

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ
РАБОТЫ

УДК 577.152

**РАЗЛИЧНЫЕ ПОПУЛЯЦИИ НЕЙРОНОВ РЕЛЕВАНТНЫХ СТРУКТУР
МОЗГА КРЫС ИЗБИРАТЕЛЬНО ВОВЛЕКАЮТСЯ В ОБЕСПЕЧЕНИЕ
ПРОЦЕССОВ ДОЛГОВРЕМЕННОЙ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ ПАМЯТИ**

© 2013 г. В. В. Шерстнев¹, М. А. Грудень^{1,*}, Ю. И. Александров², З. И. Сторожева¹,
О. Н. Голубева¹, А. Т. Прошин¹

¹ФГБУ “Научно-исследовательский Институт нормальной физиологии им. П.К. Анохина” РАН

²ФГБУ “Институт психологии” РАН

С помощью иммуногистохимического метода исследовали экспрессию транскрипционного фактора *c-fos* в клетках, синтезирующих нейронспецифические белки NeuN и калбиндин D-28K в гиппокампе, черве мозжечка, моторной и ретроспективной коре мозга крыс после обучения навыку нахождения скрытой платформы в водном лабиринте. Выявляли также апоптотические нервные клетки экспрессирующие NeuN. Обнаружены значимые различия внутри и межструктурного распределения NeuN – и калбиндин-позитивных нейронов, экспрессирующих *c-fos* у обученных и контрольных животных. Выявлена взаимосвязь количества экспрессирующих *c-fos* нейронов, меченных NeuN в ретроспективной коре мозга, с показателями упрочения долговременной пространственной памяти. Предполагается, что полученные результаты свидетельствуют об избирательном вовлечении нервных клеток различных популяций нейронов, локализующихся в релевантных структурах головного мозга крыс в обеспечение процессов долговременной пространственной памяти.

Ключевые слова: обучение, долговременная память, экспрессия ранних генов, *c-fos*, нейрональные маркеры, NeuN, калбиндин D-28K.

DOI: 10.7868/S1027813313040080

ВВЕДЕНИЕ

Актуальным аспектом современных исследований системных и клеточно-молекулярных механизмов обучения и памяти является выяснение морфологических и нейробиохимических характеристик, возраста и структурного распределения нейронов, вовлеченных в обеспечение когнитивных процессов [1–3]. Одним из подходов для экспериментальной разработки указанных задач является иммуногистохимическое выявление синтезирующих определенные нейронспецифические белки клеток, которые активируются при обучении в различных структурах мозга и могут быть визуализированы по экспрессии ранних генов.

В качестве специфических нейрональных маркеров широко используют ядерный белок нервных клеток NeuN и калбиндин D-28K (КБ). NeuN обнаруживается лишь в нервной ткани, локализуясь в ядрах и перинуклеарной цитоплазме большинства нейронов центральной и периферической нервной системы млекопитающих и человека. В глиальных клетках NeuN не определяется. Однако в норме этот белок не экспрессируется в ряде

нейронов, таких как клетки Кахаля–Ретциуса неокортекса; клетки Пуркинье, клетки Гольджи, клетки Луго и нейроны зубчатого ядра мозжечка; нейроны нижних олив; митральные клетки обонятельных луковиц и некоторые другие типы нервных клеток. Синтез белка NeuN начинается в постмитотических нейробластах на ранних стадиях дифференцировки [4, 5]. Известно, что КБ относится к группе Ca^{2+} -связывающих нейронспецифических белков и выявляется в цитоплазме и ядрах определенных типов нервных клеток мозга млекопитающих и человека.

Экспрессия этого белка начинается на более поздних, по сравнению с NeuN, стадиях дифференцировки нейронов. Показано, что КБ синтезируется в отдельных немногочисленных популяциях нервных клеток. Так, в неокортексе крыс КБ-позитивные нейроны составляют около 5% от общего числа нервных клеток и большей частью представляют собой однородную популяцию интернейронов, локализующихся в 1, 2, 3 оливах коры мозга.

Белок КБ обнаруживается в гранулярных клетках зубчатой фасции, в интернейронах CA2-CA4 и некоторых пирамидных нейронах CA1-CA2 полей гиппокампа. В мозжечке КБ экспрессируется

* Адресат для корреспонденции: 125009 г. Москва, ул. Моховая, 11, стр. 4, тел.: (495) 601-21-30, e-mail: m.grudeny@nphys.ru.

лишь в клетках Пурькинью и отдельных клетках Гольджи [6, 7].

Таким образом, особенности экспрессии указанных белков в определенных типах нервных клеток позволяют использовать их для картирования мест локализации различных нейрональных популяций.

Надежным молекулярным маркером пластических перестроек нервных клеток, вовлеченных в процессы обучения и формирование долговременной памяти, считают индуцированную экспрессию раннего гена *c-fos*. Убедительно показано, что экспрессия данного гена сопряжена с пластическими изменениями нейронов при различных формах обучения, а подавление синтеза белка *c-fos* вызывает нарушение долговременной памяти [8, 9]. Следует также отметить, что детекцию NeuN и КБ часто применяют в экспериментальных исследованиях процессов нейрогенеза, протекающих в зрелом мозге, для выявления вновь образованных нервных клеток различного возраста и оценки участия этих нейронов в обеспечении механизмов обучения и памяти [10, 11].

В связи с изложенным выполненная нами работа направлена на исследование особенностей вовлечения различных популяций нейронов, локализующихся в релевантных структурах мозга крыс, в обеспечении процессов долговременной пространственной памяти. В гиппокампе (ГП), черве мозжечка (ЧМ), моторной (МК) и ретроспениальной (РК) коре мозга были выявлены и оценены различия в составе и числе меченных NeuN и КБ нервных клеток, экспрессирующих *c-fos* после обучения животных навыку нахождения скрытой платформы в водном лабиринте.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены на взрослых крысах-самцах линии Wistar ($n = 20$) 8-месячного возраста массой тела 450–470 г (питомник лабораторных животных “Столбовая” НЦБМ, РАМН) с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директиве Европейского сообщества (86/609 ЕС), а также в соответствии с “Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных” (ФГБУ “Научно-исследовательского института нормальной физиологии им. П.К. Анохина” РАМН, протокол № 1 от 03.09.2005 г.). Животные на протяжении двух недель до начала эксперимента были адаптированы к условиям вивария института. Крыс содержали по три особи в клетках в условиях свободного доступа к пище и воде при постоянной комнатной температуре $+21 \pm 1^\circ\text{C}$ и 12-часовом световом режиме.

Обучение животных ($n = 7$) проводили в пространственном водном лабиринте, который представлял собой круглый бассейн диаметром 160 см

и высотой 60 см с серой внутренней поверхностью, наполненный водой ($23 \pm 2^\circ\text{C}$) до высоты 40 см. Расположение в бассейне прозрачной платформы диаметром 9 см, находившейся на 2 см ниже поверхности воды, как и обстановочных стимулов в экспериментальной комнате, было постоянным. Крыс обучали в течение 4 дней с перерывом между сеансами в 24 ч. Во время сеанса животных помещали в воду с четырех разных случайно выбранных точек. После достижения платформы животного оставляли на ней на 30 с, затем помещали в домашнюю клетку на 60 с (до начала следующей пробы). Крыс, не нашедших платформу за 60 с, мягко направляли к ней. В каждой пробе фиксировали время, необходимое для достижения платформы. Животных группы “активный контроль” ($n = 7$) подвергали принудительному плаванию в отсутствие платформы по описанному ранее протоколу. При этом время плавания в контрольной группе соответствовало времени, проведенному в воде обучавшимся животным, т.е. каждому обучавшемуся животному по времени и паттерну плавания соответствовала одна “контрольная” особь. Группу “пассивный контроль” ($n = 6$) составили крысы постоянно находившиеся в домашних клетках.

Животных декапитировали спустя 5 мин по окончании последнего сеанса обучения или процедуры принудительного плавания. Крыс, находящихся в домашних клетках (“пассивный контроль”) декапитировали в тот же день, что и крыс других групп. Мозг всех животных извлекали из черепной коробки, замораживали в жидком азоте и хранили при -80°C . В последующем готовили фронтальные срезы толщиной 20 мкм на криостате HR 400 (Микром, Германия). Границы анализируемых церебральных структур, принимающих непосредственное участие в обеспечении исследуемой формы памяти, определяли в соответствии с атласом мозга крысы [12]: ГП (от -2.80 до -4.30 мм относительно Брегмы), МК ($+2.5$ до $+3.5$ мм от Bregma), РК (-4.0 до -5.0 мм от Bregma), ЧМ (-10.52 до -11.6 мм от Bregma). Общее количество срезов мозга на одно животное составило: ГП и РК ($n = 75$), МК ($n = 100$), ЧМ ($n = 50$). Серийные срезы мозга фиксировали в 4%-ном параформальдегиде и подвергали иммунофлюоресцентному окрашиванию на синтезируемый белок *c-Fos*, маркер развивающихся и зрелых нейронов – белок NeuN, маркер зрелых нейронов – белок калбиндин-D28K и маркер апоптоза – специфические фрагменты ДНК (ApoDNA). Для выявления NeuN – позитивных клеток в качестве первичных антител использовали моноклональные антитела мыши к NeuN, конъюгированные с биотином (US Biological, USA) в разведении 1 : 100 с последующей обработкой стрептавидином (в разведении 1 : 100) и

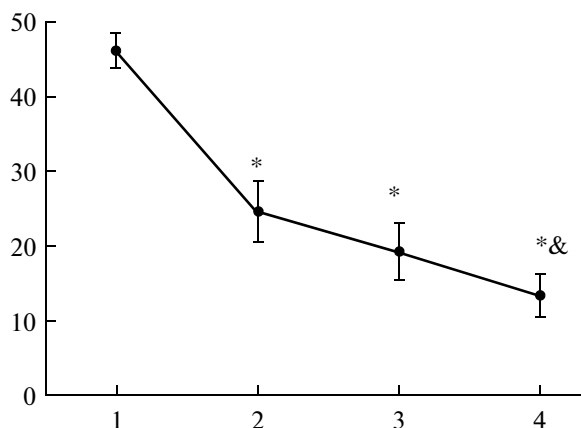


Рис. 1. Динамика формирования пространственного навыка в лабиринте Морриса у крыс Wistar. По оси абсцисс – дни обучения, по оси ординат – среднее время достижения платформы в сеансе обучения, выраженное в секундах (с). * $p < 0.05$ по сравнению с первым днем обучения, & $p < 0.05$ по сравнению со вторым днем обучения.

окрашиванием срезов конъюгатом флюоресцентного красителя тирамида с антителами кролика к стрептавидину (Perkin Elmer, USA). КБ-позитивные клетки выявляли инкубированием с кроличьими афино-очищенными поликлональными IgG к калбиндину-D28K (Chemicon, USA) с последующим использованием флюоресцентной метки Alexa-Fluor 568, конъюгированной с ослиными моноклональными антителами к IgG кролика. Для выявления количества клеток экспрессирующие белок c-fos фиксированные срезы мозга крыс отмывали (3 раза по 5 мин) 0.1 М фосфатным буфером, pH 7.4, помещали в 2.5%-ный раствор нормальной сыворотки осла для блокирования неспецифического связывания на 30 мин. Затем срезы подвергали инкубации с кроличьими поликлональными антителами против c-fos (Calbiochem, USA), в разведении 1 : 2000 в течение 18 ч, после чего их отмывали (6 × 5 мин) 0.3% Triton X-100 на 0.1 М фосфатном буфере, pH 7.4. Срезы обрабатывали биотинилированными козьими вторичными антителами против кролика (Vector Laboratories, USA) в разведении 1 : 300 на 0.1 М фосфатном буфере, pH 7.4, в течение 2 ч, отмывали (5 × 5 мин) и помещали в раствор, содержащий 1% раствор комплекса биотина с стрептавидином (PK-6101, Vector Laboratories, USA) на 1 ч. После (4 × 5 мин) промывания 0.1 М фосфатным буфером, pH 7.4, срезы обрабатывали раствором антител к стрептавидину с флюоресцентным красителем Alexa-350 (Perkin Elmer, USA).

Для контрастирования ядер клеток использовали смесь DAPI (4',6-diamidino-2-phenylindole)/Antifage Solution (Chemicon, USA). Выявление NeuN позитивных апоптотических клеток

осуществляли с помощью коммерческих наборов ApopTag Fluorescein In Situ Apoptosis Detection Kit и ApopTag Red In Situ Apoptosis Detection Kit (Chemicon, USA), основанных на детекции специфических фрагментов ДНК, образующихся при программируемой гибели клеток. В работе также проводили двойное иммуногистохимическое окрашивание срезов ткани мозга антителами против c-fos и NeuN, c-fos и КБ, c-fos и ApoDNA с использованием различных флюоресцентных красителей. Визуализацию окрашенных срезов проводили на микроскопе OLYMPUS BX51- Reflected fluorescence system (Olympus, USA) используя специализированные фильтры: U-MWU2 (Alexa Fluor-350 и DAPI), U-MNB2 (Alexa Fluor-488, Tyramide), а также компьютерную программу обработки информации Viewfinder Lite (USA). Подсчет позитивно окрашенных нервных клеток проводили на каждом исследованном срезе при увеличении ×200. Определяли количество клеток меченых использованными в работе маркерами в 1 мм² ткани каждой из исследованных структур мозга крыс.

При обработке данных использовали непараметрические методы Манна–Уитни и парного критерия Вилкоксона с помощью программы “Statistica 6”. Статистически значимыми считали различия с уровнем $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Анализ динамики среднего времени достижения скрытой платформы – основного показателя формирования у животных долговременной пространственной памяти, выявил, что в первый день обучения этот показатель составил 44.8 ± 3.7 с. Во второй день обучения наблюдалось статистически значимое ($p < 0.05$) сокращение среднего времени выполнения навыка достижения платформы до 24.5 ± 4.3 с. К четвертому дню обучения значение среднего времени достижения платформы составило 13.1 ± 2.9 с, что достоверно ниже ($p < 0.01$ – $p < 0.05$) чем в первом или втором сеансах обучения (рис. 1). Указанные показатели обучения сопоставимы с соответствующими величинами среднего времени достижения платформы в водном лабиринте половозрелыми крысами Wistar, документированными нами в других экспериментах [13].

Оценка числа клеток, продуцирующих белки, использованные в качестве маркеров, была проведена в ГП, МК, РК и ЧМ-структурах головного мозга, непосредственно участвующих в формировании долговременной пространственной памяти у крыс и мышей при обучении в водном лабиринте [14]. При этом учитывали, что церебральные структуры характеризуются различиями выраженности и паттернов поведенческой специализации

нейронов. Так, в РК мозга грызунов наиболее активны процессы специализации нервных клеток относительно вновь приобретенного поведенческого опыта [2].

Результаты иммуногистохимических исследований выявили практическое отсутствие экспрессии c-fos либо ее низкий уровень в изучаемых структурах мозга животных группы “пассивный контроль”. Наибольшее число c-fos позитивных нейронов было отмечено в РК и ЧМ: 22.7 ± 2.9 клеток/мм² и 3.0 ± 1.2 клеток/мм² соответственно. Учитывая полученные результаты, выявление и подсчет клеток меченных другими маркерами на срезах головного мозга крыс группы “пассивный контроль” не проводили.

В группе “активный контроль” максимальная плотность c-fos экспрессирующих нейронов документирована в РК мозга (164.07 ± 57.1 клеток/мм²), а минимальная – в ЧМ (34.5 ± 13.5 клеток/мм²), что достоверно отличается от количества указанных клеток в ГП (55.1 ± 20.2 клеток/мм²) и МК (84.9 ± 11.6 клеток/мм²). Структурное распределение c-fos позитивных нейронов меченных NeuN соответствует структурному распределению клеток экспрессирующих c-fos при сравнительно более высокой плотности последних. Количество c-fos позитивных клеток меченных другим нейрональным маркером КБ в 5–8 раз ниже числа NeuN+/c-fos+ нейронов в соответствующих церебральных структурах (рис. 2а). Это согласуется с фактами о существенно меньшей популяции КБ позитивных нервных клеток локализующихся в гиппокампе, мозжечке и коре мозга млекопитающих, по сравнению с популяцией нейронов экспрессирующих белок NeuN [6, 7]. Численность апоптотических NeuN позитивных нейронов (Аро+/NeuN+) в ГП, МК и РК мозга была сходной (34.0 ± 5.2 клеток/мм², 46.9 ± 8.0 клеток/мм², 42.0 ± 23.6 клеток/мм² соответственно), значительно превышая количество таких нервных клеток (7.3 ± 1.2 клеток/мм²) в ЧМ (рис. 2а).

У обученных крыс по сравнению с “активным контролем” в ГП, РК и МК мозга обнаружено достоверное ($p < 0.05$) повышение количества как c-fos позитивных клеток, так и нервных клеток, в которых были выявлены две метки c-fos и NeuN. Вместе с тем в ЧМ значимые различия указанных показателей не обнаружены. Сравнение количества КБ позитивных клеток, экспрессирующих c-fos, в мозге животных из групп обучения и “активного контроля” выявило достоверные различия ($p < 0.05$) в ГП и МК в отличие от РК и ЧМ. Число NeuN позитивных нейронов, погибших путем апоптоза в РК мозга обученных крыс, значительно ($p < 0.05$) превышало их содержание у контрольных животных (121.3 ± 35.7 клеток/мм² и 42.0 ± 23.9 клеток/мм² соответственно, рис. 2б).

В группе “активный контроль” обнаружены отрицательная корреляция с пограничным уровнем достоверности между временем плавания крыс на 2-й день эксперимента и количеством NeuN позитивных нейронов, экспрессирующих c-fos в РК ($R_s 0.9428$, $p = 0.057$), а также отрицательная связь, не достигавшая уровня достоверности, между временем плавания на 2-й день и числом экспрессирующих c-fos клеток в РК мозга ($R_s 0.9062$, $p = 0.094$). В группе обученных животных документирована положительная корреляция количества NeuN позитивных нервных клеток экспрессирующих c-fos с показателями времени достижения платформы в первой пробе во 2-й, 3-й и 4-й дни обучения (рис. 3). Во 2-й день – достоверная корреляция ($R_s 0.8606$, $p = 0.028$); в 3-й день – положительная связь, имеющая характер тенденции ($R_s 0.7767$, $p = 0.69$) и в 4-й день – недостоверная положительная корреляция ($R_s 0.8942$, $p = 0.126$) (рис. 3а–3в).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты проведенных поведенческих экспериментов и данные, полученные нами ранее, указывают, что формирование у крыс долговременной памяти началось уже к 2-му дню обучения, а стабильная пространственная долговременная память была сформирована через 4 дня от начала процедуры обучения животных в водном лабиринте.

У обученных крыс по сравнению с “активным контролем” выявлено значительное усиление экспрессии c-fos в ГП и коре мозга. Эти данные согласуются с наблюдениями многих авторов, исследовавших экспрессию гена c-fos в мозге грызунов при формировании долговременной пространственной памяти [15, 16]. Можно полагать, что имеющиеся результаты отражают участие указанных церебральных структур в механизмах долговременной пространственной памяти.

Вместе с тем нами обнаружена количественная и качественная неоднородность вовлечения в процессы обучения и формирования долговременной пространственной памяти изученных популяций нервных клеток, локализующихся в ГП, МК и РК мозга. Так, значительное увеличение количества NeuN позитивных нервных клеток, экспрессирующих c-fos, после обучения обнаружено в ГП и коре мозга, но не в ЧМ. Отмечено, что плотность NeuN позитивных нейронов в МК и РК более чем в 2 раза ($p < 0.05$) превышает таковую в ГП. Достоверно большее число c-fos+КБ+ позитивных нейронов в группе обучения по сравнению с группой контроля выявлено лишь в ГП и МК. При этом количество таких нервных клеток было сопоставимо в указанных структурах.

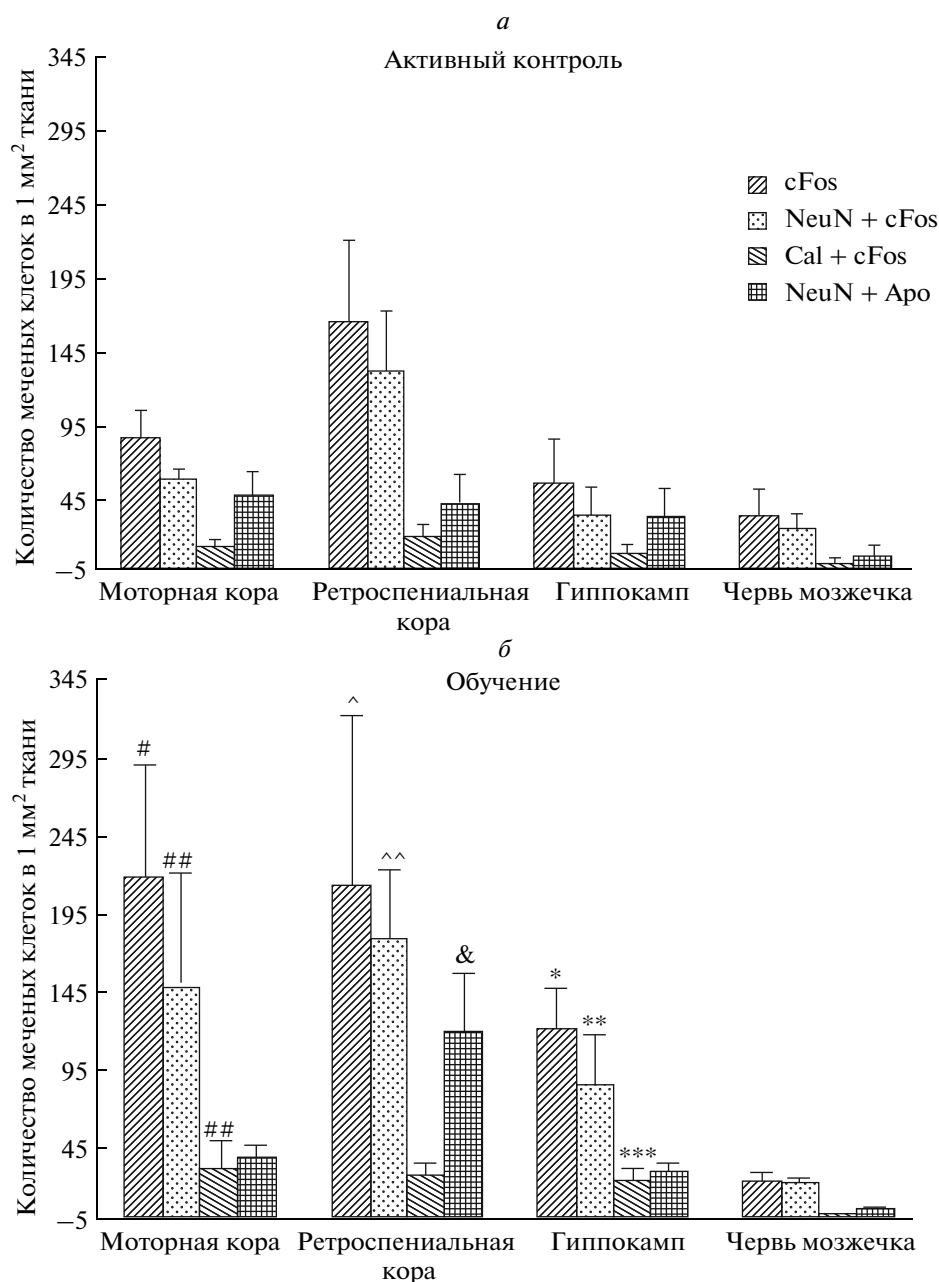


Рис. 2. Динамика распределения c-fos, NeuN, калбиндинпозитивных клеток в релевантных структурах мозга крыс Wistar при обучении и “активном контроле”.

По оси абсцисс – структуры мозга; по оси ординат – количество меченых клеток в 1 мм² ткани.

Примечание.

* $p \leq 0.05$ по сравнению с количеством c-fos+ клеток в гиппокампе крыс группы контроля;

** $p \leq 0.05$ по сравнению с количеством NeuN + c-fos+ клеток в гиппокампе крыс группы контроля;

*** $p \leq 0.05$ по сравнению с количеством KB+ c-fos+ клеток в гиппокампе крыс группы контроля;

$p \leq 0.05$ по сравнению с количеством c-fos+ клеток в области моторной коры у крыс группы контроля;

$p \leq 0.05$ по сравнению с количеством NeuN + c-fos+ клеток в области моторной коры у крыс группы контроля;

$p \leq 0.05$ по сравнению с количеством KB+ c-Fos+ клеток в области моторной коры у крыс группы контроля;

^ $p \leq 0.05$ по сравнению с количеством c-fos+ клеток в области ретроспониальной коры у крыс группы контроля;

^^ $p \leq 0.05$ по сравнению с количеством NeuN + c-fos+ клеток в области ретроспониальной коры у крыс группы контроля;

& $p \leq 0.05$ по сравнению с количеством NeuN +Apo+ клеток в области ретроспониальной коры у крыс группы контроля.

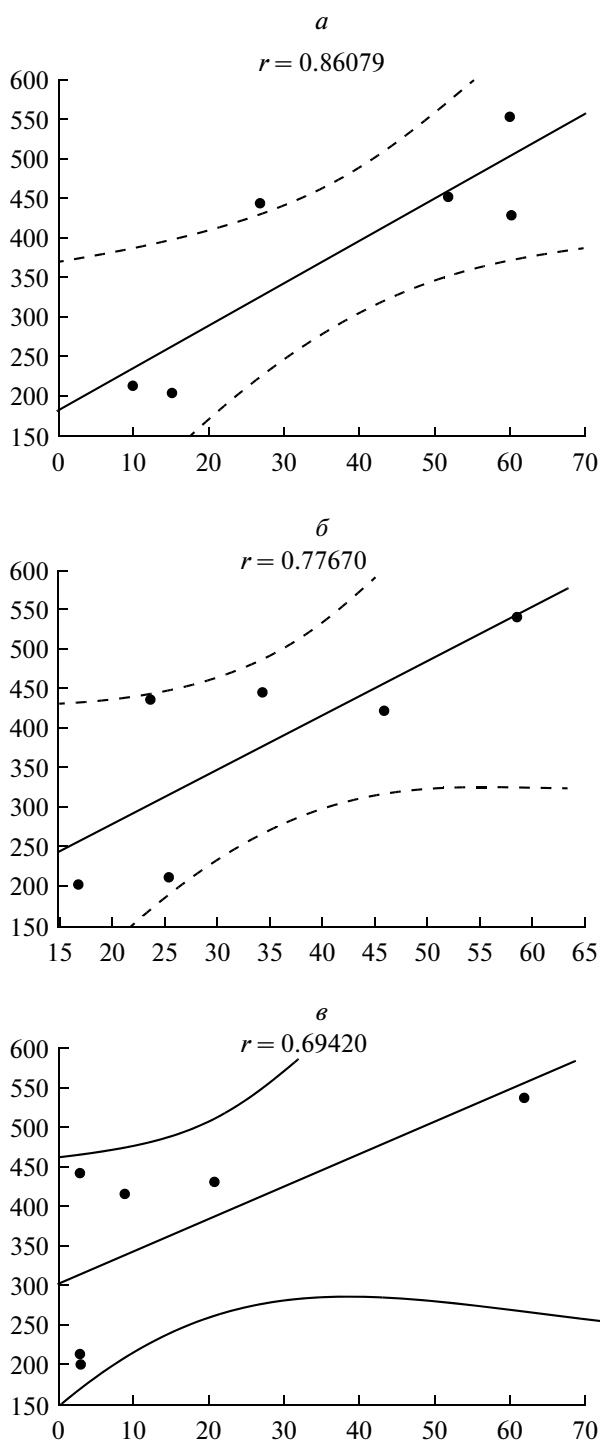


Рис. 3. Корреляции между числом клеток, экспрессирующих *c-fos+NeuN+* в ретроспленальной коре и показателями долговременной пространственной памяти.

По оси абсцисс – количество меченых клеток в 1 мм² ткани, по оси ординат – время (секунды) достижения платформы в первой пробе второго (а), третьего (б) и четвертого (в) дней обучения. Пунктирная линия – 95%-ный доверительный интервал.

Особый интерес вызывает факт избирательного и выраженного увеличения числа апоптотических нейронов экспрессирующих NeuN в РК обученных животных, демонстрирующий участие процессов программируемой гибели клеток мозга в механизмах научения и памяти, обнаруженное нами ранее [17, 18]. Этот факт, возможно, еще одно экспериментальное подтверждение активного формирования поведенческих специализированных нейронов в РК мозга грызунов, что было показано в наших ранее проведенных исследованиях [19]. Учитывая данные о значительном возрастании в РК мозга количества именно NeuN позитивных нейронов, экспрессирующих *c-fos* при обучении, и сопряженность этих нервных клеток с периодом упрочения долговременной пространственной памяти, можно полагать, что нейроны, приобретающие поведенческие специализации и вовлекаемые в новые нейрональные системы, рекрутируются из популяции клеток, синтезирующих нейронспецифический белок NeuN.

В настоящее время имеются многочисленные экспериментальные данные об участии мозжечка в механизмах долговременной пространственной памяти [14, 20]. Однако результаты выполненной работы демонстрируют, что NeuN и КБ позитивные нейроны медиального отдела мозжечка – червя не вовлекаются в процессы долговременной пространственной памяти, формируемой у взрослых крыс в используемой модели водного лабиринта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, документированная картина регионального распределения активирующихся и погибших при обучении нервных клеток, экспрессирующих маркерные белки NeuN и КБ, а также характер их взаимосвязи с показателями обучения, на наш взгляд, отражает специфику вовлечения нейронов этих популяций в механизмы формирования долговременной пространственной памяти у взрослых крыс.

Полученные нами данные свидетельствуют, что популяции нервных клеток, экспрессирующие различные нейронспецифические белки NeuN и калбиндин D-28K и локализующиеся в релевантных структурах мозга взрослых крыс, избирательно вовлекаются в обеспечение определенных процессов долговременной пространственной памяти. Результаты выполненной работы документируют эффективность используемого методического подхода для выявления и характеристики нейрональных популяций рекрутируемых в механизмы обучения и памяти.

Работа выполнена при поддержке РФФИ, проект № 12-06-00077.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Dudai Y.* // *Annu. Rev. Neurosci.* 2012. 35:227–247.
2. *Александров Ю.И.* // *Журн. высш. нервн. деят.* 2005. Т. 55. С. 842–860.
3. *Zhao C., Deng W., Gage F.H.* // *Cell.* 2008. V. 132. P. 645–660.
4. *Mullen R.J., Buck C.R., Smith A.M.* // *Development.* 1992. V. 116. P. 201–211.
5. *Коржевский Д.Е., Петрова Е.С., Кирик О.В., Безнин Г.В., Сухорукова Е.Г.* // *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия.* 2010. Т. 5. С. 57–63.
6. *Andressen C., Blumche I., Celio M.R.* // *Cell Tissue Res.* 1993. V. 271. P. 181–208.
7. *German D.C., Ng M.C., Liang C.L., McMahon A., Iacophio A.M.* // *Neurosci.* 1997. V. 81. P. 735–745.
8. *Анохин К.В.* // *Успехи функциональной нейрохимии.* СПб.: Изд-во СПбУ, 2003. С. 33–45.
9. *Guzovski J.F.* // *Hippocampus.* 2002. V. 12. P. 86–104.
10. *Aasebo I.E.V., Blankvoort S., Tashiro A.* // *Europ. J. Neurosci.* 2011. V. 33. P. 1094–1111.
11. *Kempermann G.* *Adult neurogenesis, stem cells and neuronal development in brain.* Oxford: Univ. Press, 2005. 546 p.
12. *Paxinos G., Watson C.* *The rat brain in stereotaxic coordinates.* Oxford: Acad. Press. 1998. 474 p.
13. *Соловьева О.А., Сторожева З.И., Прошин А.Т., Шерстнев В.В.* // *Рос. физиол. журн.* 2011. Т. 97. С. 146–154.
14. *Hooge R.D., De Degh P.P.* // *Brain Res. Rev.* 2001. V. 36. P. 66–90.
15. *Wahn S.D., Brown M.W., Erichsen J.T., Aggleton J.P.* // *J. Neurosci.* 2000. V. 20. P. 2711–2718.
16. *Aggleton J.P., Brown M.W., Quarterly J.* // *Experim. Psychology.* 2005. V. 5813. P. 218–233.
17. *Шерстнев В.В., Юрасов В.В., Сторожева З.И., Грудень М.А., Яковлева Н.И.* // *Журн. высш. нервн. деят.* 2005. Т. 55. С. 729–733.
18. *Шерстнев В.В., Юрасов В.В., Сторожева З.И., Грудень М.А., Прошин А.Т.* // *Нейрохимия.* 2010. Т. 27. С. 130–127.
19. *Сварник О.Е., Анохин К.В., Александров Ю.И.* // *Журн. высш. нервн. деят.* 2001. Т. 51. № 1. С. 138–761.
20. *Rochefort C., Lefort J.M., Rondi-Reig L.* // *Frontiers in neural circuits.* 2003. V. 7. P. 1–11.

Поступила в редакцию
03.06.2013 г.