контрола) жртвованих 16, 38. и 86. дана живота



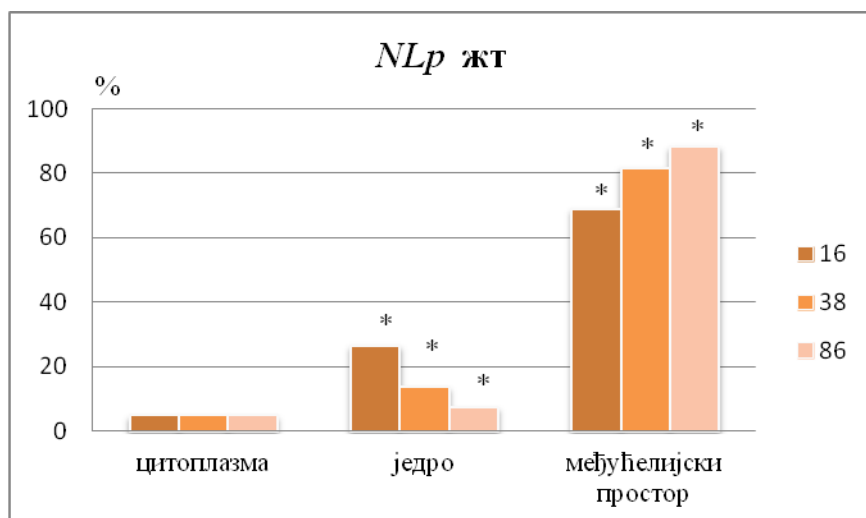
Графикон 29.

Волуменска густина цитоплазме (V_{vc}), једра (V_{vj}), и међућелијског простора (V_{mp}), *NLp* мужјака пацова (третираних 3. дана естрадиолом), а жртвованих 16, 38. и 86. дана живота



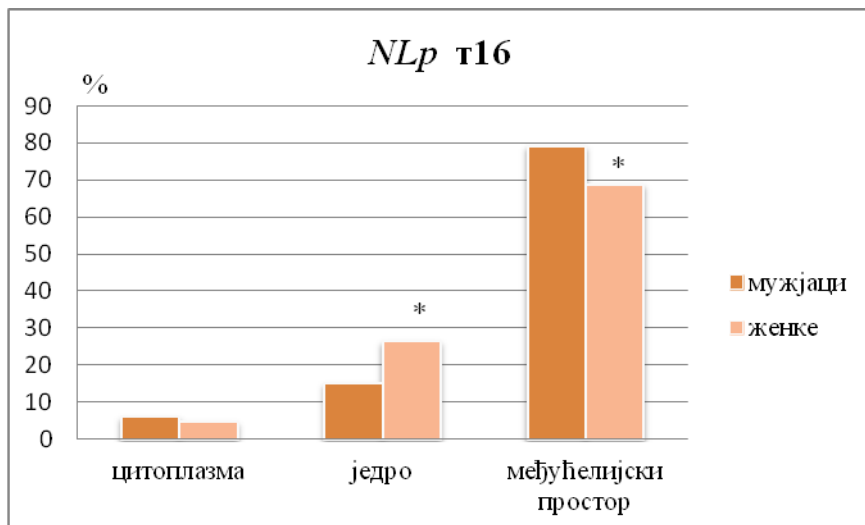
Графикон 30.

Волуменска густина цитоплазме (V_{vc}), једра (V_{vj}), и међућелијског простора (V_{mp}), *NLp* женки пацова (контрола) жртвованих 16, 38. и 86. дана живота



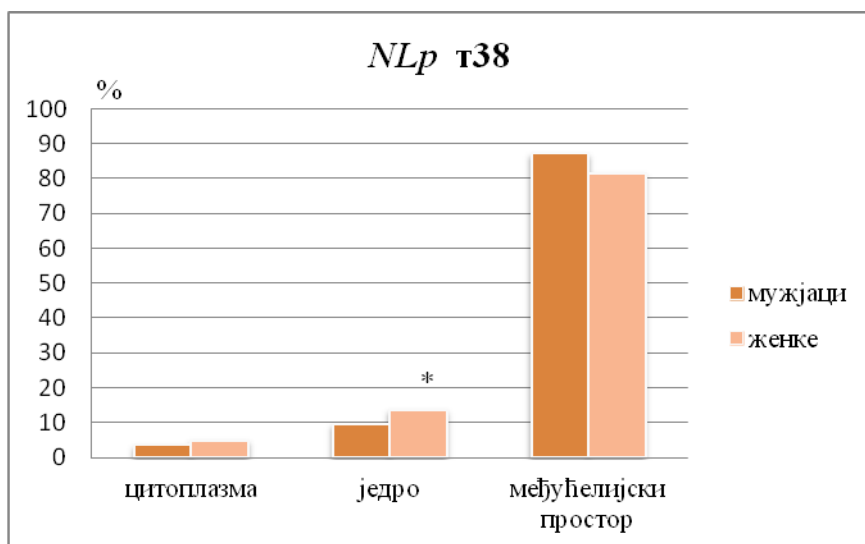
Графикон 31.

Волуменска густина цитоплазме (V_{vc}), једра (V_{vj}), и међућелијског простора (V_{mp}), *NLp* женки пацова (третираних 3. дана естрадиолом), а жртвованих 16, 38. и 86. дана живота



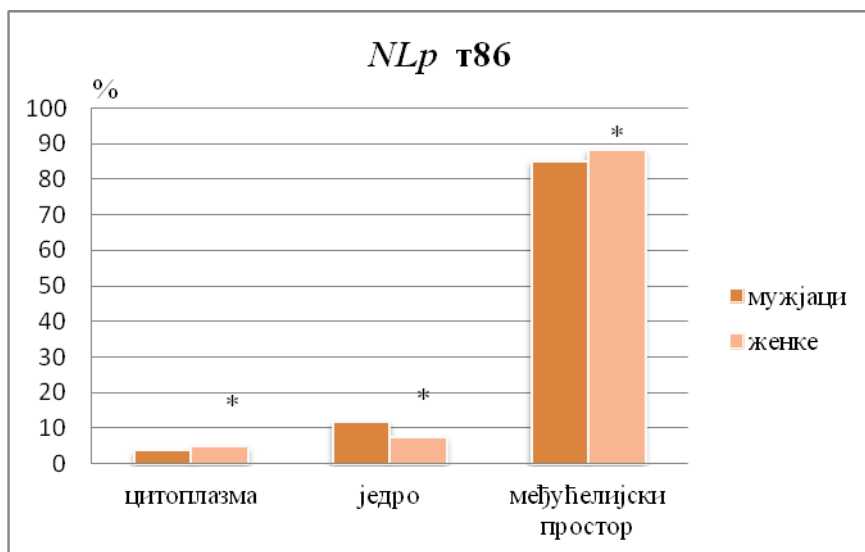
Графикон 32.

Волуменска густина цитоплазме (V_{vc}), једра (V_{vj}), и међућелијског простора (V_{mp}), NLp мушјака и женки пацова (третираних 3. дана естрадиолом), а жртвованих 16. дана живота



Графикон 33.

Волуменска густина цитоплазме (V_{vc}), једра (V_{vj}), и међућелијског простора (V_{mp}), NLp мушјака и женки пацова (третираних 3. дана естрадиолом), а жртвованих 38. дана



Графикон 34.

Волуменска густина цитоплазме (V_{vc}), једра (V_{vj}), и међућелијског простора (V_{mp}), NLp мушјака и женки пацова (третираних 3. дана естрадиолом), а жртвованих 86. дана

5. ДИСКУСИЈА

Амигдала или *corpus amygdaloideum* (од грчке речи αμυγδαλή, *amygdalē*, бадем) у анатомији је назив за сложену неуронску структуру положену у врху темпоралног режња. Због изузетно великог броја нуклеуса и компликоване структурне грађе и неуронских веза, назива се и амигдалоидни комплекс (*АК*). У сисара, АК представља колекцију неурона бадемастог облика, која лежи у ростралном и медиодорзалном делу парахипокампадног гируса темпоралног режња и подељена је у преко 20 субнуклеуса који су са бројним интерједарним конекцијама [9,31,93,170], а у оквиру две [176] односно три групе основних једара [169,9].

Иако је положај *АК* јасно дефинисан, до данас у литератури још увек није постигнут јединствен став по питању његове класификације, подела и номенклатуре једара. Класификације једара *АК* старијег и новијег датума, према ауторима, показују бројне противуречности и трају све до данашњих дана [5,19,25,28,9,29,30,31,32].

Као и већина научника која се данас бави њеним истраживањима, ми смо у нашем истраживању користили и користимо два термина: амигдала или амигдалоидни комплекс (*АК*), као и основну поделу *Johnson*-а према филогенези на базолатерани и кортикомедијални део. Такође смо прихватили и класификацију *Krettek* и *Price*-а [19] без икаквих модификација [5,9] у којој се поред ове две основне групе једара описује и група мањих неуронских структура, које су у блиској вези са *АК* (*massa intercalata*, интраамигдалоидни део *nucleus interstitialis strie terminalis*) не искључујући могућност да њихови односи са другим деловима нервног система припадају и јесу функционални део тзв. “продужене амигдале” [116].

Морфологија и топографија базолатералног дела *АК* комбинацијом хистолошких и хистохемијских метода проучавана је од стране многих аутора [25,61,1,62,31,69,116,300]. Слично нашим резултатима, уочена су оба субрегиона базолатералног једра, како оно мења своју конфигурацију у рострокаудалном смеру тако да се у оквиру њега могу разликовати: антериорни и постериорни део.

Карактеристика овог једра је да се у њему налазе највећи и најинтензивније обојени неурони у оквиру *AK* [25,1,68,69], врло слични пирамидалним неуронима кортекса [68,73], што се потврђује и на нашим хистолошким препаратима: неурони *NBL* су крупни и лако се разликују од неурона других нуклеуса који га блиско окружују: базомедијалног, латералног, кортикалног, централног нуклеуса и интеркалатних маса. Унутар базолатералног једра, запажено је, на основу облика структура које формирају његови густо груписани неурони: антериорни део и постериорни део неправилније, издужене форме [31,69,300]. Иако су неурони базолатералног једра најкрупнија неуронска формација *AK*, у самом базолатералном једру, запазили смо разлику у величини и интензитету обојености, као и разлику у бројности неурона у антериорним и постериорним деловима. У његовом антериорном делу, код пацова оба пола, између неурона нешто мањег дијаметра, уочавамо крупне неуроне, у нешто мањем броју, уколико се упореди са неуронима постериорног дела. У антериорном делу, крупни неурони базолатералног једра (магноцелуларни део), положени су медијално од капсуле екстерне и одмах каудално од интерстицијалног једра антериорне комисуре чинећи медијалну ивицу базолатералног нуклеуса, док каудалније, неурони антериорног дела замењују ситнији неурони постериорног (парвицелуларног) дела, који се пружају пострано, чинећи дужином, његову латералну ивицу [62,31,69,300]. Новија имунохистохемијска испитивања у последњој деценији указују да крупни, пирамидални неурони јесу глутаматергички принципални неурони базолатералног једра и да чине око 80% укупне ћелијске популације, док остатак неурона припада *GABA*- ергичким интернеуронима [58,239,81].

За разлику од претходног једра, *nucleus lateralis (NL)* заузима најдорзалнији део *AK*. Слично налазима [25,61,62,69], запазили смо да латерално једро лежи вентрално уз путамен, латерално се граничи са капсулом екстерном (*CE*), медијално са уздужним асоцијативним снопом, а вентрално додирује границе базолатералног једра. На нашим хистолошким препаратима мозга пацова у различитим старостима (16, 38. и 68. дана живота), латерални нуклеус јесте добро изражена неуронска структура средње великих ћелија које су положене између *CE* латерално и влакана уздужног асоцијативног снопа, медијално. Као и код базолатералног једра уочили смо субрегионе овог нуклеуса. У предњим, антериорним деловима овог једра, који су дорзолатерално постављени, присутне

су мање, збијеније ћелије, док је венстромедијални део латералног нуклеуса састављен од нешто крупнијих, паралелно постављених ћелија. Овај субрегион у целини смењује дорзолатерални део латералног нуклеуса постериорно и уједно формира каудални пол АК. У овом постериорном делу латералног једра (*NLp*), најближе му је базолатерално једро вентрално, од кога га дели група нервних влакана која се медијално пружа до *CE*.

Испитивања неурона базолатералног и латералног једра АК *Golgi* методом и модификованим *Golgi* техникама у различитих животињских врста (паса, мачака и пацова) уочена су два односно три неуронска типа [61,35,31,82] са неколико субтипова на основу облика тела неурона. Неурони латералног постериорног једра углавном су пирамидалног облика. Ћелије имају три до пет изданака дендрита, који утичу на величину тела ћелије у мањем или већем степену, тако да се тело ћелија појављује у триангуларном облику. Примарни дендрити средње величине се гранају у близини ћелијског тела у две секундарне гране једнаког дијаметра и оне се даље гранају. Обично су дендрити бројни. Наши резултати испитивања неурона базолатералне амигдале импрегнираних *Golgi* методом, показују сличност са резултатима претходних аутора. По облику и величини тела неурона и дендритске морфологије, најчешће импрегнирани тип су крупни биполарни и мултиполарни пирамидални, неправилно пирамидални, звездасти и крушколики неурони. На површини ових неурона забележене су спине, имају један до два добро развијена апикална дендрита, више тањих базалних и постраних дендрита, док се врло танки аксон запажа у пределу основе тела неурона. Овај најдоминантнији тип неурона, уочен је у оба испитивана једра базолатералног дела АК. Поред овог, унутар оба испитивана једра базолатералног дела АК, видљив је и други тип неурона, знатно мање површине тела неурона, без спина, са сомом овалног или вретенастог облика. Од тела ових неурона полазе два или више примарних дендрита најчешће биполарно постављених. Заступљени су у мањем броју, а запажају се између претходно описаних основних крупних пирамидалних, крушколиких и неправилно пирамидалних неурона првог типа базолатералне ћелијске групе АК.

Бројне моздане структуре показују разлике одређених морфолошких параметара у мозгу птица [184,185] и сисара [187,188,189,190,191, 192,193,241,183] у вези са полом. Присуство полног диморфизма у мозгу сисара тако је запажено у

морфолошким елементима и њиховим карактеристикама као што су: волумен нуклеуса [197,198,199]; број неурона [200,62,201,202]; организација једрове мембране [214]; синаптичка формација [207,208]; дистрибуција серотонергичних и вазопресинских влакана [215,216]. У оквиру нуклеуса кортикомедијалне и базолатералне групе АК, такође је забележена појава полног диморфизма: у волумену нуклеуса [203,204,205,206]; синаптичкој организацији [207,208,209]; дистрибуцији неуропептидних ћелија и влакана [210,211,212], густини дендритских спина [213,237]. Полазећи од претпоставке постојања структурног полног диморфизма у нуклеусима АК, као и од чињенице да су у претходно наведеним радовима најчешће коришћене методе испитивања биле морфометријске, ми смо у овом раду упоредили морфометријске резултате наших стереолошких испитивања: волуменске густоће цитоплазме неурона, једра неурона, међућелијског простора, као и нумеричке густине неурона испитиваних нуклеуса (базолатералног и постериорног латералног нуклеуса) нетретираних контролних мужјака и женки пацова (у различитим периодима старости (“зрелости”) мозга односно, који су жртвовани 16, 38. и 86. дана живота. У оквиру базолатералног једра, на основу вредности испитиваних стереолошких параметара и статистички значајних разлика ($p < 0.05$) између нетретираних пацова (контрола), оба пола, резултати су указали на постојање структурног полног диморфизма у свим испитиваним старостима. Тако је, код пацова жртвованих 16. дана живота, волуменска густина једара неурона била статистички значајно већа у женки, док је волуменска густина међућелијског простора била статистички значајно већа у мужјака пацова (табела 3,4,5. и графикони 9,11.) за разлику од одраслих јединки пацова, жртвованих 86. дана живота код којих је волуменска густина једара неурона била статистички значајно већа у мужјака, а волуменска густина међућелијског простора, већа у женки пацова. Волуменска густина цитоплазме била је без статистички значајне промене код пацова 16. и 86. дана старости, за разлику од пацова жртвованих у јувенилном периоду (38. дана живота), код којих је управо волуменска густина цитоплазме била статистички значајно повећана код женки у односу на мужјаке жртвоване у истом периоду. У латералном постериорном једру, такође, резултати су показали да је било статистички значајних разлика вредности испитиваних стереолошких параметара између нетретираних пацова (контрола) оба пола, у свим испитиваним старостима (графикони 18,19,20.). Код пацова жртвованих 16. и 38. дана дана живота,

волуменска густина једара неурона била је статистички значајно већа у женки, док је волуменска густина међућелијског простора била статистички значајно већа у мужјака пацова (табела 3,4,5 и графикон 18,19.). Волуменска густина цитоплазме била је без статистички значајне промене код животиња жртвованих 86. дана, за разлику од пацова жртвованих 16. дана живота, код којих је (супротно резултатима базолатералног једра за овај период живота), волуменска густина цитоплазме била статистички значајно повећана код мужјака у односу на женке жртвоване у истом периоду. За разлику од вредности волуменске густине, нумеричка густина базолатералног једра није била значајно различита код мужјака и женки пацова. Слично нашим резултатима, неколико ранијих [97,235,238] и студија новијег датума [237,193] указују да једра базолатералне неуронске групе представљају неуронску структуру са јасно израженим полним диморфизмом. Кариометријским испитивањем неколико субрегиона базолатералне структуре АК одраслих мужјака и женки пацова, описане су зоне полног диморфизма које су преобладајуће смештене у постериорном делу АК, базолатералном и ендопириформном нуклеусу [235]. Базолатерално једро развија диморфизам током пубертата (преко рецептора за полне стероиде), иако је то испољавање мањег интензитета у поређењу са осталим нуклеусима и субнуклеусима АК [237,193]. Полни диморфизам нуклеуса АК није детерминисан генетски рођењем, већ је и даље, после рођења, јако осетљив на присуство и организационо деловање полних стероида [208]. Стереолошки резултати Лозанче [49] такође говоре о полном диморфизму једара АК, али пре свега, једрима која су у вези са вомероназалним олфакторним системом: постериорним регионом медијалног нуклеуса и латералном субрегиону централног амигдалоидног једра. Испитивани морфометријски параметри базолатералног једра (у антериорним и у постериорним деловима) одраслих, полно зрелих мужјака и женки пацова, нису показивали статистички значајна одступања у вези са разликом у полу, слично напшим резултатима нумеричке густине.

Поред запаженог структурног диморфизма наши хистолошки и стереолошки резултати код естрогеном неонатално третираних мужјака и женки пацова, показали су и значајни диморфизам промена у оквиру испитиваних нуклеуса. Код базолатералног једра, сем вредности волуменске густине међућелијског простора, код 16. и 30. дана жртвованих животиња и волуменске густине

цитоплазме код 38. дана жртвованих животиња, сви остали стереолошки параметри, били су статистички значајно различити међу половима. Код постериорног латералног једра такође, сем волуменске густине цитоплазме 16. и 30. дана жртвованих животиња и волуменске густине међућелијског простора код 38. дана жртвованих, све остале вредности испитиваних стереолошких параметара, биле су значајно различите у односу на пол животиња (графикони 25,26,27,32,33,34.).

Сличне резултате полно диморфних промена после деловања полних стероида (естрогена и прогестерона) за испитиване стереолошке параметре у медијалном једру, антериорном и постериорном делу базолатералног једра код неонатално третираних пацова оба пола, констатовано је и у радовима других аутора [61,71,49,240]. Тако је, у неонатално третираних мужјака пацова, третираних прогестероном, за исте стереолошке параметре, утврђено статистички значајно смањење V_v међућелијског простора, повећање V_v једара неурона и повећање N_v неурона *NBL* (у односу на мужјаке контроле), а у неонатално третираних женки, супротно мужјацима, утврђено је значајно повећање V_v међућелијског простора, смањење V_v једара неурона и смањење V_v неурона *NBL*. Исто је запажено и код животиња које су третиране у касном јувенилном периоду. У оквиру *NBL* утврђено је статистички значајно смањење V_v међућелијског простора, повећање V_v једра неурона и повећање N_v неурона у односу на контроле. У женки супротно мужјацима, утврђено је значајно повећање V_v међућелијског простора, смањење V_v једара неурона и смањење N_v неурона испитиваних нуклеуса.

Одговор на тадашње питање, како тумачити стереолошке резултате који указују на промене у вредностима испитиваних стереолошких параметара после третмана прогестероном, посебно у вези са разликом у полу, а потврду и наших садашњих резултата у експериментима са естрадиолом, налазимо у бројним старијим и новим радовима [208,281,295,296,259] који указују на две значајне улоге полних стероида на централни нервни систем: "организациону" (подразумева главне структурне-организационе промене за време развоја мозга) и "активациону" (односи се на реорганизацију и регулацију раније успостављених неуронских структура и веза), које се остварују преко њихових високо специфичних рецептора. Од свих полних

стероида, у овим експериментима најпроучаванији је управо естрадиол (E_2 односно 17β -естрадиол), најпотентнији природни полни стероид, добро познат као основни регулатор ендокрине физиологије репродукције и понашања у вези са репродукцијом, пре свега код јединки женског пола. Код мушких животиња, присутан је као производ метаболизма тестостерона. Поред ових, неvezано за репродукцију, естрадиол испољава ефекте и на друге органе и њихове функције. Више од 40 година познато је, да је и мозак, а посебно региони мозга који су укључени у контролу репродуктивне функције, као што је амигдала, таргет органи за његово деловање. Механизам деловања 17β -естрадиол естрадиола у мозгу је углавном рецепторски ($ER\alpha$ и $ER\beta$) преко транскрипционих фактора једра који регулишу генску експресију, али и деловањем преко мембранских елемената. За разлику од других естрогена (селективних модулатора естрогенских рецептора), који се преферентно везују за један од ова два рецептора и 17α -естрадиола, изомера који се не везује за интрацелуларне естрогенске рецепторе, 17β -естрадиол се подједнако везује за оба [285,281].

На мозак сисара естрадиол делује двојним пореклом: из гонада, а може бити и неуронског порекла (*de novo* синтезом или процесом ароматизације). Фетуси и новорођене животиње изложени су деловању естрадиола који потиче и од мајке, својих гонада и адреналних жлезда, као и локално синтетисаног из сопственог ткива мозга, као што је претходно наведено [96,171,265,298]. У складу са тим, новија истраживања у разумевању свих деловања естрадиола су се проширила, од рецепторског деловања естрадиола преко контролисане нуклеарне транскрипције, до брзих мембранских ефеката који су индуковани локално синтетисаним стероидима [285,281].

Сумирајући наше резултате, можемо констатовати да је базолатерални део АК у пацова изразито полно диморфно и естроген-сензитивно мождано подручје, примарно место деловања естрадиола (иако не треба занемарити трансинаптичке везе са неким другим регионима – примарним местима стероидне активности). Дат једнократно у неонаталном периоду, код базолатералног и постериорног латералног нуклеуса АК, највероватније је изазвао промене, пре свега организационог ефекта, који се остварују „геномским“ механизмом деловања

естрогена преко интрацелуларног рецепторног система. С обзиром да је мозак, а посебно делови *АК*, изузетно осетљив на организационо деловање стероида, у перинаталном периоду (током последња три дана ембрионалног и првих десет дана постнаталног живота), промена нивоа полних стероида, пре свега естрадиола у крви (било пораст, било смањење нивоа) доводи до поремећаја у процесима синтезе и аксоплазматичном протоку, што последично не може, а да се не одрази на неуронску организацију амигдале [213,120,137]. У пацова, рецептори за естроген откривени су неколико дана пре рођења [120]; у неонаталном периоду утврђени су у церебралном кортексу, хипоталмусу, *РОА* и *АК* пацова и мишева [137,266,299]. На мозак у развоју, естрадиол управо преко ових рецептора може да делује снажно, иреверзибилним ефектима, са последичним испољавањем сексуално диморфних карактеристика мозга [297]. Потврду наших диморфних резултата посебно налазимо у радовима *McEwen*- а [162,266,285] који наводи да су неурони који садрже рецепторе за полне стероиде вероватно "програмирани" да одговоре различито на полне хормоне у најранијем периоду живота; перинатално дат тестостерон односно присуство феталног тестостерона, детерминише диференцијацију мозга ка неуроендокриној конфигурацији на мушки тип, док његово одсуство прати развој мозга ка конфигурацији женског типа (277, 275,276,278). *Matsumoto* [208] наводи да у време перинаталног периода естрадиол организује комплекс синаптичких уређења бројних структура укључујући *АК*, медиобазални хипоталамус и *РОА*; он делује као неуротропни фактор стимулишући аксоно- и дендритогенезу неурона као и синаптичку форму неонаталног ткива мозга [298]. Важно је нагласити међутим, да ефекти и дејства естрадиола нису "униформни" и да могу имати и регионалне специфичности са у основи, супротним ефектима: док у једном естрадиол изазива ћелијску апоптозу, у другом то спречава или пак, промовише синаптогенезу у једном региону, а успорава у удругом. Слично томе, може бити неуропротективни или неурооштећујући хормон односно, може да побољшава или пригушује ексцитације, у зависности од ефекта на одговарајући неуротрансмитер (познати су утицају естрадиола на неуротрансмитерске системе ацетилхолина, допамина, серотонина и норадреналина) [285,281]. Разумевање различите акције естрадиола у различитим регионима мозга под различитим условима је од суштинског значаја за терапију естрогенима, посебно у неонаталном периоду, а у педијатрији за

разумевање и контролисање огромног терапеутског потенцијала ендогеног естрадиола као ефикасног неуронског модулятора.

Због претходно изнетих података из литературе, као и због чињенице да су у оквиру *AK* естрогени рецептори биохемијским методама установљени у испитиваним једрима *AK*, као што је претходно наведено, можемо закључити претпоставком, да је естроген дат неонатално, у овом "критичном" периоду развоја мозга преко рецептора, активирао генске процесе са последичном променом вредности испитиваних морфометријских параметара, пре свега, волуменске густине структурних елемената испитиваних нуклеуса *AK*. С обзиром на могуће присуство ендогених стероида, не могу се искључити и локални активациони ефекти овог стероида (пре свега 17α -естрадиола, чија је повећана концентрација забележена код мозга младих пацова одмах по рођењу), као и снажни модулаторни ефекти ендогеног гонадног естрадиола код полно зрелих животиња као „*memory effects*“, с обзиром на промене које су констатоване у јувенилних и одраслих животиња и времена протеклог од неонатално апликованог естрадиола.

6. ЗАКЉУЧЦИ

На основу постављених циљева истраживања и добијених резултата истраживања, која су обухватала морфолошко и стереолошко испитивање два изабрана, недовољно анатомски и функционално испитана једра базолатералног дела амигдалоидног комплекса пацова (базолатералног и постериорно латералног једра), код контролних нетретираних животиња, као и код пацова неонатално третираних са 1 mg естрадиола, могу се извести следећи закључци:

Код нетретираних мужјака и женки контролних група пацова, жртвованих 16, 38. и 86. дана живота:

1. у оквиру испитиваних нуклеуса, јасно се уочавају добро диферентовани антериорни и постериорни субрегиони, детерминисани на основу ростро-каудалног пружања, на основу облика и величине тела неурона, као и густине популације неурона који им припадају;
2. у оквиру испитиваних нуклеуса и њихових субрегиона уочавају се добро диферентовани, врло крупни, основни неурони базолатералне амигдале по којима се она јасно разликује од осталих неуронских структура АК;
3. неурони базолатералне амигдале импрегнирани Голџи методом, показују сличност по облику и величини тела неурона и дендритске морфологије; најчешће импрегнирани тип су крупни биполарни и мултиполарни пирамидални и крушколики неурони са 1 до 2 добро развијена апикална дендрита и танким аксоном у пределу основе тела неурона; овај најдоминантнији тип неурона запажен је у оба испитивана једра базолатералног дела АК;
4. стереолошка анализа испитиваних параметара (волуменске густине) једра неурона, указала је на постојање структурног полног диморфизма у свим испитиваним старосним групама код базолатералног и код постериорног латералног једра;

5. стереолошка анализа нумеричке густине односно броја неурона у испитиваној јединици простора код базолатералног и постериорног латералног нуклеуса, показала је, да није био статистички значајне измене у односу на пол животиња, у свим испитиваним периодима живота;
6. са старошћу животиња, код женки пацова, за разлику од мужјака, за оба испитивана нуклеуса, вредности волуменске густине једара неурона биле су највише у испитиваном неонаталном периоду развића.

Код неонатално третираних мужјака и женки пацова жртвованих 16. 38. и 86. дана живота:

7. у оквиру испитиваних нуклеуса и даље се на основу ростокаудалног пружања, облика и величине тела неурона, као и густине популације неурона, који им припадају, уочавају њихови добро диферентовани антериорни и постериорни субрегиони;
8. крупни пирамидални и крушколики неурони базолатералне амигдале такође су најдоминантнији импрегнирани тип неурона у оба испитивана једра, а вредности укупне површине њихове сомe показале су значајна статистичка одступања у вези са испитиваним периодом, као и у односу на пол животиње;
9. у оба испитивана нуклеуса, стереолошки резултати показали су значајни диморфизам промена; код базолатералног једра, сем вредности волуменске густине међућелијског простора, код 16. и 38. дана жртвованих животиња, и волуменске густине цитоплазме, код 38. дана жртвованих животиња, сви остали стереолошки параметри, били су статистички значајно различити ($p < 0.05$) међу половима; код постериорног латералног једра такође, сем волуменске густине цитоплазме 16. и 38. дана жртвованих животиња и волуменске густине међућелијског простора код 38. дана жртвованих, све остале вредности испитиваних стереолошких параметара, такође су биле сигнификантно различите ($p < 0.05$) у односу на пол животиња;

10. са старошћу животиња, код оба пола, за оба испитивана нуклеуса, вредности волуменске густине једара неурона биле су највише у испитиваном неонаталном периоду развића са тенденцијом опадања у јувенилном и адултном периоду живота.

7. ЛИТЕРАТУРА

1. Manolova A, Davidov M, Manolov S. The amygdaloid complex - morphological and histochemical characteristics. *Contemp Probl Neuromorph* 1986; 1-58.
2. Carpenter M B. Core Text of Neuroanatomy. *Williams-Wilkins, Baltimore* 1985.
3. Aggleton J. The amygdala. *A functional analysis* 2000; *Oxford: Academic press*.
4. Shinnick-Gallagher P, Pitkanen A, Shekhar A, Cahill L. eds. The Amygdala in Brain Function: Basic and Clinical Approaches. New York, New York Academy of Sciences 2003.
5. LeDoux J. The amygdala. *Curr Biol* 2007; 17:R868-874.
6. Li J, Schiller D, Schoenbaum G, Phelps EA, Daw ND. Differential roles of human striatum and amygdala in associative learning. *Nat Neurosci* 2011; 14, 1250–1252.
7. Brodal A. Neurological anatomy. *In Relation to Clinical Medicine, Third Edition, New York, Oxford University Press* 1981; 654 - 664.
8. Lozanče O, Malobabić S, Đelić D, Drekić D. Amygdalo hippocampal area in adult male rats after progesterone treatment. *Acta Veterinaria (Beograd)* 2005; 55(5-6):413-21.
9. Sah P, Faber ES, Lopez DeArmentia M, Power J. The amygdaloid complex – anatomy and physiology. *Physiol Rev* 2003; 83(3): 803-34.
10. Chareyton LJ, Lavenex PB, Amaral DG, Lavenex P. Stereological analysis of the rat and monkey amygdala. *J Comp Neurol* 2011; 519(6):3218-3239.
11. Akhmadeev AV, Kalimullina BL. Sex steroids and monoamines in the system of neuroendocrine regulation of the functions of the amygdaloid complex of the brain. *Neuroscience and Behavioral Physiol.* 2013; 43: 129-134.
12. Burdach K. Vom Baue und Leben des Gehirns. Dijk, Leipzig. 1819-1826.
13. Meynert T. Vom Gehirne der Säugethiere. *In Stricker's Handbuch der Lehre von den Geweben des Menschen end der Thiere. W Engelmann, Leipzig, 1872.*
14. Mondino C. Unterschuhungen über die Vormauer und über den Mandelkern. *Internat Monatschr f Anat u Histol B.* 1885; 2:245-258.

15. von Kölliker A. Handbuch der Gewebelehre des Menschen. *Bd. 3, 6th ed WEngelmann, Leipzig* 1896.
16. Völsch M. Zur vergleichenden Anatomic des Mandelkerns und seiner Nachbargebilde. I. *Teil Arch f mikr Anat Bd* 1906; 68:573-683.
17. Völsch M. Zur vergleichenden Anatomic des Mandelkerns und seiner Nachbargebilde. II. *Teil Arch f mikr Anat Bd* 1910; 76, S. 373-523.
18. Papez JWA. A porposed mechanism of emotion. *Arch Neurol Psychiat* 1937; 38: 725-735.
19. Johnston JB. Further contributions to the study of the evolution of the forebrain. *J Comp Neurol* 1923; 35:337-481.
20. Gurdijan ES. The corpus striatum in the rat. *J Comp Neurol* 1928; 45: 249-281.
21. Humphrey T. The telencephalon of the rat. I. The non-cortical nuclear masses and certain pertinent fiber connections. *J Comp Neurol* 1936; 65:603-711.
22. Crosby EC. Humphrey T. Studies of the vertebrate telencephalon. II. The nuclear pattern of the anterior olfactory nucleus, tuberculum olfactorium and the amygdaloid complex in adult man. *J Comp Neurol* 1941; 74:309-352.
23. Uchida Y. A contribution to the comparative anatomy of the amygdaloid nuclei in mammals, especially in rodents. Part I. Rat and mouse. *Folia Psychiat Neurol Japon* (Niigata) 1950; 4:25-42.
24. Koikagami H. Amygdala and other related limbic structures: expeimantal studies on the anatomy and function. I. Anatomical researches with some neurophysiological observations. *Acta Med Biol* (Niigata) 1963; 10:161-169.
25. Krettek JE, Price JL. A description of the amygdaloid complex in the rat and cat with observations on intra-amygdaloid axonal connections. *J Comp Neurol* 1978; 178:255-280.
26. Price JL. Toward a consistent terminology for the amygdaloid complex. *In: The amygdaloid complex* (Y. Ben-Ari, ed), Elsevier /North-Holland, Amsterdam 1981; 13-19.
27. Turner BH, Zimmer J. The architecture and some of the interconnections of the rats amygdala and lateral periallocortex. *J Comp Neurolog* 1984; 227: 540-557.
28. Swanson LW, Pertovich GD. What is the amygdala? *Trends Neurosci.* 1998; 21: 323-331.
29. Heimer L. A new anatomical framework for neuropsychiatric disorders and drug abuse. *Am J Psychiatry* 2003; 160:1726 –1739.

30. Pitkänen A. Connectivity of the rat amygdaloid complex. In: *The Amygdala: a functional analysis*. Aggleton JP (ed), Oxford 2000; 31-115.
31. DeOlmos JS. Amygdala In: Paxinos G. editor. *The Human Nervous System*. Amsterdam; Elsevier, 2004; Academic press, 739-868.
32. Kalimullina, Akhmadeev A.V, Minibaeva ZR, Mutalova LR. Structural organization of amygdaloid complex of the rat brain. *Neurosci Behav Physiol* 2004; 34(6):551-555.
33. Hall E, Genser-Jensen FA. Distribution of acetylcholinesterase and monoaminooxidase in the amygdala of the guinea pig. *Z Zellforsch* 1971; 120:204-221.
34. Yu H H. The amygdaloid complex in the rat. *Thesis, University of Ottawa* 1969; 1-83.
35. McDonald AJ. Neuronal organisation of the lateral and basolateral amygdaloid nuclei in the rat. *J Comp Neurol* 1984; 222:589-606.
36. Fox CA. Certain basal telencephalic centers in the cat. *J Comp Neurol* 1940; 72: 1-16.
37. Berman AL, Jones GE. The thalamus and basal telencephalon of the cat. *A cytoarchitectonic atlas with stereotaxic coordinates*. Univ Wisconsin Press, Madison 1978.
38. Canteras NS, Simerly RB, Swanson LW. Organization of proections from the medial nucleus of the amygdala: a PHAL study in the rat. *J Comp Neurol* 1995; 360:213-245.
39. Novaes LS, Shammah-Laganado SJ. Projections from the anteroventral part of the medial amygdaloid nucleus in the rat. *Brain Res* 2011; 1421:30-43.
40. Brockhaus H. Zur normalen und pathologischen Anatomie des Mandelkerngebietes. *J Psychol Neurol* 1938; 49:1-136.
41. Filimonov IN. Structure of the amygdaloid nucleus in man and its change in the process of onto- and phylogenesis. *Vestn Akad Med Nauk SSSR* 1958; 13(5):37-47.
42. Čepurnov SA, Čepurnova NE. Amigdaloidni kompleks mozga. *Moskovski Univerzitet*, 1981; 7-9.
43. Standring S. Cerebral hemisphere. In: *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical practise*, 40th ed. 2008; Philadelphia, Elsevier.
44. Lopez M deArmentia, Sah P. Firing properties and connectivity of neurons in the rat lateral central nucleus of the amygdala. *J Neurophysiol* 2004; 92, 1285-1294.

45. Alheid GF, Heimer L. New perspectives in basal forebrain organization of special relevance for neuropsychiatric disorders: the striopallidal, amygdaloid, and corticopetal components of substantia innominata. *Neuroscience* 1988; 27:1-39.
46. Alheid GF, Beltramino CA, DeOlmos JS, Forbes MS, Swanson DJ, Heimer L. The neuronal organization of the supracapsular part of the stria terminalis in the rat: The dorsal component of the extended amygdala. *Neuroscience* 1995; 84: 967-996.
47. Swanson LW, Petrovich GD. What is the amygdala? *Trends Neurosci* 1998; 21:323-331.
48. Swanson LW. Cerebral hemisphere regulation of motivated behavior (1). *Brain Res* 2000; 886:113-164.
49. Lozanče O. Uticaj progesterona na neurone amigdaloidnog kompleksa mužjaka i ženki pacova tretiranih u neonatalnom i kasnom juvenilnom periodu. *Doktorska disertacija, Univerzitet u Beogradu, Veterinarski fakultet* 1995; 1-170.
50. Kališnik M. Temelji stereologije, predelana in razširjena izdaja, Ljubljana, 1985.
51. Repa JC, Muller J, Apergis J, Desrochies TM, Zhou Y, Ledoux LE. Two different lateral amygdala cells populations contribute to the initiation and storage of memory. *Nat Neurosci* 2001; 4:724-731.
52. Hall E, Hang FMS, Ursin H. Dithirone and sulphide silver staining of the amygdala in the cat. *Z. Zellforsch, Mikroskop Anat* 1969; 102: 40-80.
53. McDonald AJ. Neurons of the lateral and basolateral amygdaloid nuclei: A Golgy study in the rat. *J Comp Neurol* 1982; 212:293-312.
54. Roberts GW, Polak JM, Crow TJ. The peptidergic circuitry of the amygdaloid complex. In: The amygdaloid complex. INSERM Symposium No 20 (ed. Y. Ben-Ari). Amsterdam-New York-Oxford, Elsevier/North-Holland *Biomedical Press*, 1981; 185-195.
55. Roberts GW. Neuropeptides: Cellular morphology, major pathways, and functional considerations. In: *The Amygdala: Neurobiological aspects of emotion, memory and ental dysfunction*, Wiley-Liss, Inc., 1992; 115-142.
56. Bayer SA. Quantitative ³H-thymidine radiographic analyses of neurogenesis in the rat amygdala. *The J Comp Neurol* 1980; 194: 845-875.
57. Carlsen J. New perspectives on the functional anatomical organization of the basolateral amygdala. *Acta Neurol Scand* 1989; 122:79.

58. McDonald AJ. Projection neurons of the basolateral amygdala: A correlative Golgi and retrograde trace tracing study. *Brain-Res Bull* 1992; 28(2): 179-185.
59. Muller JF, Mascagni F, McDonald AJ. Cholinergic innervation of pyramidal cells and parvalbumin-immunoreactive interneurons in the rat basolateral amygdala. *J Comp Neurol* 2011; 519(4): 790-805.
60. De Olmos J. Amygdala. The human nervous system. Instituto de investigacion medica. Mercedes Y Martin Ferreyra Cordoba, Argentina. *Academic Press Inc* 1990; 583-710.
61. Drekić D. Amigdala i polni steroidi. *Doktorska distertacija, Univerzitet u Beogradu, Veterinarski fakultet* 1983; 1-192.
62. Lozanče Olivera, Đelić Dijana, Drekić D, 1998, Neurons from the basolateral nucleus and the other nuclei from the basolateral nuclei group of the amygdaloid complex in the rats, *Macedonian Vet Rev*, 27, 63-7.
63. Valverde F. Studies of the piriform lobe. *Cambridge Harvard University Press*. 1965.
64. Tömböl T, Szafranska-Kosmal. A Golgi study of the amygdaloid complex in the cat. *Acta Neurobiol Exp* 1972; 32:835-848.
65. Kamal AM, Tömböl T. Golgi studies on the amygdaloid nuclei of the cat. *J Hirnforsch* 1975; 16:175-201.
66. Millhouse OE, DeOlmos J. Neuronal configuration in lateral and basolateral amygdala. *Neuroscience* 1983; 10:1269-1300.
67. Muller JF, Mascagni F, McDonald AJ. Pyramidal cells of the rat basolateral amygdala: Synaptology and innervation by parvalbumin-immunoreactive interneurons. *J Comp Neurol* 2006; 494, 635-650.
68. Rubinow MJ, Drogos LL, Juraska JM. Age-related dendritic hypertrophy and sexual dimorphism in rat basolateral amygdala. *Neurobiol Aging* 2009; 30, 137-146.
69. Rubinow MJ, Juraska JM. Neuron and glia numbers in the basolateral nucleus of the amygdala from preweaning through old age in male and female rats: A stereological study. *J Comp Neurol* 2009; 512:717-725.
70. Lozanče O. Delovanje progesterona na ćelije nukleusa corpus amygdaloideum mužjaka i ženki pacova. *Magistarski rad, Univerzitet u Beogradu, Veterinarski fakultet* 1991; 1-167.

71. Lozanče O, Drekić D, Šimić M, Cvetković D. Topography, citoarchitectonic description and stereological analysis of the nucleus basolateralis (NBL) in adult male and female rats. *Acta Veterinaria (Beograd)* 1991; 41(5-6):233-240.
72. Drekić D, Malobabić S. A simple modification of the Golgi method. *Acta Veterinaria (Beograd)* 1987; 37(1):33-44.
73. McDonald AJ, Mascagni F, Muller JF. Immunocytochemical localization of GABA BR1 receptor subunits in the basolateral amygdala. *Brain Res* 2004; 27;1018(2):147-58.
74. McDonald AJ. Morphology of peptide-containing neurons in the rat basolateral amygdaloid nucleus. *Brain Res* 1985; 338(1):186-91.
75. McDonald AJ. Cell types and intrinsic connections of the amygdala. *In The Amygdala: neurobiological aspects of emotion, memory and mental dysfunction, Wiley-Liss, 1992; 67-96*
76. Jasnow AM, Ressler KJ, Hammack SE, Chhatwal JP, Rainnie GD. Distinct subtypes of cholecystokinin (CCK)-containing interneurons of the basolateral amygdala identified using a CCK promoter-specific lentivirus. *J Neurophysiol* 2009; 101(3): 1494–1506.
77. Roberts GW, Woodhams PL, Polak JM, Crow TJ. Distribution of neuropeptides in the limbic system of the rat: the amygdaloid complex.- *Neuroscience* 1982; 99-131.
78. Shiosaka S, Takatsuki K, Sakanaka M, Inagaki S, Takagi H, Senba E, Kawai Y, Iida H, Minagawa H, Hara Y, Matsuzaki T. Ontogeny of somatostatin-containing neurons system of the rat: Immunohistochemical analysis. II. Forebrain and diencephalon.- *J Comp Neurol* 1982; 204: 211-224.
79. Mascagni F, McDonald AJ. Immunohistochemical characterization of cholecystokinin containing neurons in the rat basolateral amygdala. *Brain Res* 2003; 27, 976(2):171-84.
80. Muller JF, Mascagni F, McDonald AJ. Coupled networks of parvalbumin-immunoreactive interneurons in the rat basolateral amygdala. *J Neurosci* 2005; 10, 25(32):7366-76
81. Spanpanato J, Polepalli J, Sah P. Interneurons in the basolateral amygdala. *Neuropharmacology*, 2011; 60(5):765-73.
82. Muller JF, Mascagni F, McDonald AJ. Synaptic connections of distinct interneuronal subpopulations in the rat basolateral amygdala nucleus. *J Comp Neurol* 2003; 10, 456(3):217-36.
83. Muller JF, Mascagni F, McDonald AJ. Serotonin-immunoreactive axon terminals innervate pyramidal cells and interneurons in the rat basolateral amygdala. *J Comp Neurol* 2007; 20, 505(3):314-35.

84. Smith Y, Paré JF, Paré D. Differential innervation of parvalbumin-immunoreactive interneurons of the basolateral amygdaloid complex by cortical and intrinsic inputs. *J Comp Neurol* 2000; 416(4):496-508.
85. Kaneko K, Tamamaki N, Owada H, Kakizaki T, Kume N, Totsuka M, et al. Noradrenergic excitation of a subpopulation of GABAergic cells in the basolateral amygdala via both activation of nonselective cationic conductance and suppression of resting K⁺ conductance: a study using glutamate decarboxylase 67-green fluorescent protein knock-in mice. *Neuroscience* 2008; 157:781–797.
86. Silberman Y, Ariwodola OJ, Chappell AM, Yorgason JT, Weiner JL. Lateral paracapsular GABAergic synapses in the basolateral amygdala contribute to the anxiolytic effects of β_3 adrenoceptor activation. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35(9):1886–1896
87. Carlsen J, Heimer L. A correlated light and electron microscopic immunocytochemical study of cholinergic terminals and neurons in the rat amygdaloid body with special emphasis on the basolateral amygdaloid nucleus. *J Comp Neurol* 1986; 244:121-136.
88. Weibel ER. Stereological methods for biological morphometry. 1. *Academic Press*; London: 1979.
89. Woodruff AR, Sah P. Inhibition and synchronization of basal amygdala principal neuron spiking by parvalbumin-positive interneurons. *J Neurophys* 2007; 98:2956-2961.
90. Tuy KM, Stuber GD, deRidder B, Bonci A, Janak PH. Rapid strengthening of thalamo-amygdala synapses mediates cue-reward learning. *Nature* 2008; 453:1253–1257.
91. Piters A, Kara DA. The neuronal composition of area 17 of rat visual cortex. II. The nonpyramidal cells. *J Comp Neurol* 1985; 234:242-263.
92. Carlsen J. Immunocytochemical localization of glutamate decarboxylase in the rat basolateral amygdaloid nucleus, with special reference to GABAergic innervation of amygdalostriatal projection neurons. *J Comp Neurol* 1988; 73:513-526.
93. Amunts K, Kedo O, Kindler M, Pieperhoff P, Mohlberg H, Shah N, Habel U, Schneider F, Zilles K. Cytoarchitectonic mapping of the human amygdala, hippocampal region and entorhinal cortex: intersubject variability and probability maps". *Anat Embryol (Berl)* 2005; 210 (5–6): 343–52.
94. Eckenstein F, Baughman RW. Two types of cholinergic innervation in cortex, one co-localized with vasoactive intestinal polypeptide. *Nature* 1984; 309:153-155.

95. Houser CR, Crawford GD, Barber RP, Salvaterra PM, Vaughn JE. Organizational and morphological characteristics of cholinergic neurons: An immunocytochemical study with a monoclonal antibody to choline acetyltransferase. *Brain Res* 1983; 266:97-119.
96. Carlsen J, Heimer L. The basolateral amygdaloid complex as a cortical-like structure. *Brain Res* 1988; 441:377-380.
97. Stefanova N. GABA-immunoreactive neurons in the amygdala of the rat – sex differences and effects of early postnatal castration. *Neurosci Lett* 1998; 255:175-177.
98. Houser CR, Crawford GD, Salvaterra PM, Vaughn JE. Immunocytochemical localization of choline acetyltransferase in rat cerebral cortex: A study of cholinergic neurons and synapses. *J Comp Neurol* 1985; 234:17-34.
99. Somogyi P, Freund TF, Wu L-Y, Smith A. The section-Golgi impregnation procedure. 2. Immunocytochemical demonstration of glutamate decarboxylase in Golgi-impregnated neurons and in their afferent synaptic boutons in the visual cortex of the cat. *Neuroscience* 1983; 9:475-490.
100. Blackstad TW. Cortical gray matter- A correlation of light and electron microscopic data. In: Hydén H. ed. *The Neuron. Amsterdam: Elsevier.* 1967; 49-118.
101. Herzog AG, Van Hoesen GW. Temporal cortical afferent connections to the amygdala in the rhesus monkey. *Brain Res* 1976; 115:57-69.
102. Cvetković D. Nucleus basomedialis corpus amygdaloideum u mužjaka i ženki pacova tretiranih estrogenom. *Magistarski rad, Univerzitet u Beogradu* 1992; 51-54.
103. Tömböl T, Kamal AM. Some observations on the ultrastructure of the amygdala. *Verh Ges* 1976; 70:353-359.
104. Lozanče O, Drekić D, Đelić D. The central nucleus of the amygdaloid complex in the rat brain. *Acta Veterinaria (Beograd)* 1997; 47(5-6):361-370.
105. Pitkänen A, Savander V, LeDoux JE. Organization of intraamygdaloid circuitries in the rat: an emerging framework for understanding functions of the amygdala. *Trends Neurosci* 1997; 20:517-523.
106. Likhtik E, Popa D, Apergis-Schoute J, Fidacaro GA, Pare D. Amygdala intercalated neurons are required for expression of fear extinction. *Nature* 2008; 454, 642-645.

107. EEC (1986). Council Directive 86/609/EEC of 24 November 1986 on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the Member States regarding the protection of animals used for experimental and other scientific purposes. *Official Journal of the European Communities* L358, 1.29.
108. Alheid GF, De Olmos JS, Beltramino CA. Amygdala and extended amygdala. In: Paxinos G (ed). *The Rat Nervous System* Academic Press: San Diego; 1995; 495–578.578.
109. Rasia-Filho AA, Dalpian F, Menezes IC, Brusco J, Moreira JE, Cohen RS. Dendritic spines of the medial amygdala: plasticity, density, shape, and subcellular modulation by sex steroids. *Histol Histopathol* 2012; 27(8):985-1011.
110. Bienkowski MS, Rinaman L. Common and distinct neural inputs to the medial central nucleus of the amygdala and anterior ventrolateral bed nucleus of stria terminalis in rats. *Brain Struct Funct* 2013; 218(1):187–208.
111. Jolkkonen E, Pitkänen A. Intrinsic connection of the rat amygdaloid complex: projections originating in the central nucleus. *J Comp Neurol* 1998; 395:53-72.
112. Brodal A. The amygdaloid nucleus in the rat. *J Comp Neurol* 1947; 87:1-16.
113. Cassell MD, Gray TS, Kiss JZ. Neuronal architecture in the rat central nucleus of amygdala. A cytological, hodological and immunocytochemical study. *J Comp Neurol* 1986; 246(4):478-499.
114. Cassell MD, Gray TS. Morphology of peptide-immunoreactive neurons in the rat central nucleus of the amygdala. *J Comp-Neurol* 1989; 281(2):320-333.
115. Wakefield C, Hall E. Some observations on the ultrastructure of the central amygdaloid nucleus in the rat.- *Cell Tiss Res* 1974; 151:489-498.
116. Bienkowski M. Anatomical organization of the extended amygdala. *University of Pittsburgh, Doctoral dissertation* 2013.
117. Petrovich GD, Canteras NS, Swanson LW. Combinatorial amygdalar inputs to hippocampal domains and hypothalamic behavior system. *Brain Res* 2001; 38:247-289.
118. Heimer L, van Hoesen GW. The limbic lobe and its output channels : implication for emotional functions and adaptive behavior. *Neurosci Biobehav Rev* 2006; 30(2):126-147.
119. Gomez DM, Newman SW. Medial nucleus of the amygdala in the adult Syrian hamster: a quantitative Golgi analysis of gonadal hormonal regulation of neuronal morphology. *Anat Rec* 1991; 231(4):498-509.

120. Lusky NJ, Lieberburg J, McEwen BS. The development of estrogen receptor systems in the rat brain: Perinatal development. *Brain Res* 1979; 179:129-142.
121. Hall E. The amygdala of the cat. A Golgi study. *Z Zellforsch* 1972; 134:439-458.
122. Rasia-Filho AA, Fabian C, Rigoti KM, Achaval M. Influence of sex, estrous cycle and motherhood on dendritic spine density in the rat medial amygdala revealed by the Golgi method. *Neuroscience* 2004; 126(4):839-47.
123. Amaral DG, Price JL, Pitkänen A, Carmichael ST. (1992) Anatomical organisation of the primate amygdaloid complex. In: *The Amygdala: Neurobiological aspects of emotion, memory and mental disfunction*, Willey-Liss 1992; 1-66.
124. Lozanče O, Malobabić S, Đelić D, Drekić D. Amygdalo-hippocampal area in adult male rats after progesterone treatment, *Acta Veterinaria (Beograd)*, 2005; 55, 5-6, 413-21;
125. Santiago AC, Shammah-Lagnado SJ. Efferent connections of the nucleus of the lateral olfactory tract in the rat. *J Comp Neurol* 2004; 5, 471(3):314-32.
126. Đelić D, Lozanče O, Đelić N, Drekić D. Morphometric analysis of the intercalated mass of corpus amygdaloideum in male rats treated with estrogen, *The 11th European Anatomical Congress, Timisoara, Romania*, 1998; 77-8
127. Kaoru T, Liu FC, Ichida M, Oishi T, Hayashi M, Kitagawa M, Shimoda K, Takahashi H. Molecular characterisation of the intercalated masses of the amygdala: implications for the relationship with the striatum. *Neuroscience* 2010; 166(1):220-30.
128. Millhouse OE. The intercalated cells of the amygdala. *J Comp Neurol* 1986; 8, 247(2):246-71.
129. McDonald AJ, Augustine JR. Localization of GABA-like immunoreactivity in the monkey amygdala. *Neuroscience* 1993; 52:281-294.
130. Paré D, Smith Y. The intercalated cell masses project to the central and medial nuclei of the amygdala in cats. *Neuroscience* 1993; 57:1077-1090.
131. Royer S, Martina M, Paré D. An inhibitory interface gates impulse traffic between the input and output stations of the amygdala. *J Neurosci* 1999; 19:10575-10583.
132. Paré D, Smith Y, Paré JF. Intra-amygdaloid projections of the basolateral and basomedial nuclei in the cat: *Phaseolus vulgaris*-leucoagglutinin anterograde tracing at the light and electron microscopic level. *Neuroscience* 1995; 69:567-583.

133. Marcellino D, Frankowska M, Agnati L, Perez de la Mora M, Vargas-Barroso V, Fuxe K, Larriva-Sahd J Intercalated and paracapsular cell islands of the adult rat amygdala: a combined rapid-Golgi, ultrastructural, and immunohistochemical account. *Neuroscience* 2012; 13;226:324-47.
134. McDonald A. Cortical pathways to the mammalian amygdala. *Prog Neurobiol* 1988; 55: 257-332.
135. Lazarov NE, Usunoff KG, Schmitt O, Itzev DE, Rolfs A, Wree A. Amygdalotrigeminal projection in the rat: An anterograde tracing study. *Ann Anat* 2011; 193(2):118-26.
136. Marek R, Strobel Cornelia, Bredy TW, Sah P. The amygdala and medial prefrontal cortex: partners in the fear circuit. *J Physiol* 2013; 15, 591:2381-91.
137. Attardi B, Ohno S. Androgen and estrogen receptors in the developing brain. *Endocrinology* 1976; 99:127-190.
138. Ottersen OP, Fisher BO, Rinvik E, Storm-Mathisen J. Putative amino acid transmitters in the amygdala. *Adv Exp Med Biol* 1986; 203: 53–66.
139. Mascagni F, McDonald AJ, Coleman JR. Corticoamygdaloid and corticocortical projections of the rat temporal cortex: a *Phaseolus vulgaris*leucoagglutinin study. *Neuroscience* 1993; 57:697–715.
140. Scalia F, Winans SS. The differential projections of the olfactory bulb and accessory olfactory bulb in mammals. *J Comp Neurol* 1975; 161: 31–55.
141. Kang N, McCarthy EA, Cherry JA, Baum MJ. A sex comparison of the anatomy and function of the main olfactory bulb-medial amygdala projection in mice. *Neuroscience* 2011; 172:196-204.
142. Luskin MB, Price JL. The topographic organization of associational fibers of the olfactory system in the rat, including centrifugal fibers to the olfactory bulb. *J Comp Neurol* 1983; 216:264–291.
143. Behan M, Haberly LB. Intrinsic and efferent connections of the endopiriform nucleus in rat. *J Comp Neurol* 1999; 408: 532–548.
144. Majak K, Pikkarainen M, Kemppainen S, Jolkkonen E, Pitkänen A. Projections from the amygdaloid complex to the claustrum and endopiriform nucleus: a *Phaseolus vulgaris* leucoagglutinin study in the rat. *J Comp Neurol* 2002; 451(3):236-49.
145. McDonald AJ, Jackson TR. Amygdaloid connections with posterior insular and temporal cortical areas in the rat. *J Comp Neurol* 1987; 262:59–77.

146. Shi CJ, Cassell MD. Cortical, thalamic, and amygdaloid connections of the anterior and posterior insular cortices. *J Comp Neurol* 1998; 399:440–468.
147. Bernard JF, Peschanski M, Besson JM. A possible spino (trigemino)-ponto-amygdaloid pathway for pain. *Neurosci Lett* 1989; 100: 83–88.
148. Bordi F, LeDoux JE. Response properties of single units in areas of rat auditory thalamus that project to the amygdala. II. Cells receiving convergent auditory and somatosensory inputs and cells antidromically activated by amygdala stimulation. *Exp Brain Res* 1994; 98:275–286.
149. Davis M, Whalen PJ. The amygdala: vigilance and emotion. *Mol Psychiatry* 2001; 6:13–34.
150. LeDoux JE. Emotion circuits in the brain. *Annu Rev Neurosci* 2000; 23:155–184.
151. Ottersen OP. Afferent connections to the amygdaloid complex of the rat with some observations in the cat. III. Afferents from the lower brain stem. *J Comp Neurol* 1981; 202:335–356.
152. Shi C, Davis M. Visual pathways involved in fear conditioning measured with fear-potentiated startle: behavioral and anatomic studies. *J Neurosci* 21: 9844–9855, 2001.
153. McDonald AJ. Cortical pathways to the mammalian amygdala. *Prog Brain Res* 1998; 55:257–332.
154. Ray JP, Price JL. The organization of the thalamocortical connections of the mediodorsal thalamic nucleus in the rat, related to the ventral forebrain-prefrontal cortex topography. *J Comp Neurol* 1992; 323:167–197, 1992.
155. McDonald AJ, Mascagni F, Guo L. Projections of the medial and lateral prefrontal cortices to the amygdala: a *Phaseolus vulgaris* leucoagglutinin study in the rat. *Neuroscience* 1996; 71:55–75.
156. Orsini CA, Kim JH, Knapska E, Maren S. Hippocampal and prefrontal projections to the basal amygdala mediate contextual regulation of fear after extinction. *J Neurosci* 2011; 23, 31(47):17269-77.
157. Furtak SC, Wei SM, Agster KL, Burwell RD. Functional neuroanatomy of the parahippocampal region in the rat: the perirhinal and postrhinal cortices. *Hippocampus* 2007;17(9):709-22.
158. Aggleton JP. Multiple anatomical systems embedded within the primate medial temporal lobe: implications for hippocampal function. *Neurosci Biobehav Rev* 2012; 36(7):1579-96.

159. Herry C, Ciocchi S, Senn V, Demmou L, Müller C, Lüthi A. Switching on and off fear by distinct neuronal circuits. *Nature* 2008; 31;454(7204):600-6.
160. Wood RI, Swann JM. The bed nucleus of the stria terminalis in the Syrian hamster: subnuclei and connectives of the posterior division. *Neurosci* 2005; 135(1): 155-79.
161. Kiernan JA. Anatomy of temporal lobe. *Epilepsy Res Treat* 2012; 2012:176157.
162. McEwen BS. Binding and metabolism of the sex steroids by the hypothalamic-pituitary unit: Psychological implications. *Ann Rev Physiol* 1980; 42:97-110.
163. McDonald AJ. Topographical organization of amygdaloid projections to the caudatoputamen, nucleus accumbens, and related striatal-like areas of the rat brain. *Neuroscience* 1991; 44:15–33.
164. Swanson LW. Cerebral hemisphere regulation of motivated behavior (1). *Brain Res* 2000; 886:113–164.
165. Rizvi TA, Ennis M, Behebehanmi MM, Shipley MT. Connections between the central nucleus of the amygdala and the midbrain periaqueductal gray: topography and reciprocity. *J Comp Neurol* 1991; 303:121–131.
166. Dasas CV, Buller KM, Day TA. Neuroendocrine responses to an emotional stressor: evidence for involvement of the medial but not the central amygdala. *Eur J Neurosci* 1999; 11:2312–2322.
167. Viviani D, Charlet A, van den Burg E, Robinet C, Hurni N, Abatis M, Magara F, Stoop R. Oxytocin selectively gates fear responses through distinct outputs from the central Amygdala. *Science* 2011; 333, 104-107.
168. Day HE, Curran EJ, Watson SJ JR, Akil H. Distinct neurochemical populations in the rat central nucleus of the amygdala and bed nucleus of the stria terminalis: evidence for their selective activation by interleukin-1beta. *J Comp Neurol* 1999; 413:113–128.
169. Price JL, Russchen FT, Amaral DG. *The Limbic Region. II: The Amygdaloid Complex*. New York: Elsevier Science, 1987.
170. Pape HC, Pare D. Plastic synaptic networks of the amygdala for the acquisition, expression, and extinction of conditioned fear. *Physiol Rev* 2010; 90, 419-463.

171. Pare D, Duvarci S. Amygdala microcircuits mediating fear expression and extinction. *Curr Opin Neurobiol* 2012; 22(4):717–723.
172. Lillie RD. *Histopathologic Technic and Practical Histochemistry*, 3rd edition, 1965; McGraw-Hill Book Co., New York
173. Nieuwenhuys R, Voogd J, Huijzen CV. *The Human Central Nervous System*. Springer, Berlin, 2008.
174. Jüngling K, Seidenbecher T, Sosulina L, Lesting J, Sangha S, Clark S, Okamura N, Duangdao D, Xu YL, Reinscheid R and Pape H-C. Neuropeptide S-mediated control of fear expression and extinction: role of intercalated GABAergic neurons in the amygdala. *Neuron* 2008; 59: 293-310.
175. Watabe AM, Ochiai T, Nagase M, Takahashi Y, Sato, Kato F. Synaptic potentiation in the nociceptive amygdala following fear learning in mice. *Molecular Brain* 2013, 6:116-11
176. Ehrlich I, Humeau Y, Grenier F, Cioocchi S, Herry C, Luthi A. Amygdala inhibitory circuits and the control of fear memory. *Neuron* 2009; 62(6):757-771.
177. Duvarci S, Popa D, Pare D. Central amygdala activity during fear conditioning. *J Neurosci* 2011; 5; 31(1): 289–294.
178. Akmaev Igm Kalimullina LB, Sharipova LA. The central nucleus of the amygdaloid body of the brain: Cytoarchitectonics, neuronal organization, connections. *Neurosci Behav Physiol* 2004; 34(6):603-10.
179. Savander V, Go CG, LeDoux JE, Pitkanen A. Intrinsic connections of the rat amygdaloid complex: projections originating in the accessory basal nucleus. *J Comp Neurol* 1996; 374: 291–313.
180. Pardo-Bellver C, Cádiz-Moretti B, Novejarque A, Martínez-García F, Lanuza E. Differential efferent projections of the anterior, posteroventral, and posterodorsal subdivisions of the medial amygdala in mice *Front Neuroanat* 2012; 6: 33.
181. Nunez JL, Lauschke DM, Juraska JM. Cell death in the development of the posterior cortex in male and female rats. *J Comp Neurol* 2001; 436:32-41.
182. Yates MA, Juraska JM. Pubertal ovarian hormone exposure reduces the number of myelinated axons in the splenium of the rat corpus callosum. *Exp Neurol* 2008; 209:284–7.

183. Bowers JM, Waddell J, McCarthy MM. A developmental sex difference in hippocampal neurogenesis is mediated by endogenous oestradiol. *Biol Sex Differ* 2010; 1: 8.
184. Nottebohm F, Arnold AP. Sexual dimorphism in vocal control areas of the songbird brain. *Science* 1976; 194: 211-213.
185. DeVoogd T. The avian song system: relating sex differences in behavior to dimorphism in the central nervous system. In: GJ. DeVries, JPC. DeBruin, HBM. Uylings and MA. Corner (Eds.), *Sex Differences in the Brain. The Relation between Structure and Function. Progress in Brain Research*. 1984; 61(9).
186. Balthazart J, Arnold AP, Adkins-Regan E. Sexually differentiation of brain and behavior in birds. *Hormones, Brain and Behavior, Sec Edit* 2009; 1745-1789.
187. Gorski RA. Critical role for the medial preoptic area in the sexual differentiation of the brain. In: G.J.De Vries, J.P.C. De Bruin, H.B.M. Uylings and M.A. Corner (Eds.) *Sex Differences in the Brain. Relation between Structure and Function. Progress in Brain Research* 1984; 61:7.
188. Diamond MC. Sex differences in the rat forebrain. *Brain Research Reviews* 1987; 12:235-240.
189. Matsumoto A, Arai Y. Sex differences in volume of the ventromedial nucleus of the hypothalamus in the rat. *Endocrinol Jpn* 1983; 30:277-280.
190. Allen LS, Gorski, RA Sex differences in the human brain.. *Encyclopedia of the Human Brain* 2002; 4:289-308.
191. Cahill L. Sex Influences on Brain and Emotional Memory: The Burden of Proof has Shifted. *Progress in Brain Research* (I. Savic, Ed) 2010; 186:29-40.
192. Rubinow M. Influence of Sex, Adolescence, and Aging on the Rat Basolateral Amygdala. *Disertation*, University of Ilionis at Urbana-Champaign 2008.
193. Rubinow M J, Juraska JM. Neuron and glia numbers in the basolateral nucleus of the amygdala from preweaning through old age in male and female rats: a stereological study. *J Comp Neurol* 2009; 512(6):717-25.
194. Raisman G, Field PM. Sexual dimorphism in the neuropil of the preoptic area of the rat and its dependance on neonatal androgen. *Brain Res* 1973; 54:1-29.

195. Greenough WT, Carter CS, Steerman C, DeVoogd TJ. Sex differences in dendritic patterns in hamster preoptic area. *Brain Res* 1977; 126:63-72.
196. Ayoub DM, Greenough WT, Juraska JM. Sex differences in dendritic structure in the preoptic area of the juvenile macaque monkey brain. *Science* 1983; 219:197-198.
197. Mayer P. *Mitt Zool Stn Neapel* 1896; 12, 303.
198. Roselli CE, Larkin K, Resko JA, Stellflug JN, Stormshak F. The volume of a sexually dimorphic nucleus in the ovine medial preoptic area/anterior hypothalamus varies with sexual partner preference. *Endocrinology* 2004; 145:478–483.
199. Roselli CE, Estill TC, Stadelman HL, Stormshak F. The volume of the ovine sexually dimorphic nucleus of the preoptic area is independent of adult testosterone concentrations. *Brain Res* 2009; 16; 1249:113–117.
200. Breedlove SM, Arnold AP. Sex differences in the pattern of steroid accumulation by motorneurons in the rat lumbar spinal cord. *J Comp Neurol* 1983; 215:211-216.
201. Guillamon A, Segovi, S, DelAbril A. Early effects of gonadal steroids on the neuron number in the medial posterior region and the lateral division of the bed nucleus of the stria terminalis in the rat. *Dev Brain Res* 1988; 44:281-290.
202. Morris JA, Jordan CL, Breedlove 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* 2008/2; 506(5):851-9.
203. Mizukami S, Nishizuka M, Arai Y. Sexual difference in nuclear volume and its ontogeny in the rat amygdala. *Experimental Neurology* 1983; 79:569-575.
204. M, Allen LS, Gorski AR. Sex difference in subregions of the medial nucleus of the amygdala and the bed nucleus of the stria terminalis of the rat. *Brain Research* 1992; 579: 21-326.
205. Morris JA, Jordan CL et al. Partial demasculinization of several brain regions in adult male (XY) rats with a dysfunctional androgen receptor gene. *J Comp Neurol* 2005; 487(2):217–26.
206. Morris JA, Jordan CL, King Z, Northcutt KV, Breedlove M. Sexual dimorphism and steroid responsiveness of the posterodorsal medial amygdala in adult mice, *Brain Res* 2008, 1190:115-120.

207. Nishizuka M, Arai Y. Organizational action of estrogen on synaptic pattern in the amygdala: Implications for sexual differentiation of the brain. *Brain Res* 1981; 213:422-26.
208. Matsumoto A. Synaptogenic action of sex steroids- in developing and adult neuroendocrine brain. *Psychoneuroendocrinology* 1991; 16(1-3):25-40.
209. Cooke BM, Wooley CS. Sexually dimorphic synaptic organization of the medial amygdala. *J. Neurosci* 2005; 25(46):10759-67.
210. Micevych PE, Matt DW, Go VLW. Concentrations of cholecystokinin, substance P and bombesin in discrete regions of male and female rat brain: sex differences and estrogen effects. *Exp Neurol* 1988; 100:416-425.
211. DeVries GJ, Al-Shamma A H. Sex differences in hormonal responses of vasopressin pathways in the rat brain. *J Neurobiol* 1990; 21:686-693.
212. Auger CA, De Vries GJ. Progesterone receptor immunoreactivity within steroid-responsive vasopressin-immunoreactive cells in the male and female rat brain. *J Neuroendocrinol* 2002; 14:561-567.
213. Lobl RT, Gorski RA. Neonatal intrahypothalamic androgen administration: the influence of dose and age on androgenization of female rats. *Endocrinology* 1974; 94:1325-1330.
214. Garsia-Segura LM, Baetaens D, Naftolin F. Sex differences and maturation changes in arcuate nucleus neuronal plasma membrane organization. *Dev Brain Res* 1985; 19:146-149.
215. Simerly RB. Wired for reproduction: Organization and development of sexually dimorphic circuits in the mammalian forebrain. *Neuroscience* 2002; 25:505-536
216. de Vries GJ. Sex differences in vasopressin and oxytocin innervation of the brain. *Prog Brain Res* 2008; 170:17-27.
217. Yang CF, Chiang MC, Gray DC, Prabhakaran M, Alvarado M, Juntti SA, Unger EK, Wells AJ, Shah NM. Sexually Dimorphic Neurons in the Ventromedial Hypothalamus Govern Mating in Both Sexes and Aggression in Males. *Cell* 2013; 153 (4):896 – 909.
218. Juraska JM. Sex differences in developmental plasticity in the visual cortex and hippocampal dentate gyrus. In:G.J/ De Vries, J.P.C. De Bruin, H.B.M. Uylings and M.A.Corner (Eds.). Sex differences in the brain. The Relation Between Structure and Function. *Progress in Brain Research* 1984; 61(II).
219. Gould E, Woolley SC, McEwen B. The hippocampal formation: morphological changes induced by thyroid, gonadal and adrenal hormones. *Psychoneuroendocrinology* 1991; 16(1-3):67-84.

220. Diamond MC, Murphy G, Akiyama K, Jonston RE. Morphological hippocampal asymmetry in male and female rats. *Exp Neurol* 1982; 76:553-566.
221. Diamond MC, Johnson RE, Young D, Singh SS. Age-related morphologic differences in the rat cerebral cortex and hippocampus: male-female; right-left. *Exp Neurol* 1983; 81:1-13.
222. VanEden CG, Uylings HMB, VanPelt J. Sex difference and left-right asymmetries in the prefrontal cortex during postnatal development in the rat. *Develop Brain Res* 1984; 12: 146-153.
223. Hines M, Davis FC, Coquelin A, Goy RW, Gorski RA. Sexually dimorphic regions in the medial preoptic area and the bed nucleus of the stria terminalis of the guinea pig brain: A description and an investigation of their relationship to gonadal steroids in adulthood. *J Neurosci* 1985; 5:40-47.
224. Shah NM, Pisapia DJ, Maniatis S, Mendelsohn MM, Nemes A. Visualizing sexual dimorphism in the brain. *Neuron* 2004; 43:313-319.
225. Murray EK, Hien A, de Vries GJ, Forger NG. Epigenetic control of sexual differentiation of the bed nucleus of the stria terminalis. *Endocrinology* 2009; 150(9):4241-4247.
226. Rood BD, Stott RT, Zou S, Smith CJ, Woodbury ME, DeVries GJ. Site of origin of and sex differences in the vasopressin innervation of the mouse (*Mus musculus*) brain. *J Comp Neurol* 2013; 521(10):2321-58.
227. Micevych PE, Park SS, Akesson TR, Elde R. Distribution of cholecystokinin-immunoreactive cell bodies in the male and female rat: I. Hypothalamus. *J Comp Neurol* 1987; 255:124-136.
228. Malsbury CW, McKay K. Sex difference in the substance P-immunoreactive innervation of the medial nucleus of the amygdala. *Brain Res Bull* 1989; 23:561-567.
229. Drekić D, Šimić M, Malobabić S, Gledić D. Different reactivity of the amygdala to sex steroids during postnatal development in male and female rats. *Acta Veterinaria (Beograd)* 1988; 38(2-3):69-78.
230. Lozanče O, Drekić D, Malobabić S, Đelić D. The study of sex differences in anterior and posterodorsal subregions of the medial nucleus (NM) of the amygdaloid complex (AC) in the rat brain. Stereological analysis. *Acta Veterinaria (Beograd)* 1995; 45(2-3):103-108.
231. Gotsiridze T, Kang N, Jacob D, Forger NG. Development of sex differences in principal nucleus of the bed nucleus of the stria terminalis of mice: role of Bax-dependent cell death. *Dev Neurobiol* 2007; 67(3):355-62.

232. Hisasue S, Senez ML, Immerman E, Forger NG. Control of the cell number in the bed nucleus of the stria terminalis of mice: role of testosterone metabolites and estrogen receptor subtypes. *J Sex Med* 2010; 4:1401-9.
233. Ross J, Ross M, Schaeffer C, Aron C. Sexual differences in development of accessory olfactory bulbs in the rat. *J Comp Neurol* 1988; 270:121-131.
234. Martel KL, Baum MJ. Sexually dimorphic activation of the accessory, but not the main, olfactory bulb in mice by urinary volatiles. *Eur J Neurosci* 2007; 26:463–475.
235. Akmadev IG, Kalimullina LB. The amygdaloid complex in the sexual differentiation of the brain. *Prob Endocrinol Mosk* 1992; 38(5):5-9.
236. Zaidi ZF. Gender differences in human brain: A review. *The Open Anatomy Journal* 2010; 2:37-55.
237. Rubinow MJ, Drogos LL, Juraska JM. Age –related dendritic hypertrophy and sexual dimorphism in rat basolateral amygdala. *Neurobiol Aging* 2007.05.006.doi10.1016.
238. Kalimulina LB. Zones of sex dimorphism in the basolateral structures of the amygdaloid complex. *Bashkir University, Ufa* 1988; 8:17-21.
239. Faber ESL, Callister RJ, Sah P. Morphological and electrophysiological properties of principal neurons in the rat lateral amygdala in vitro. *J Neurophysiol* 2001; **85**, 714–723.
240. Drekić D, Malobabić S, Štimec B, Lozanče O, Đelić D. Study of neurons and glial cells of basolateral amygdala in male and female rats neonatally treated with estrogen. *Intern. J Neurosci* 1995; 83:145-151.
241. Yates MA, Juraska JM. Increases in size and myelination of the rat corpus callosum during adulthood are maintained into old age. *Brain Res* 2007; 1142:13–8.
242. Hermel EES, Faccioni-Heuser MC, Achaval M. Ultrastructural features of neurons and synaptic contacts in the posterodorsal medial amygdala of adult male rats. *J Anatomy* 2006; 208(5):565-575.
243. Lee S, Kim SJ, Kwon OB, Lee JH, Kim JH. Inhibitory networks of the amygdala for emotional memory. *Frontiers in Neurocircuits* 2013; doi: 10.3389/fncir.
244. Akhmadeev AV. Effect of gender and neonatal androgenization on dendroarchitectonics of neurons in the dorsomedial nucleus of amygdala. *Morfologija* 2006; 129(3):30-3.

245. Hum KM, Megna S, Burnham WM. The effects of the right and left amygdala kindling on the female reproductive system in rats. *Epilepsia* 2009; 50(4):880-6.
246. Cooke BM. Steroid-dependent plasticity in the medial amygdala. *Neuroscience* 2006; 138(3):997-1005.
247. LeDoux. The emotional brain, fear and the amygdala. *Cell MolNeurobiol* 2003; 23, 727–738.
248. Rubinow MJ. Influence of sex, adolescence, and aging on the rat basolateral amygdala. *University of Illinois at Urbana-Champaign, Thesis* 2008; 69-11B.
249. Švob M. Histološke i histokemijske metode. *Svjetlost*, Sarajevo 1974.
250. Klüver H, Barrera E. A method for combines staining of cells and fibers in the Nervous system. *J Nueropath Exp Neurol* 1953; 12:400-403.
251. Carson F. Histotechnology: A Self-Instructional Text, 1990, 170-171.
252. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods* 2007; 39(2):175-91.
253. Mann HB, Whitney DR. (1947). On a test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other. *Annals of Mathematical Statistics* 1947; 18(1): 50–60.
254. Corder G W, Foreman D I. *Nonparametric Statistics for Non-Statisticians: A Step-by-Step Approach* 2009; Wiley. ISBN 978-0-470-45461-9.
255. Beyer C, Feder HH. Sex steroids and afferent input: Their roles in brain sexual differentiation. *Ann Rev Physiol* 1978; 49:349-64.
256. Phoenix CH, Goy RW, Gerall AA, Young WC. Organizing action of prenatally administered testosterone proprionate on the tissues mediating mating behavior in the female guinea pig. *Endocrinology* 1959; 65:369–382.
257. McCarthy MM, Arnold AP, Ball GF, Blaustain JD, DeVries GJ. Sex differences in the brain: The not so inconvenient truth. *J Neurosci* 2012; 32(7):2241-2247.
258. Cheng G, Coolen LM, Padmanabhan V, Goodman RL, Lehman MN. The kisspeptin/neurokinin B/dynorphin (KNDy) cell population of the arcuate nucleus: sex differences and effects of prenatal testosterone in sheep. *Endocrinology* 2010; 151(1):301-11.

259. Poling CM, Kauffman AS. Organizational and activational effects of sex steroids on kisspeptin neuron development. *Frontiers Neuroendocry* 2013; 34:3-17.
260. Yang X., Schadt EE., Wang S, Wang H, Arnold AP, Ingram-Drake L, Drake TA, Lulis AJ. Tissue-specific expression and regulation of sexually dimorphic genes in mice. *Genome Res* 2006; 16, 995–1004.
261. Gagnidze K, Pfaff DW, Mong JA. Gene expression in neuroendocrine cells during the critical period for sexual differentiation of the brain. *Prog Brain Res* 2010; 186:97-111.
262. Xu X, Coats JK, Yang CF, Wang A, Ahmed OM, Alvarado M, Izumi T, Shah NM. Modular genetic control of sexually dimorphic behaviors. *Cell* 2010; 148:596-607.
263. Arai Y, Matsumoto A. Synapse formation on the hypothalamic arcuate nucleus during post-natal development in the female rat and its modification by neonatal estrogen treatment. *Psychoneuroendocrinology* 1978; 3:31-45.
264. Drekić D, Gledić D, Malobabić S, Šimić M. Study of cells in amygdala of rats neonatally treated with estrogen. *Verh Anat Ges 83 Anat Anz Suppl* 1990; 166: 499-500.
265. Swaab, Dick F. Sexual differentiation of the brain and behavior. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2007; 21 (3): 431–44.
266. McEwen BS. Genome and hormones: gender differences in physiology. Invited review: estrogen effects on the brain: multiple sites and molecular mechanisms. *Jappl Physiol* 2001; 91:2785-2801.
267. Gilmore RF. Sex difference in calbindin cell number in the mouse preoptic area: effects of neonatal estradiol and bax gene deletion. *Thesis*, Molecular Cell Biology Program, 2011.
- 268 Gorski RA, Harlan RE, Jacobson CD, Shryne JE, Southam AM. Evidence for the existence of a sexually dimorphic nucleus in the preoptic area of the rat. *J Comp Neurol* 1980; 193:529-539.
269. Pfaff DW, Christen Y. Multiple origin of sex differences in the brain. *Neuroendocrine functions and their pathologies*, Springer, 2013.
270. Hines M, Allen LS, Gorski AR. Sex difference in subregions of the medial nucleus of the amygdala and the bed nucleus of the stria terminalis of the rat. *Brain Research* 1992; 579:321-326.
271. Forger NG. Control of cell number in the sexually dimorphic brain and spinal cord. *J Neuroendocrinol* 2009; 21(4):393-9.

272. Sheridan PJ, Sar M, Stumph WM. Estrogen and androgen distribution in the brain of neonatal rats. In W.E. Stumph and L.D. Grant (Eds.) *Anatomical Neuroendocrinology*, 1975; 134-141.
273. Kelly DA, Varnum MM, Krentzel AA, Krug S, Forger NG. Differential control of sex differences in estrogen receptor α in the bed nucleus of stria terminalis nad anteroventral periventricular nucleus. *Endocrinology* 2013; 154(10):3836-46.
274. Gorski RA. Gonadal hormones and the perinatal development of neuroendocrine function. In L.Martini and W.F. Ganong (Eds.), *Frontiers in Neuroendocrinology*, Oxford University Press, New York, 1971; 237-290.
275. Lombardo MV, Ashwin E, Aneyeung B, Chakarbarti B, Taylor K, Hakett G, Bulmore ET, Baron Cochen S. Fetal testosterone influence sexual difference gray matter in the humen brain. *J Neurosci* 2012; 32:674-680.
276. Peper JS, Koolschijn PCMP. Sex steroid and the organization of the human brain. *J Neurosci* 2012; 32(20):6745-6746.
277. Maggi A, Zucchi I. Sexual differentiation of mammalian frontal cortex. *Life Sciences* 1986; 40:1155-1160.
278. Zuloaga DG, Puts DA, Jordan CL, Breedlove SM. The role of androgen receptors in themasculinization of brain and behavior: whatwe've learned from the testicular feminizationmutation. *Horm Behav* 2008; 53:613–626.
- 279 Gould E, Westlind-Danielsson A, Frankfurt M, McEwen BS. Sex differences and thyroid hormone sensitivity of hippocampal pyramidal cells. *J Neurosci* 1990; 10:996-1003.
280. Gledić D, Drekić D, Cvetković, D, Pantić V. Amigdala in old male rats repeatedly treated with testosterone. *Acta Veterinaria (Beograd)*, 1993; 43(5-6):261-270.
281. McCarthy M, DeVries G, Forger N. Sexual differentiation of the brain: mode, mechanisms and meaning. *Hormones Brain Behav* 2009; 1707-1744.
282. Güldner FH. Sexual dimorphism of axo-spine synapses and postsynaptic density material in suprashiasmatic nucleus of the rat. *Neurosci Lett* 1982; 28:145-150.
283. Stephen M. Robinson T, Fox O, Dikkes P, Pearlstein RA. Sex differences in the shape of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area and suprachiasmatic nucleus of the rat: 3-D computer reconstructions and morphometrics *Brain Research* 1986; 371(2):380–384.

284. Friedman DL. Role of cyclic nucleotides in cell growth and differentiation. *Physiol. Rev.* 1976; 56: 652-708.
285. McEwen. Estrogen effects on the brain: much more than sex. *Karger Gazette* 2005; Hormones 66.
286. Herbison AE. Rapid actions of oestrogen on gonadotropin-releasing hormone neurons; from fantasy to physiology? *J Physiol* 2009; 587:5025–5030.
287. Kelly MJ, Rønnekleiv OK. Control of CNS neuronal excitability by estrogens via membrane-initiated signaling. *Mol Cell Endocrinol* 2009; 308:17–25
288. Moenter SM, Chu Z. Rapid nongenomic effects of oestradiol on gonadotrophin-releasing hormone neurones. *J Neuroendocrinol* 2012; 24:117–121.
289. Nabecura J, Oomura Y, Minami T, Mizuno Y, Fukuda A. Mechanism of the rapid effect of 17 β estradiol on medial amygdala neurons. *Science* 1986; 233: 226-28.
290. Smith SS, Waterhouse BD, Woodward DJ. Locally applied oestrogens potentiate glutamate-evoked excitation on cerebellar Purkinje cells. *Brain Res* 1988; 475:272-282.
291. Alyea RA, Watson CS. Nongenomic mechanisms of physiological estrogen-mediated dopamine efflux. *BMC Neurosci* 2009; 10:59.
292. Welboren WJ, Sweep FCGJ, Span PN, Hendrik G, Stunnenberg HG. Genomic actions of estrogen receptor α : what are the targets and how are they regulated? *Endocr Relat Cancer* 2009; 16:1073-1089.
293. Brann DW, Dhandapani K, Wakade C, Mahesh BW, Khan. Neurotrophic and neuroprotective actions of estrogen: basic mechanisms and clinical implications. *Steroids* 2007; 72:381–405.
294. Correia SC, Santos RX, Cardoso S, Carvalho C, Santos MS, Oliveira CR, Moreira PI. Effects of estrogen in the brain: is it a neuroprotective agent in Alzheimer's disease? *Curr Aging Sci* 2010; 3(2):113-26.
295. McEwen BS, Akama KT, Spencer-Segal JL, Milner TA, Waters EM. Estrogen effects on the brain: actions beyond the hypothalamus via novel mechanisms. *Behav Neurosci* 2012; 126(1):4-16.
296. Arnold PA. The organizational–activational hypothesis as the foundation for a unified theory of sexual differentiation of all mammalian tissues. *Hormones and Behavior* 2009; 55:570–578.

297. Toran-Aller CD. Developmental interaction of estrogen with neurotrophins and their receptors. In: *Neurobiological effects of sex steroid hormones*, Cambridge Press 2005, 391-411.
298. Nuñez J, Yang Z, Jiang Y, Grandys T, Mark I, Levison SW. 17beta-estradiol protects the neonatal brain from hypoxia-ischemia. . 17β-Estradiol protects the neonatal brain from hypoxia-ischemia. *Exp Neurol* 2007; 208(2):269–276.
299. Kristin M. Olesen KH, Jessen HM, Auger CJ, Auger AP. Dopaminergic activation of estrogen receptors in neonatal brain alters progesterin receptor expression and juvenile social play behavior. *Endocrinology* 2005; as doi:10.1210/en.2005-0498.
300. Markham CM, Huhman KL. Is the medial amygdala part of the neural circuit modulating conditioned defeat in Syrian hamsters? KL. Is the medial amygdala part of the neural circuit modulating conditioned defeat in Syrian hamsters? *Learn Mem* 2008; 15(1):6–12.