

# НЕЙРОИММУНОЛОГИЯ

NeuroImmunology

Ежеквартальный научно-практический рецензируемый журнал

Том VII, № 2, 2009



## ИССЛЕДОВАНИЯ

## КЛИНИКА

## ДИАГНОСТИКА

## ЛЕЧЕНИЕ

- нейроиммунные взаимодействия
- демиелинизирующие процессы
- рассеянный склероз
- аутоиммунная патология
- сосудистая патология
- нейроинфекции
- нейродегенеративные и нервно-мышечные заболевания
- проблемы паркинсонизма, эпилептологии
- психоневрология
- нейроонкоиммунология
- иммунофармакология, иммунотерапия

## ЭВОЛЮЦИОННЫЕ ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОХИМИЧЕСКОЙ КОМПЕНСАЦИИ НАРУШЕННЫХ ФУНКЦИЙ МОЗГА

Т.Н.Соллертинская

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М.Сеченова РАН, Санкт-Петербург

## THE EVOLUTIONARY PECULIARITIES OF NEUROCHEMICAL COMPENSATION OF DISTURBANCED BRAIN FUNCTIONS

T.N.Sollertinskaja

Sechenov' Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry RAS, St.-Petersburg

В статье представлены результаты изучения роли биологически активных веществ пептидной природы: Семакса, Селанка и Кортексина в компенсации нарушенных функций мозга при функциональной (невротические состояния) и органической (деструкция гиппокампа) патологии в восходящем ряду млекопитающих (насекомоядные, грызуны, приматы). Получены данные о том, что на начальном уровне млекопитающих (ежи) компенсаторные эффекты препаратов при функциональной патологии проявляются преимущественно в восстановлении врожденных форм нервной деятельности. Роль препаратов в компенсации нарушенных высших нервных функций неотчетлива и кратковременна. При органической патологии компенсаторные эффекты Кортексина и Селанка более выражены и длительны, в особенности при введении препаратов на ранних этапах деструкции. Обнаружено, что у грызунов по сравнению с насекомоядными возрастает роль Кортексина и Селанка в компенсации нарушенных функций мозга при функциональной патологии. Антиамнестические эффекты препаратов более длительны. При органической патологии препараты проявляли выраженное компенсаторное влияние на все изученные показатели следовых условных реакций (СУР): моторные, вегетативные. Показано, что в отличие от насекомоядных у грызунов компенсаторные эффекты Кортексина, Семакса и Селанка на нарушенные функции мозга при функциональной патологии возрастают по выраженности и длительности, приобретая черты специфичности. Установлены новые закономерности: у приматов компенсаторные эффекты Кортексина более отчетливо выражены при тормозном типе невроза, Семакса – при возбуждательном, Селанка при всех типах невротических нарушений и носят особенно длительный характер. Полученные данные обсуждены и интерпретированы с точки зрения нейрофизиологических и иммуногистохимических механизмов влияния.

**Ключевые слова:** функциональная компенсация, органическая компенсация, деструкция гиппокампа, амнезия, невроз.

The present work is devoted to the study of the polipeptide bioregulators Semax, Selank and Cortexin in the compensation of disturbed brain functions in functional and organic pathology in the ascending row of mammals: insectivores, rodents and primats.

**Key words:** functional compensation, organic compensation, destruction of hippocampus, amnesia, neurosis.

### Введение

Проблема компенсации нарушенных функций мозга, в особенности высших нервных функций, мнестических и когнитивных процессов является одной из наиболее актуальных проблем нейрофизиологии и медицины. Однако, несмотря на большое количество как

отечественных [1, 2, 8, 28, 30], так и зарубежных данных в эволюционном плане, она изучена недостаточно. Проблема пластичности нервной системы, механизмов развития компенсаторной деятельности центральной нервной системы в филогенезе позвоночных

была в центре пристального внимания А.И.Карамяна в ранний период его научной деятельности [11]. При изучении компенсаторных механизмов деятельности центральной нервной системы А.И.Карамян выделил 2 формы компенсации: органическую и функциональную. Органической компенсацией он называл те формы компенсаторной деятельности, когда восстановление нарушенных функций наступает за счет уцелевших нервных клеток. Вторая форма компенсаторной деятельности – функциональная – связана со сложной проблемой внутрицентральных отношений различных отделов нервной системы. При этой форме компенсации нарушенные функции восстанавливаются за счет активации других мозговых центров. На основании анализа полученных сравнительно-физиологических данных в 50-е годы А.И.Карамяном была сформулирована гипотеза об эволюции компенсаторной деятельности мозга, имеющая не только теоретическое, но и важное практическое значение. Согласно этой гипотезе у низших позвоночных возможности компенсаторной деятельности центральной нервной системы ограничены, причем органическая компенсация является основной формой, а функциональная же – находится на низком уровне развития. У высокоорганизованных животных эти соотношения меняются в противоположном направлении. По мере развития нервной системы, возникновения и формирования новой коры и установления новых внутрицентральных связей возможности функциональной компенсации расширяются.

Известно, что одной из актуальных проблем современной физиологии является поиск и исследование новых нейротропных средств, стимулирующих когнитивные функции мозга и способные оказывать нейропротекторное действие в условиях различной патологии центральной нервной системы. Это определяется увеличением стрессорной нагрузки, длительным психическим напряжением, сопровождающим многие сферы деятельности человека, ростом различных неврологических заболеваний. В настоящее время показано, что вещества пептидной природы являются регуляторами многих важных физиологических процессов в организме, в том числе и регуляции функций центральной нервной системы [3-5].

К биологически активным веществам пептидной природы последнего поколения относят Кортексин, созданный в 1986 г. на базе ВМА (Санкт-Петербург), а также Семакс и Селанк, синтезированные в Институте молекулярной генетики РАН (Москва). В клинических работах установлено, что Кортексин, Семакс и Селанк обладают антиамнестическими и нейропротективными свойствами [22, 25]. Показана их высокая терапевтическая эффективность при сосудистых поражениях мозга и в комплексной терапии при черепно-мозговых травмах. Экспериментальные исследования по изучению Селанка на функции мозга единичны и выполнены преимущественно в пла-

не изучения его противотревожного действия [15]. Данные по Семаксу многочисленны, они посвящены в основном изучению его роли в регуляции различных форм поведения и взаимодействия пептида с различными системами мозга [16, 21]; по Кортексину – в доступной нам литературе практически отсутствуют. Традиционно гиппокамп млекопитающих связывают с регуляцией процессов памяти [7]. Однако экспериментальные работы и клинические наблюдения об антиамнестических эффектах Семакса, Селанка и Кортексина в условиях деструкции гиппокампа в литературе отсутствуют. С учетом вышеизложенного настоящее сообщение посвящено сравнительному изучению роли Кортексина, Семакса и Селанка в компенсации нарушенных высших нервных функций при функциональной и органической патологии в восходящем ряду млекопитающих.

#### Материал и методика.

Опыты выполнены на насекомоядных (ежи), грызунах (крысы, кролики) и приматах (обезьяны). Использована модель пищевого поведения. Опыты проведены в условиях свободного поведения с одновременной регистрацией ЭЭГ, вегетативных и моторных показателей ВНД (насекомоядные и грызуны) и в приматологическом кресле (приматы) с регистрацией этих же показателей ВНД. Помимо положительных условных рефлексов и некоторых видов внутреннего торможения (угасательное, дифференцировочное) изучены следующие виды памяти: условно рефлекторная (следовые условные реакции, СУР), кратковременная (перерывы в работе 6-10 дней), долговременная (перерывы в работе до 1 месяца), образная (тест Хантера-Керра), оперативная (выбор стороны подкрепления). Функциональные (невротические) нарушения у насекомоядных и грызунов вызывались путем повышенной нагрузки на аналитико-синтетическую деятельность мозга (выработкой тонких дифференцировок, СУР с большим временем отставления – до 25 с). У крыс применялся также метод жесткой фиксации в специальном иммобилизационном станке (45 мин). У обезьян – путем создания для них экстремальных условий, предъявляя им в течение 45 мин сверхгромкие и сверхсильные звуковые и световые раздражители в неизбежном положении – в приматологическом кресле, помещенном в звукоизолированную камеру. Модель органической патологии изучалась путем деструкции полей гиппокампа. Учитывая данные [19], что у насекомоядных поле СА1 дорзального гиппокампа является стратегически наиболее важным для интегративной деятельности мозга, у насекомоядных и грызунов осуществлялась деструкция именно этого поля. Разрушение гиппокампальных образований проводилась путем подачи через стереотаксически имплантированные (у ежей – по атласу Штарка 1970 г. с поправками, разработанными для этих животных в лаборатории А.И.Карамяна; для крыс и кроликов – по

атласу Буреша 1967) в эти структуры нихромовые bipolarные электроды с межэлектродным расстоянием 0.3-0.5 мм постоянного тока силой 5 мА в течение 15-30 с. По окончании опытов проводился морфологический контроль очагов деструкции на срезах мозга толщиной 90-120 мкм с использованием метода Ниссля. Изучение электрографических коррелятов СУР осуществлялось посредством имплантации монополярных электродов с серебряными шаровидными (диаметром 0,5-1 мм) кончиками в переднюю, заднюю лимбические области и соматомоторную кору (Lende P.A., Sadler R.M. 1977). Индифферентный (нулевой) электрод помещался в область лобной пазухи. Для исключения электрических помех и фильтрации актов движения при регистрации вегетативных показателей в установке использовался специально разработанный для этого усилитель с настроенными режекторными (исключающими или гасящими эти помехи) фильтрами. Регистрация двигательного компонента осуществлялась при помощи автоматического универсального электронного таймера-хронометра с аналого-цифровым преобразователем и датчиками, который позволяет объективно оценить латентные периоды (ЛП) моторных реакций и их изменение с точностью до 0.01 с. Для измерения и регистрации вегетативных показателей у экспериментальных животных были использованы специально изготовленные электроусилители, датчики, электроды и манжетки. По пневмограмме (ПГ) и электрокардиограмме (ЭКГ) измеряли частоту дыхательных движений (ЧДД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), наличие или отсутствие в них патологических изменений. Для сердечных и дыхательных компонентов СУР определяли выраженность реакции (величину изменений ЧДД и ЧСС после предъявления условного стимула по сравнению с фоном в %-м соотношении), знак реакции и паттерн ответа. Эксперименты на обезьянах проведены в условиях как свободного поведения, так и в приматологическом кресле с мультипараметрической регистрацией вегетативных, моторных и ЭЭГ показателей различных зон новой коры (передняя и задняя префронтальные, теменные, моторные, затылочные области и вентральный гиппокамп). Запись ЭКГ у обезьян осуществляли с помощью закрепленных на грудной клетки (в области 5 межреберья по среднеключичной линии) и на нижней правой конечности отводящих электродов, подключенных к регистрирующему прибору. Регистрацию пневмограммы проводили посредством помещенного на грудной клетке датчика из силиконовой ниппельной трубки, заполненной графитовым порошком и соединенным с пневмографом. На пневмограмме исследовали частоту дыхательных движений (ЧДД), амплитуду и равномерность дыхательных волн. На электрокардиограмме изучали ЧСС по зубцам R, наличие или отсутствие нарушений ритма сердца по расстоянию между зубцами R. Погружение электродов в гиппо-

кампальные структуры и зоны новой коры у обезьян осуществляли стереотаксически по координатам стереотаксического атласа для приматов (Snider a. Lee 1961). Регистрацию электрической активности коры и гиппокампальных образований при изучении различных видов памяти производили на 16-ти канальном электроэнцефалографе Sanei-Apparatus, в части опытов с одновременной компьютерной обработкой и видеозаписью поведенческих изменений. Результаты исследований обрабатывали статистическими методами. Оценивалась средняя составляющая изучаемых показателей по каждому компоненту и среднеквадратичное отклонение. Сравнение этих величин проводилось с помощью критерия Стьюдента. Для определения достоверности использовался уровень значимости  $p < 0.05$ . Окончательная статистическая обработка проводилась с помощью компьютерной программы Micro Call Original 7.0. Биологически активные вещества пептидной природы всем животным вводили внутримышечно (Кортексин) и интраназально (Семакс и Селанк) в дозах: Кортексин – 1 мг/кг (обезьяны), 0.1 мг/животное (насекомоядные и грызуны), Семакс – 0.1-5 мкг/кг, Селанк – 30-100 мкг/кг. При проведении исследований особое внимание было уделено компенсаторным эффектам исследуемых препаратов на нарушенные функции мозга, их различным влияниям на разные стадии («каскады») и типы невротических нарушений у обезьян, корреляцию нормализующих эффектов между ЭЭГ, вегетативными и клиническими (поведенческими) изменениями. Для более точного анализа установленных закономерностей в работе была оценена динамика коэффициентов межсистемных взаимоотношений ЧСС и ЧДД – Q условные единицы (у.е.) и кросс-корреляции в процессе опытов и после введения препаратов по методу, предложенному К.В.Судаковым, О.П.Таракановым и Н.А.Фудиным (1994).

### Результаты

*Особенности компенсаторных эффектов пептидных препаратов у насекомоядных.*

Установлено, что у ежей формирование следовых условных реакций (СУР) возможно лишь при коротком времени отсрочки не более 10-15 с. Типичной формой СУР по моторным и вегетативным компонентам является налично-следовой ответ [19]. По ЭЭГ-коррелятам условные реакции (УР) регистрируются преимущественно в наличную фазу; в следовую они неотчетливы по паттернам и выраженности. Установлено, что при попытке выработать СУР с большим временем отставления (до 25 с) или же абсолютное дифференцировочное торможение у ежей развивались невротические нарушения.

Следует отметить, что развитие патологических нарушений у ежей носит типологически-зависимый характер. У животных с преобладанием возбудительного процесса регистрируются наличие парадоксаль-

ных и ультрапарадоксальных отношений, повышение межсигнальной активности. У ежей с преобладанием тормозного процесса наблюдается полное торможение условных и безусловных реакций.

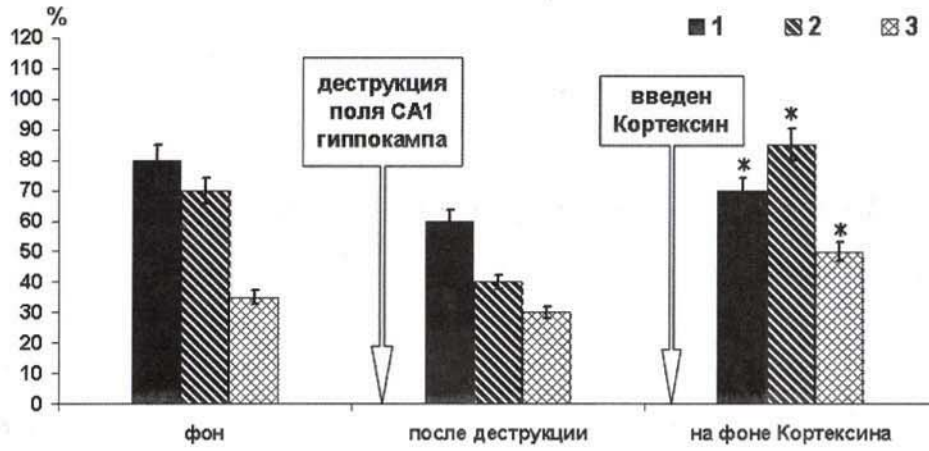
Было установлено, что Кортексин, Семакс и Селанк оказывают однонаправленное компенсаторное влияние у невротизированных ежей преимущественно на врожденные формы нервной деятельности, которые восстанавливаются и усиливаются: хаотичные маневренные и отряхивательные реакции исчезают, пищевая мотивация восстанавливается. При неоднократном (3-4х-кратном) введении препаратов восстанавливаются простые формы ВНД, пишедобывательные УР и фоновые вегетативные показатели. Однако латентные периоды времени выхода непостоянны, в пределах 1-5 с. Время возвращения в стартовый отсек нарушено. Паттерны УР флюктуируют по знаку. Восстановления СУР у ежей не было выявлено. Следует отметить, что в целом компенсаторное влияние препаратов более выражено на начальных этапах развития невроза. Дифференциация в компенсаторных эффектах Кортексина, Семакса и Селанка у ежей незначительна и проявляется как тенденция. Последнее заключается в том, что компенсаторные эффекты Кортексина более выражены у ежей с тормозным типом невроза: на фоне препарата все формы врожденного поведения усиливаются. Компенсаторные эффекты Селанка на простые УР, особенно на врожденные формы поведения, более длительны (до 7 дней). На фоне Селанка регистрируется кратковременное (1 день) восстановление СУР, но критерий их осуществления низок (45-50%). Правильные ответы преобладают в наличную фазу: по сердечному компоненту – 15%; по дыхательному – до 40%. Паттерны вегетативных реакций непостоянны по знаку. Компенсаторное влияние Семакса выражено преимущественно у ежей с возбуждательным типом невротических нарушений. Оно также заключается в нормализации преимущественно врожденных форм нервной деятельности – хаотичные и маневренные реакции исчезают, уменьшается количество вертикальных стоек.

Изучение компенсаторных эффектов Кортексина и Селанка в условиях органической патологии выполнено в 2 сериях опытов. В первой серии изучены эффекты деструкции гиппокампа на упроченные УР и СУР. Во второй серии исследованы эффекты его разрушения на начальных этапах обучения – на те же формы ВНД. Установлено, что у ежей с выработанными УР разрушение поля СА1 не вызывает их отчетливых изменений. Более значительные нарушения имеют место со стороны фоновых вегетативных показателей, особенно – дыхательных. Дыхание учащается, становится непостоянным по амплитуде. Латентные периоды моторных компонентов УР удлиняются до 3-3.5 с (при норме 1.5-2.5 с). Более значительные изменения ВНД имеют место после деструкции поля СА1 на начальных этапах обучения.

Обнаружено, что на фоне разрушения гиппокампа наблюдалось снижение критерия правильно осуществленных реакций: по дыхательному компоненту УР до 40%, моторному – до 60%, сердечному – до 30% (при норме 80%, 70% и 40% соответственно); латентные периоды моторных УР увеличивались до 6-7 с. Фоновое дыхание становилось нестабильным по частоте и амплитуде. Дыхательные УР флюктуировали по выраженности и знаку (реакции урежения сменялись реакциями учащения или отсутствовали). Изменения сердечной деятельности менее значительны. Наиболее выраженные нарушения имели место со стороны ЭЭГ-показателей. Обнаружено, что ЭЭГ УР тета-ритма, регистрируемые в соматомоторной и лимбической коре у интактных ежей после разрушения гиппокампа трансформировались в реакции типа десинхронизации.

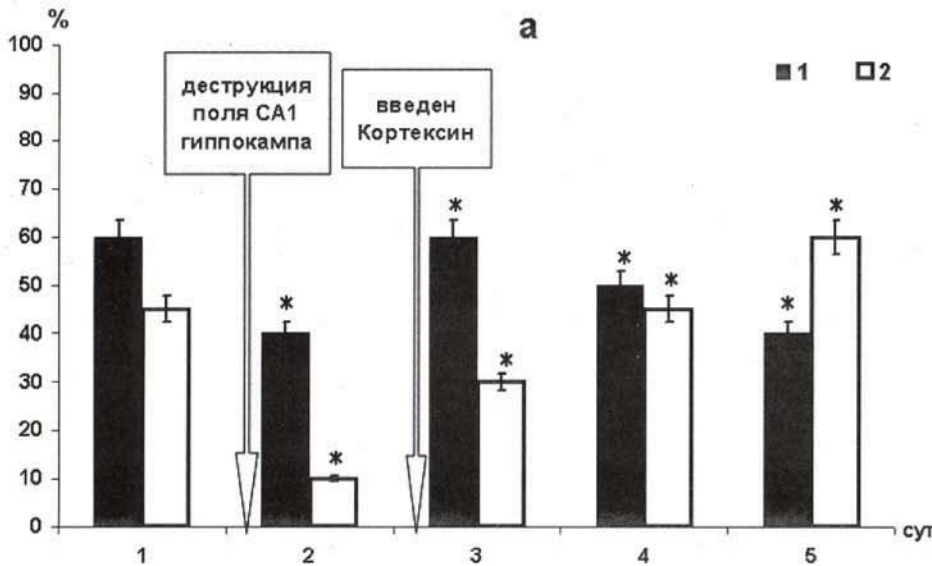
Эффекты разрушения гиппокампа особенно значительны для СУР. Последние редуцировались в наличные ответы и не восстанавливались до 3 недель после разрушения. Установлено, что в отличие от ежей с функциональными нарушениями ВНД у животных с органической патологией Кортексин и Селанк осуществляют выраженный компенсаторный эффект как на простые формы ВНД, так и на СУР. Церебропротективные эффекты Кортексина и Селанка имели место и у гиппокамптомированных ежей на начальных этапах выработки УР, и у животных с упроченными УР. Они, в целом, однонаправлены. Однако, характерной особенностью компенсаторного влияния препаратов был тот факт, что на начальных этапах органической патологии (3 день после деструкции) оно более значительно. На 7-9 дни после деструкции компенсаторные эффекты препаратов мало выражены, в особенности на СУР.

Введение Кортексина способствовало восстановлению УР, особенно по вегетативным компонентам и после неоднократного (3-4х-кратного) введения препарата. Так, через 10-20 мин. после его введения наблюдалось увеличение моторных УР до 70 %, дыхательных до 80% по критерию правильного их осуществления (рис. 1). Латентный период (ЛП) двигательной УР укорачивался до 3-4 с. На фоне Кортексина наблюдалось увеличение двигательной активности и ориентировочно исследовательской деятельности. Компенсаторные эффекты Кортексина на фоновые и условные показатели дыхания особенно значительны. Фоновая ЧДД нормализовалась и стабилизировалась. Амплитуда и частота дыхательных волн возрастали (до  $55 \pm 1.2$  дых. дв/мин). ЧСС проявляла тенденцию к урежению. Интересной закономерностью являлся тот факт, что на фоне Кортексина паттерны дыхательных УР становились постоянными по знаку (реакции урежения) и увеличивались по выраженности. Компенсаторное влияние Кортексина на сердечный компонент неотчетливо и вариабильно: паттерны сердечных реакций флюктуируют по знаку.



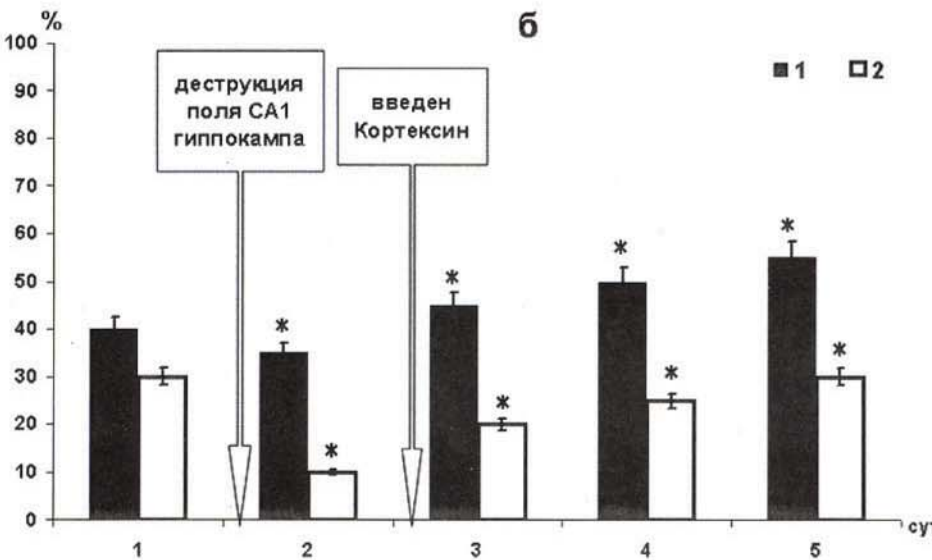
**Рис. 1.** Влияние Кортиксина на различные показатели условных реакций у ежи с деструкцией поля CA1 гиппокампа.

По оси абсцисс– опытные дни; по оси ординат– критерий правильно осуществленных реакций (%): 1 – моторному, 2 – дыхательному, 3 – сердечному компонентам. Стрелки– моменты деструкции поля CA1 гиппокампа и введения Кортиксина.



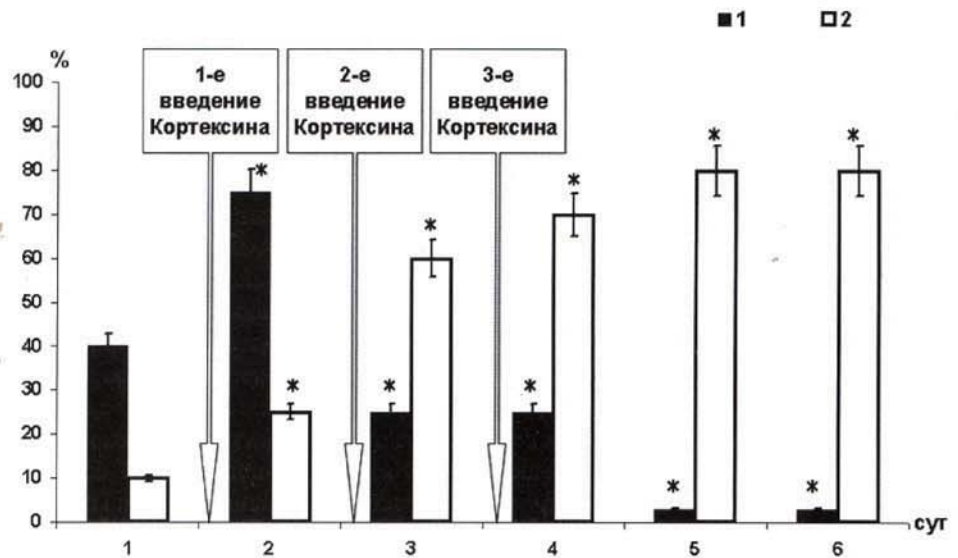
**Рис. 2.** Влияние Кортиксина на различные показатели следовых условных реакций (СУР) у ежи с деструкцией поля CA1 гиппокампа.

а - по дыхательному, б - по сердечному компонентам



**Рис. 3.** Компенсаторное влияние двукратного введения Кортексина на восстановление следовых условных реакций (СУР) у невротизированных крыс.

По оси абсцисс – опытные дни с цифрами отставления в секундах (1-3 – 10 с, 4-5 – 15 с, 6 – 20 с); по оси ординат – критерий правильно осуществленных реакций (%): 1 – наличная, 2 – следовая фазы СУР. Стрелки – момент введения препарата.



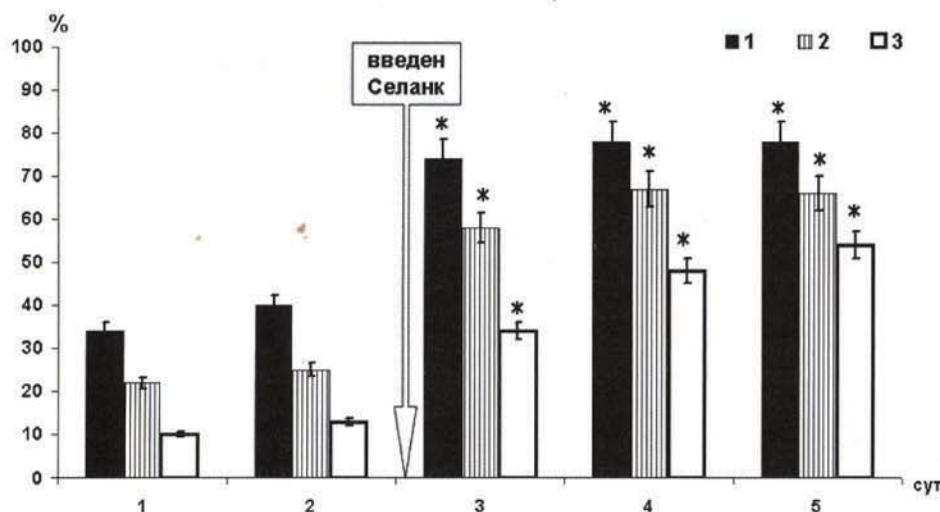
Компенсаторные эффекты Кортексина на СУР, в общем, усиливающего характера, но менее значительны: наличные реакции преобладают над следовыми, хотя время отсрочки несколько увеличивается – до 15 с (при норме 10 с) (рис 2). Обнаружено, что у гиппокампэктомированных ежей Кортексин оказывал усиливающее влияние на процессы кратковременной памяти: СУР сохранялись после перерывов в работе в течение 6-7 дней.

По сравнению с Кортексином влияние Селанка у гиппокампэктомированных ежей более значительно и длительно (до 25 дней после введения). На восстановление СУР оно более выражено и имеет свои характерные особенности. Так, по мере увеличения числа сочетаной не только восстанавливаются вегетативные компоненты СУР, но и на 9-10 сочетаниях наблюдается увеличение правильных ответов в следовую фазу, в особенности по дыхательному компоненту. Паттерны дыхательных УР становятся стабильными по знаку.

Таким образом, компенсаторные эффекты биологически активных веществ пептидной природы Кортексина и Селанка у насекомыхядных при функциональной патологии кратковременны, выражены преимущественно в отношении безусловных реакций и простых форм нервной деятельности. Восстановление нарушенных процессов памяти не выявляется. При функциональной патологии дифференциация в компенсаторных эффектах Кортексина, Семакса и Селанка проявляется как тенденция. В условиях органической патологии компенсаторные эффекты препаратов на нарушенные функции мозга более значительны и длительны. Церебропротективные эффекты Селанка по сравнению с Кортексином более выражены, хотя дифференциация и носит ограниченный характер.

#### Особенности компенсаторных эффектов пептидных препаратов у грызунов.

Обнаружено, что по сравнению с насекомоядными у грызунов возрастает компенсаторная роль Кортексина, Семакса и Селанка в восстановлении нарушенных функций мозга при функциональной патологии. При невротических нарушениях ВНД высшие нервные функции страдают в первую очередь. При возбуждающем типе невроза СУР полностью растормаживаются и регистрируются в форме наличных УР. Критерий правильно осуществленных реакций в следовую фазу низок (до 15-20%) и УР регистрируются преимущественно по моторному компоненту. По вегетативным УР непостоянны по знаку и выраженности. Дифференцировочное торможение расторможено. У животных наблюдается большое количество вертикальных стоек, усиление ориентировочно исследовательской деятельности, груминг. При тормозном типе нарушений ВНД все изученные формы процессов памяти (СУР, оперативная) полностью подавлены. УР находятся на низком уровне своего осуществления, ЛП удлинены. Характерной особенностью влияния пептидных препаратов на этом уровне эволюции млекопитающих является тот факт, что на простые формы нервной деятельности (пищедобывательные УР, угасательное торможение) их эффекты однонаправлены и имеют усиливающий характер. На фоне изученных препаратов нарушенные УР восстанавливаются до 100% своего критерия осуществления, ЛП укорачиваются, угасательное торможение формируется быстрее. В компенсаторных эффектах Кортексина, Семакса и Селанка на нарушенные высшие нервные функции прослеживается четкая тенденция к дифференциации. Это заключается в том, что влияние Кортексина наиболее выражено в отношении нарушенных СУР. Эффекты особенно значительны при неоднократном (3-х-кратном) введении препарата.



**Рис. 4.** Влияние Селанка (50 мкг/кг) на нарушенные моторные и вегетативные показатели ВВД у невротизированного кролика.

По оси абсцисс – опытные дни; по оси ординат – критерий правильно осуществленных реакций (%) по: 1 – моторному, 2 – дыхательному, 3 – сердечному компонентам. Стрелка – момент введения Селанка.

Восстановление нарушенных СУР у крыс имеет определенную динамику. Вначале они восстанавливаются в виде налично-следовых реакций (рис. 3). Затем после последующих введений препарата регистрируются чисто следовые УР и наблюдается увеличение времени отсрочки до 20 с (при норме 10 с). Однако компенсаторные эффекты Кортексина на нарушенные процессы памяти кратковременны и регистрируются в течение 8-9 дней после неоднократного введения препарата. По сравнению с насекомоядными у грызунов возрастает компенсаторная роль Селанка в восстановлении нарушенных функций мозга при функциональной патологии (невротических расстройствах) (рис. 4). Эта закономерность имеет место как у крыс, так и у кроликов. У кроликов по сравнению с ежами возрастает уровень сердечных показателей СУР до 50-60%, выявляется определенный паттерн ответа. В подавляющем большинстве случаев – это реакции урежения. Однако сердечные показатели СУР носят двухфазный характер и проявляются как в наличную, так и в следовую фазы. При невротических нарушениях снижение правильно осуществленных реакций по вегетативным компонентам особенно значительно. Время отсрочки также увеличивается до 25 с.

Рисунок 4 иллюстрирует компенсаторное влияние Селанка на различные показатели ВВД невротизированного кролика. У грызунов компенсаторные эффекты Селанка выявляются при различных стрессовых нарушениях. Установлено, что длительная жесткая фиксация крыс в иммобилизационном станке сопровождается изменениями врожденных и приобретенных форм нервной деятельности. У крыс наблюдались снижение агрессивных реакций, саливация и вегетативные нарушения. У одной группы животных ЧСС возрастала до 450 серд. уд./мин, у другой – снижалась до 220 серд. уд./мин. ЧДД возрастала до 120 дых. движ./мин. Дыхание становилось неравномерным по частоте и амплитуде. На фоне иммобилизаци-

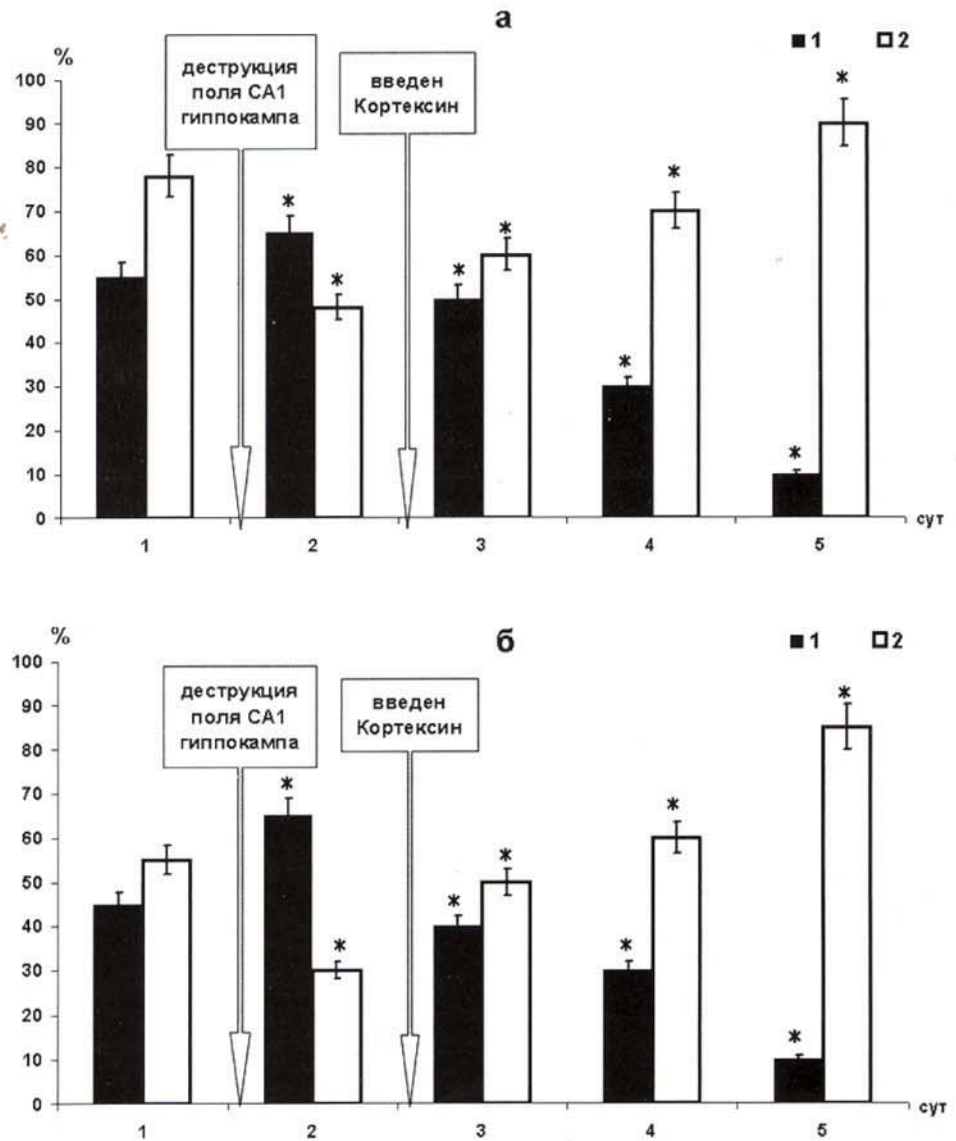
онного стресса у крыс СУР полностью отсутствуют, УР находятся на низком (не более 20%) уровне своего осуществления, пищевая мотивация полностью подавлена. Изучение церебропротективных свойств Селанка проведено в двух сериях опытов: после иммобилизационного стресса и перед помещением животного в условия жесткой фиксации. Было установлено, что наиболее выраженные компенсаторные эффекты имеют место при предварительном введении препарата. Предварительно введенный Селанк предотвращал развитие выраженных нарушений врожденных и приобретенных форм нервной деятельности. На фоне препарата наблюдалась нормализация фоновых вегетативных показателей. Компенсаторные эффекты наиболее выражены при малых (30 мкг/кг) дозах Селанка и интраназальном способе его введения. Положительные УР восстанавливались через 30 мин после иммобилизационного стресса. Однако восстановление СУР имело место только на 2-е сут после иммобилизации. Компенсаторные эффекты Селанка на последствия иммобилизационного стресса у крыс кратковременны и регистрируются в течение 3-х сут после его введения.

Изучение эффектов Кортексина и Селанка на нарушенные высшие нервные функции (СУР) у кроликов при органической патологии (деструкция поля СА1 дорсального гиппокампа) выявило их отчетливый компенсаторный эффект. По сравнению с ежами, во-первых, в компенсаторные эффекты включаются все вегетативные показатели СУР. Во-вторых, на фоне препаратов по мере увеличения числа сочетаний у кроликов регистрировались «чисто» следовые УР по всем регистрируемым вегетативным компонентам (рис 5). Характерной особенностью компенсаторных эффектов пептидных препаратов является их тонический тип влияния. На их фоне наблюдалось расширение спектра ориентировочных реакций при предъявлении различных звуковых раздражителей.

**Рис. 5.** Влияние Кортексина у кроликов с деструкцией поля СА1 гиппокампа на вегетативные компоненты следовых условных реакций (СУР).

а – по оси абсцисс – опытные дни; По оси ординат – критерий правильно осуществленных дыхательных условных реакций (%), стрелки – моменты разрушения поля СА1 гиппокампа и введения Кортексина.

б – по оси абсцисс – опытные дни; По оси ординат – критерий правильно осуществленных сердечных условных реакций (%), стрелки – моменты разрушения поля СА1 гиппокампа и введения Кортексина. 1 – наличная, 2 – следовая фазы СУР.

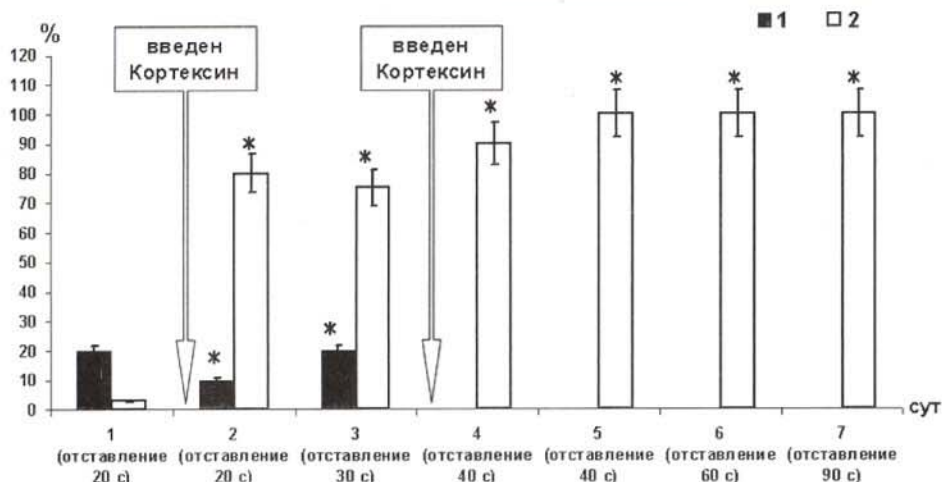


Однако, в отличие от интактных животных, они приобретали длительный тонический характер, особенно по сердечному компоненту. Компенсаторные эффекты Кортексина и Селанка при органической патологии в целом однонаправлены, но при введении последнего более выражены и длительны (до 12-14 дней).

Следует отметить, что церебропротективные эффекты препаратов более выражены при их введении на начальных этапах деструкции гиппокампа (3-е сут после разрушения) при интраназальном (Селанк) способе введения, в малых (30 мкг/кг) дозах, на начальных этапах обучения. Таким образом, у грызунов возрастает роль пептидных препаратов в компенсации высших нервных функций в условиях функциональной патологии. Однако дифференциация в церебропротективных эффектах Кортексина и Селанка еще неотчетлива, а компенсаторные эффекты кратковременны.

#### Особенности компенсаторных эффектов пептидных препаратов у приматов.

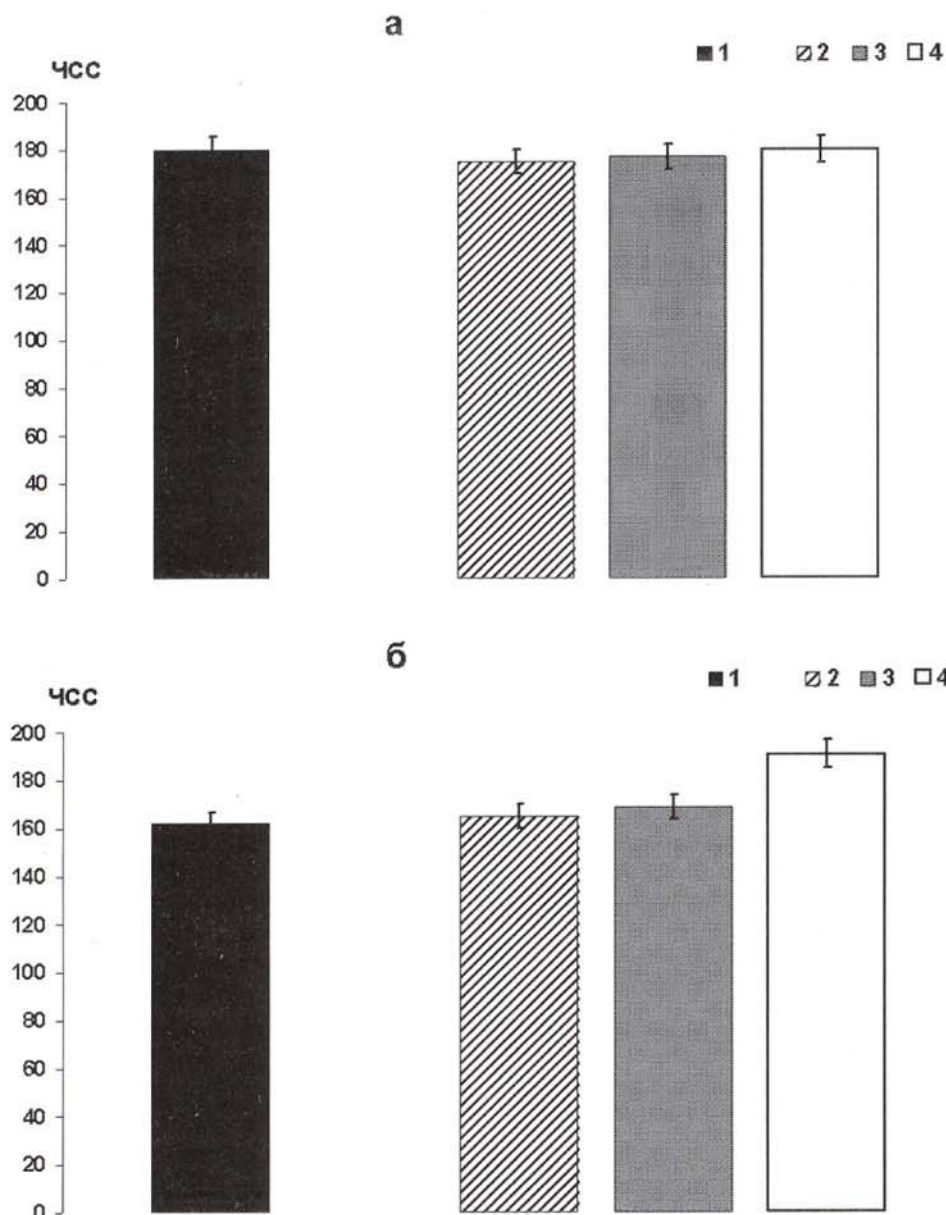
Изучение роли биологически активных веществ в компенсации нарушенных высших нервных и висцеральных функций у приматов особенно важно, т.к. морфофункциональная организация мозга этих животных и клиника их невротических нарушений в целом аналогична таковым у человека. Учитывая дороговизну и сложность объекта (обезьяна) изучение компенсаторных эффектов пептидных препаратов проведено лишь в условиях функциональной патологии ВНД. Обнаружено, что невротические расстройства у обезьян развивались по двум типам: возбуждительному и тормозному. При возбуждительном типе невроза имели место агрессия, большое количество межсигнальных реакций, отсутствие дифференцировок, растормаживание всех изученных видов памяти. При тормозном типе отмечено подавление всех положительных УР, депрессивное состояние. В отличие от насекомых и грызунов у приматов



**Рис. 6.** Влияние Кортексина на восстановление следовых условных реакций (СУР) у невротизированных обезьян.

По оси абсцисс – опытные сут (под цифрами – число отставлений в секундах).

По оси ординат – критерий правильно осуществленных реакций (%), стрелки – моменты введения Кортексина. 1 – наличная, 2 – следовая фазы СУР.



**Рис. 7.** Изменение вегетативных следовых условных реакций по сердечному компоненту у обезьян после интраназального введения Семакса (3мкг/кг)

а – до введения;

б – после введения; По оси абсцисс – опытные сут. По оси ординат – частота сердечных сокращений (ЧСС). 1 – фоновые показатели, 2 – условная реакция в наличную фазу, 3-4 – СУР по 20 с каждая.

компенсаторные эффекты Кортексина, Семакса и Селанка на нарушенные высшие нервные функции носят специализированный характер на различные виды памяти и их разные показатели, дифференцированно проявляются при разных типах невроза. Показано, что Кортексин усиливал ориентировочную и двигательную активность у обезьян, повышал их эмоциональность, улучшал формирование СУР с увеличением времени задержки. Эффекты Кортексина наиболее выражены при тормозном типе невроза и при проведении курса лечения (10 инъекций). В этом случае СУР восстанавливаются до 1.5 месяцев (рис. 6). Процессы образной памяти восстанавливаются до 15 дней. При возбужденном типе невроза у обезьян имеет место противоположный эффект: усиление гиперактивности, появление некоординированных двигательных актов, элементы агрессии.

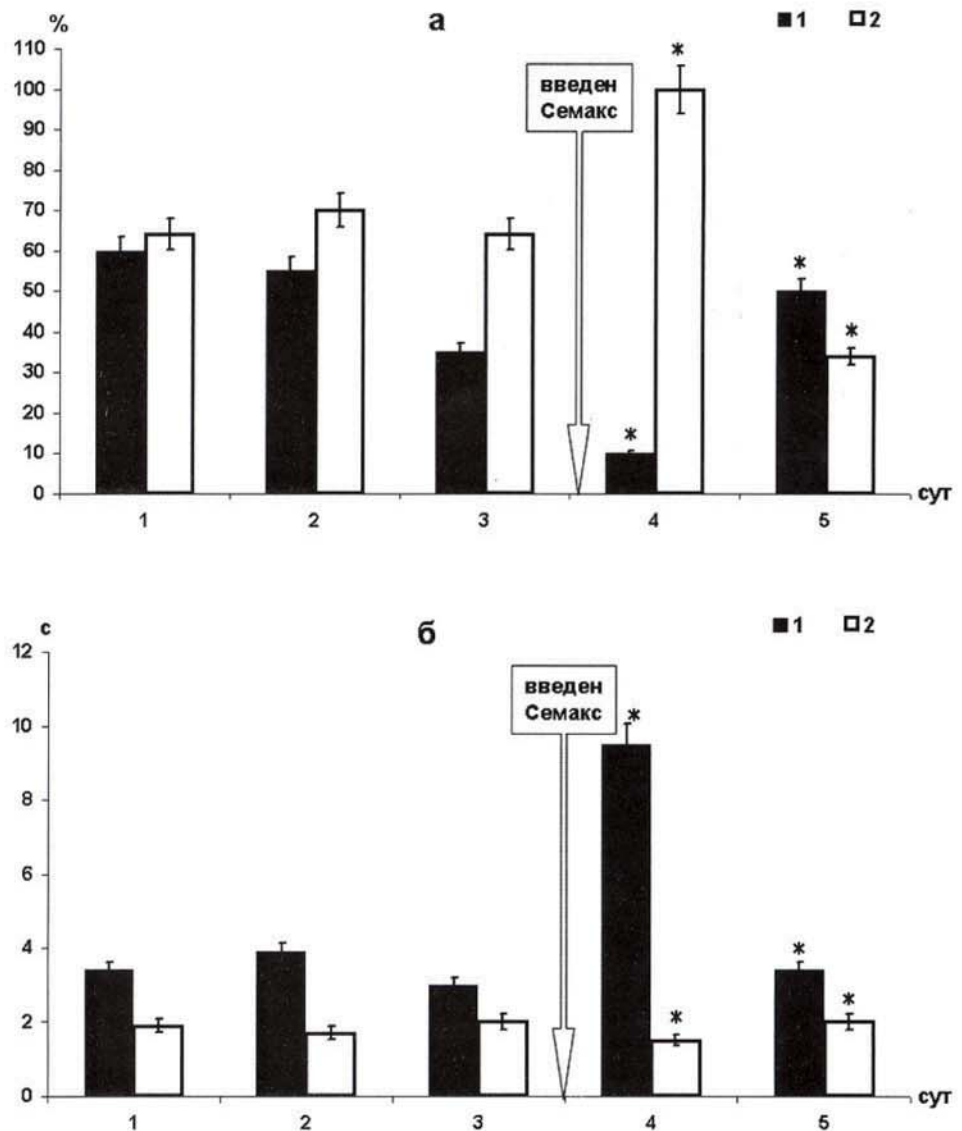
Компенсаторные эффекты Семакса наиболее значительны при возбужденном типе невротических нарушений, при введении малых (0.5-0.3 мкг/кг) препарата, на начальных «каскадах» невротических нарушений. На фоне Семакса ЭЭГ-показатели СУР фронтальной, префронтальной, теменной и височной ассоциативных зон новой коры нормализовались. Церебропротективное влияние Семакса на ЭЭГ показатели СУР кратковременны (10 дней после введения). Получены новые данные, что Семакс у обезьян разнонаправленно изменяет длительность и выраженность ЭЭГ-показателей СУР в правом и левом полушарии. Изменения ЭЭГ-показателей в правом полушарии по длительности и выраженности более значительны. Семакс вызывал нормализующий эффект на вегетативные показатели СУР (рис. 7). Эти компенсаторные эффекты более длительны. Как упоминалось выше

**Рис. 8.** Влияние Семакса (5 мкг/кг) у обезьяны на реакции выбора стороны подкрепления.

а – по критерию осуществления;

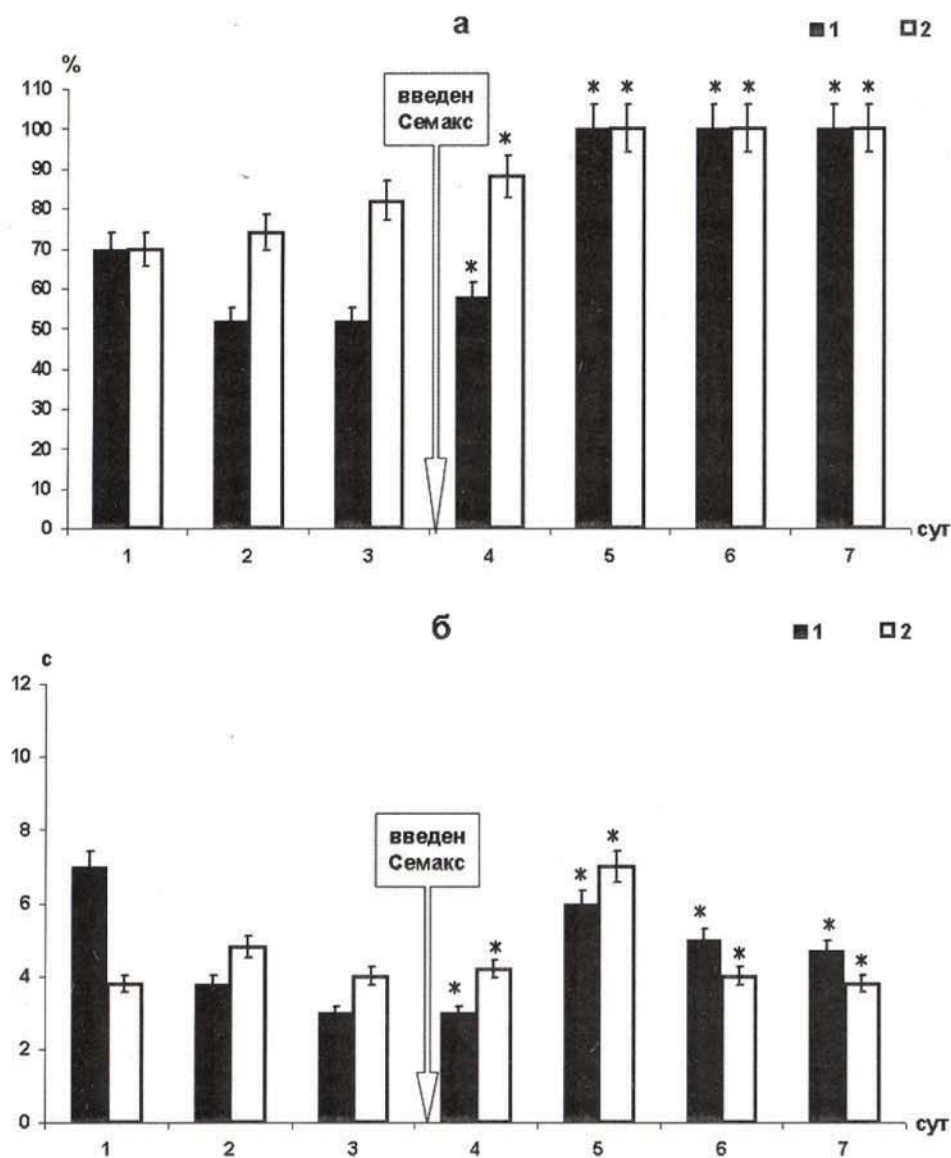
б – по латентным периодам.

По оси абсцисс – опытные сут. По оси ординат – критерий правильно осуществленных условных реакций (%); 1 – левая, 2 – правая стороны.



(см. гл. Материал и методика) в работе была оценена динамика коэффициентов межсистемных взаимоотношений ЧСС и ЧДД – Q условные единицы (у.е.) и кросс-корреляции. Оценивая средние групповые данные, отмечено возрастание ЧСС в контрольной группе. Анализируя характер межсистемных отношений Q, который у интактных животных составляет 4-4.2 у.е. при предъявлении условного стимула отмечено его возрастание (при норме 2.8-3.4 у.е.). Это свидетельствует о том, что у обезьян в приматологическом кресле при выполнении условных задач имелось расогласование механизмов, обеспечивающих функционирование кардиореспираторной системы. На фоне Семакса наблюдалось достоверное уменьшение Q до 3-3.5 усл.ед. по сравнению с интактной группой. Это свидетельствует о более согласованном функционировании сердечной и дыхательной систем обезьян после введения препарата.

Изучение влияния Семакса на оперативную память (реакции выбора стороны подкрепления) установило его дозозависимый характер. При введении препарата в дозе 5 мкг/кг наблюдалось кратковременное (1 день) реакций выбора на доминирующую сторону (рис. 8). ЛП на доминирующую сторону удлинялись, на противоположную – укорачивались. При введении препарата в дозе 0.3 мкг/кг регистрировалось восстановление реакций выбора на обе стороны подкрепления и укорочение ЛП (рис. 9). Компенсаторные эффекты не длительны (7 дней). При интраназальном введении ультрамалых (0.1мкг/кг) доз Семакса у обезьян регистрировались седативные эффекты. Реакции агрессии, страха снижались, handling-реакции облегчались, коммуникационные и зоосоциальные отношения расширялись, процессы памяти восстанавливались.



**Рис. 9** Изменение реакций выбора стороны подкрепления у обезьян после введения малых (0,3 мкг/кг) доз Семакса.

а– по критерию осуществления;

б– по латентным периодам.

По оси абсцисс – опытные сут. По оси ординат – на а– критерий правильно осуществленных условных реакций (%) на б– время в секундах; 1– левая, 2– правая стороны.

Компенсаторные и антиамнестические эффекты Селанка особенно значительны и длительны (до 6 мес). Они имеют место при всех типах невротических нарушений – при возбужденном и тормозном, легких и тяжелых формах невроза. В последних случаях они различаются по динамике восстановления нарушенных функций мозга и длительности компенсаторных эффектов. При тяжелых формах невротических расстройств восстанавливались вначале врожденные формы нервной деятельности, простые пищевые УР, фоновые вегетативные показатели. Восстановление процессов памяти происходило позже всего. Церебропротективные эффекты Селанка выявлялись по всем изученным показателям ВНД: ЭЭГ, вегетативным и моторным. Компенсаторные эффекты особенно ярки при введении препарата на ранних «каскадах» невротических расстройств, при интраназальном введении и применении малых (30-50 мкг/кг) доз препарата. Получены новые данные, что предварительно введенный интраназально Селанк снимает тормозные эффекты стимуляции гиппокампа на УР.

### Обсуждение

Таким образом, изложенные данные свидетельствуют о том, что на начальном этапе эволюции млекопитающих (насекомоядные) компенсаторное влияние биологически активных веществ – Кортиксина, Семакса и Селанка в условиях функциональной патологии более выражено на врожденные и простые формы нервной деятельности: они восстанавливаются и усиливаются. На нарушенные высшие нервные функции компенсаторные эффекты препаратов незначительны, кратковременны (Селанк). Дифференциация в компенсаторных эффектах различных пептидных препаратов не отчетлива, в основном проявляется на врожденные формы поведения. В условиях же органической патологии (деструкция поля СА1 гиппокампа) компенсаторные эффекты Кортиксина и Селанка отчетливо выражены, особенно при введении их на начальных этапах разрушения. При этом одной из интересных закономерностей является постепенное, по мере увеличения числа сочетаний, возрастание следовой фазы СУР. Можно предположить, что в этом случае под влиянием препаратов происходит облегчение («проторение») нервных путей и образование СУР по типу Bahnung-рефлексов [11]. Таким образом, у насекомоядных возможности нейрохимической компенсации нарушенных функций мозга при функциональной патологии ограничены, при органической – они отчетливо выражены. Однако дифференциация в компенсаторных эффектах различных пептидных препаратов проявляется как тенденция.

У грызунов роль Кортиксина и Селанка в компенсации нарушенных функций мозга при функциональных (невротических) нарушениях возрастает и проявляется более четко очерченная тенденция к дифференциации в их эффектах при различных ее формах. Так, на фоне Кортиксина у крыс выявляет-

ся восстановление СУР. Это особенно выражено при тормозном типе невротических нарушений. На фоне Селанка наблюдается восстановление функций мозга по всем изученным показателям ВНД. Эти церебропротективные эффекты особенно выражены при тяжелых невротических нарушениях (жесткая фиксация). Однако, компенсаторные эффекты Кортиксина и Селанка при функциональных нарушениях не длительны (до 10 дней). По сравнению с насекомоядными у грызунов компенсаторное влияние пептидных препаратов в условиях органической патологии более выражено. На их фоне регистрируется появление «чистых» следовых реакций не только по дыхательному, но и сердечному компонентам.

Анализ полученных данных на грызунах в целом свидетельствует о том, что на этом уровне эволюции млекопитающих возможно сосуществование двух форм нейрохимической компенсации: при функциональной и органической патологии. Однако церебропротективные эффекты пептидных препаратов при органической патологии более значительны. В отличие от двух предыдущих представителей млекопитающих у приматов на фоне Семакса, Селанка и Кортиксина выявляется четкая специфичность в их компенсаторных эффектах, зависящих от типа невротических нарушений, от изучаемого вида памяти. Ультрамалые дозы Семакса (0.1 мкг/кг) у обезьян вызывают седативные эффекты: снятие агрессии и страха, возникновение вокализации, расширение коммуникационных и зоосоциальных отношений. Церебропротективные и анксиолитические эффекты Селанка особенно значительны и длительны (до 6 мес). Таким образом, по мере эволюции возрастает компенсаторная роль биологически активных веществ пептидной природы при функциональной патологии, которая на уровне приматов достигает высокой степени специфичности в церебропротективных и антиамнестических эффектах. Анализируя полученные в 80-е годы данные о более значительном и длительном снятии невротических состояний у приматов по сравнению с насекомоядными и хищниками А.И.Карамян (1987) связывал эти закономерности с развитием и деятельностью новой коры [12]. Известно, что одним из главных показателей эволюционного прогресса в восходящем ряду млекопитающих является развитие неокортекса. В морфофизиологических работах были установлены факты, свидетельствующие о том, что в восходящем ряду млекопитающих с увеличением плотности новой коры отмечается тенденция к более узкой и четкой локализации моторных, сенсорных, зрительных и слуховых функций. Согласно И.Н.Филимонову [23], у разных представителей млекопитающих по разному представлен неокортекс: у ежа он составляет 32% поверхности коры, у кролика – 56%, у собаки – 84%, у человека – 96%. По данным Стефана и Эйди [31], в ряду млекопитающих от насекомоядных до приматов наблюдается усложнение внутренней структуры неокортекса. Так, у низших млекопитающих шестислойная струк-

тура коры слабо развита или вовсе отсутствует. По данным Бишопа, Пейпеца, Г.И.Полякова и Саркисова [18, 20, 26, 29], в процессе филогенетической эволюции коры головного мозга отмечается возрастающее усовершенствование ее ассоциативных полей, дифференцировка нейронной организации, связанная с появлением в ней разнообразных форм нейронов, с увеличением их количества, изменением типа синаптических контактов, развитием шипикового аппарата. По мнению Рамон и Кахалы [10] два анатомических признака характеризуют филогенетическое значение структуры коры головного мозга всех млекопитающих – радиальное направление отростков нейронов, разветвления аксонов в плексиморфном слое и способ их соединения с отростками других нейронов. Эти пирамидные нейроны некоторые авторы называют «психическими клетками» и приходят к заключению, что память, представления, ассоциации, сознание и т.д. зависят от структуры клетки, химического состава ее протоплазмы, а также от качества действующих на нее раздражителей [10, 18]. Эти взгляды нашли подтверждение в трудах И.С.Бериташвили [6], С.А.Саркисова [20] и других авторов, которые, основываясь на фактах нарастания звездчатых нейронов с короткими аксонами, считали, что соответственно этому развивается психонервная деятельность животных и сформулировали положение о том, что звездчатые клетки являются носителями памяти, хранителями следовых процессов. Наибольшей степени дифференциации эти клетки достигают на уровне приматов. В целом эти положения созвучны с поведенческими наблюдениями Л.А.Фирсова [24] о наличии у обезьян психической деятельности. Акцентируя внимание на филогенетических особенностях морфофункциональной организации новой коры при анализе особенностей нейропептидной компенсации нарушенных функций мозга, не следует забывать и о биохимических механизмах, лежащих в основе наблюдаемых эффектов. Обнаружено влияние АКТГ на нейромедиаторы мозга. У интактных крыс АКТГ увеличивает оборот норадреналина в гипоталамусе, коре головного мозга и других отделах мозга [14, 27]. Индуцированный АКТГ (груминг) является проявлением дофаминергических компонентов и может влиять и на ГАМК-ергические рецепторы [14]. В настоящее время показана способность нейротрофических факторов влиять на рост и дифференцировку нервных клеток, а также стимулировать синтез различных физиологически активных веществ. Постулируется адаптивная роль нейротрофинов в формировании пластичности мозга и определении его отношений с окружающей средой. Нейротрофические факторы участвуют в регуляции состояний, связанных со стрессом, тревожностью, страхом и депрессией. По мнению Н.Г.Левицкой [21], в основе анксиолитического и антидепрессивного действия Семакса лежат регулирующие влияния нейротрофинов. Важную роль играет и система аминов, которая значительно влияет на процессы обучения и памяти. Показано, что Семакс

приводит к увеличению содержания серотонина и его метаболитов в мозге [21]. Возможно, анксиолитическое и антидепрессивное действие Семакса связано с изменением активности этой системы.

В настоящем сообщении мы не касаемся вопросов эволюционных особенностей нейрохимической компенсации нарушенных функций мозга при органической патологии (деструкция гиппокампа), поскольку у нас нет собственных данных в этом аспекте на приматах. Это вопрос будущих исследований. Клинические данные по деструкции гиппокампа противоречивы.

В нашей работе показано преимущественное компенсаторное влияние Кортексина при тормозном типе невротических нарушений. В настоящее время в основе механизмов ряда неврологических (депрессивные состояния) заболеваний придано изменениям в балансе нейромедиаторов, в частности подавлению серотонин- и катехоламинергической медиаторных систем [17]. У ряда больных состояние депрессии обусловлено, прежде всего, недостатком серотонина. По мнению М.Е.Иоффе [9] у животных с различным уровнем устойчивости к стрессу существуют различия в распределении нейромедиаторов в мозге. Очевидно, и при разных видах стресса распределение нейромедиаторов в мозге различно. Оценивая высокую терапевтическую эффективность Кортексина, клиницисты объясняют механизм его действия с двух точек зрения [22, 25]. Одна из них, с позиции теории И.П.Ашмарина - о регуляторном пептидном каскаде [4]. Согласно последней, каждый нейропептид имеет спектр биологической активности, определяемой, во-первых, его непосредственным действием, во-вторых, его способностью индуцировать выход эндогенных регуляторов, в том числе и других регуляторных пептидов. Особое значение, по его мнению, для нормального функционирования памяти и устойчивого внимания имеют процессы свободно радикального окисления и антиоксидантной защиты. Основываясь на иммунохимических данных на крысах, В.Н.Цыган предполагает, что Кортексин снижает интенсивность свободнорадикального окисления в гомогенате коры головного мозга здоровых животных и оказывает антиоксидантное воздействие на нервную ткань [25]. В последние годы выдвинуто положение, что истощение нейромедиаторов в мозге не является основным критерием снижения устойчивости организма к стрессу. Наиболее важное значение для компенсации выживаемости животных имеет соотношение между нейромедиаторами [13]. Однако каковы бы ни были нейрохимические механизмы, лежащие в основе компенсаторного действия Кортексина, Семакса и Селанка у приматов при функциональной патологии, несомненно одно - что они являются нейропротекторными препаратами с мощными антиоксидантными, стресспротекторными, антидепрессивными и антиамнестическими свойствами, обеспечивающими защиту от гибели нервных клеток при стрессе.

Анализируя в целом изложенные в настоящем сообщении данные, можно прийти к заключению, что в процессе эволюции млекопитающих возрастает роль нейрхимической компенсации нарушенных функций мозга при функциональных нарушениях и приобретает отчетливую специфичность. Можно предположить, что в основе возрастания роли нейрхимической компенсации нарушенных функций мозга, специфичности компенсаторных эффектов при

различных стрессах лежит увеличение пластических свойств новой коры, большее взаимодействие между этими системами интеграции, увеличение их взаимодействия с ассоциативными зонами новой коры, с классическими медиаторными системами, а возможно, с увеличением специфических рецепторов в этих зонах новой коры.

*Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ 08-04-00896-а*

### Литература

1. Анохин П.К. Узловые вопросы теории функциональной системы. М., 1980.
2. Асратян Э.А. Проблема компенсаторных приспособлений. М., 1960.
3. Ашмарин И.П., Еропкин М.Ю., Ковалева П.А., Рожанец В.В. Олигопептиды мозга – аналептики, стимуляторы памяти и сна/ Ж. Молек. биол. 1978; 12 (5): 965-979.
4. Ашмарин И.П., Каменская М.А. Нейропептиды в синаптической передаче. Ж. Итоги науки и техн. (Серия Физиол. чел. и жив.) 1988; 34: 180.
5. Ашмарин И.П., Каразеева Е.П. Нейропептиды. СПб, 1999: 232-260.
6. Бериташвили И.С. Память позвоночных животных, ее характеристика и происхождение. Тбилиси, 1968.
7. Виноградова О.С. Гиппокамп и память. М., 1975.
8. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Нейропротективная терапия ишемического инсульта. Ж. Неврн. бол. 2002; 2: 3-7.
9. Иоффе М.Е., Плетнева Е.В., Сташкевич И.С. Природа функциональной моторной асимметрии у животных. М., 2004: 80-97.
10. Карамян А.И. Функциональная эволюция мозга позвоночных. Л., 1970.
11. Карамян А.И. Эволюция функций мозжечка и больших полушарий головного мозга. М., 1956.
12. Карамян А.И., Соллертинская Т.Н. Влияние опиоидных нейропептидов и их дериватов в регуляции поведенческой деятельности в восходящем ряду млекопитающих. В кн.: Олигопептиды как регуляторы функций мозга. М, 1987: 43-65.
13. Ким Т.К. Пептидная регуляция нейромедиаторного баланса у молодых и старых крыс при ишемическом повреждении головного мозга: Автореф. канд. диссерт., 2007.
14. Клуша В.Е. Пептиды – регуляторы функций мозга. Рига, 1984.
15. Козловская М.М., Козловский И.И., Вальдман Е.А., Середенин С.Б. Селанк и короткие пептиды семейства тафцина в регуляции адаптивного поведения при стрессе. Росс. физиол. ж. им. И.М. Сеченова 2002; 88 (4): 264-268.
16. Левицкая Н.Г. Физиологические эффекты синтетических аналогов меланокортинов: структурно-функциональное исследование: Автореф. докт. диссерт. 2007.
17. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Пептидные биорегуляторы (25-летний опыт экспериментального и клинического изучения). СПб, 1996.
18. Поляков Г.И. Проблемы происхождения рефлекторных механизмов мозга. М., 1964.
19. Посникова Т.Ю. Сравнительное исследование регуляции вегетативных компонентов следовых условных реакций ежей и кроликов: Автореф. кандид. дисс., 2005.
20. Саркисов С.А. Очерки по структуре и функции мозга. М., 1964.
21. Скворцова В.И., Журавлева Е.Ю., Андреева Л.А. Нейропептид Семакс – лекарство 21-го века. М., 2003: 1-5.
22. Скоромец А.А., Дьяконов М.М. И.П. Павлов... мозг и Кортексин. Вестн. Рос. Воен. Мед. Акад. 2004; 2 (12): 29-30.
23. Филимонов И.Н. Сравнительная анатомия большого мозга млекопитающих. М., 1949.
24. Фирсов Л.А. Эволюция интеллекта. СПб, 2004.
25. Цыган В.Н. Память, внимание, сон... и Кортексин (коррекция нарушений интегративных функций мозга). В кн.: Кортексин – пятилетний опыт отечественной неврологии. СПб, 2005: 185-197.
26. Bishop G.H. The organization of cortex with respect to its afferent supply. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1961; 94: 559-607.
27. Frasure-Smith N. et al. Depression and 18 month prognosis after myocardial infarction. J. Circulation. 1995; 91: 999-1005.
28. Gazzaley A., Cooney F.W., Rissman F., Esposito M.D. Top-down suppression deficit underlies working memory impairment in normal aging. J. Nat. Neurosci. 2005; 10: 1298-1300.
29. Papez F.W. Comparative neurology (a manual and text for the study of the nervous system of vertebrates). New York, 1961.
30. Schoenfeldt A., Hopf M., Vielhaber S., Heinze H. Neural reorganization versus functional compensation following brain lesions. J. Clin. Neurophysiol. 2004; 35 (10): 1055.
31. Stephan H.O., Andy F. Quantitative comparison of brain structures from insectivores to primates. J. Americ. Zool. 1964; 4: 59-67.

*Поступила в январь 2009 г.*