

Ю.К. Комлева, А.Б. Салмина, С.В. Прокопенко, Л.А. Шестакова, М.М. Петрова, Н.А. Малиновская,
О.Л. Лопатина

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Российская Федерация

Изменения структурно-функциональной пластичности головного мозга, индуцированные обогащенной средой

В обзоре литературы представлены данные о структурных и функциональных механизмах пластичности головного мозга при воздействии обогащенной среды. Обогащенная среда содержит социальные и несоциальные стимулы, воздействующие на различные аспекты развития и функционирования головного мозга. Особое внимание посвящено моделированию обогащенной среды в эксперименте. Поскольку формирование обогащенной среды подразумевает действие социальных стимулов, новых объектов, поэтому воспроизведение обогащенной среды у животных может считаться адекватной моделью для изучения изменений в структуре мозга и функций, которые происходят при обучении или приобретении сложных профессиональных навыков у человека. Описаны теории влияния обогащенной среды на нейрогенез, нейрон-глиальные взаимоотношения, на поврежденный мозг и возможности использования обогащенной среды при нейрореабилитации. Молекулярные механизмы синаптической передачи, имеющей корреляцию с эффективностью когнитивных функций, являются одной из возможных мишеней действия факторов окружающей среды на мозг в физиологических и патофизиологических условиях. Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в понимании механизмов, которые опосредуют эффекты обогащенной среды, в нейрхимии и нейробиологии этого феномена остается много нерешенных проблем. В целом опыт-индуцированная нейропластичность представляет собой уникальный механизм развития и восстановления головного мозга, применение которого открывает новые перспективы в нейрофармакологии и нейрореабилитации.

Ключевые слова: обогащенная среда, структурно-функциональная пластичность, болезнь Альцгеймера, взрослый нейрогенез, нейрон-глиальные взаимодействия.

39

Влияние факторов внешней среды на развитие и функционирование головного мозга

Головной мозг млекопитающих формируется путем реализации сложных генетических и эпигенетических программ. Тем не менее сенсорная, когнитивная и моторная стимуляция через взаимодействие с окружающей

средой от рождения до старости играет ключевую роль в образовании нейронных цепей, необходимых для нормального функционирования мозга. В течение последних десятилетий были детально изучены генетические и фармакологические факторы, модулирующие функции мозга и его дисфункцию, тогда как средовым параметрам было уделено гораздо меньше внимания [1].

Yu.K. Komleva, A.B. Salmina, S.V. Prokopenko, L.A. Shestakova, M.M. Petrova, N.A. Malinovskaya,
O.L. Lopatina

Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenyetsky, Russian Federation

Changes in Structural and Functional Plasticity of the Brain Induced by Environmental Enrichment

The review contains current data on structural and functional brain plasticity mechanisms under the enriched environment. Enriched environment contains social and non-social stimuli acting on different aspects of the development and functioning of the brain. Special attention is devoted to the modeling of enriched environment in the experiment. Enriched environment implies the action of social stimuli, new objects, therefore the enriched environment in animals can be considered as an adequate model to study changes in brain structure and function in people during learning or acquiring complex skills. The review describes the theory of enriched environment's influence on neurogenesis, the neuron-glia relationships, and the impact of enriched environment on damaged brain as well as the possibilities of using the paradigm of enriched environment for neurorehabilitation. Molecular mechanisms of synaptic transmission, which has a correlation with the performance of cognitive functions, are the possible target for the action of environmental factors at the brain under (patho)physiological conditions. The considerable progress has been done in understanding the mechanisms that mediate the effects of enriched environment on the brain, but still there are many non-resolved questions in the neurochemistry and neurobiology of this phenomenon. Overall, the experience-induced neuroplasticity is a unique mechanism for the development and recovery of brain functions. It opens new perspectives in neuropharmacology and neurorehabilitation.

Key words: enriched environment, structural and functional plasticity, Alzheimer's disease, adult neurogenesis, neuron-glia interactions.

Изучение роли конкретных внешних факторов при патологии головного мозга ограничивается огромным числом средовых переменных в человеческой популяции. В связи с этим модели с использованием животных играют решающую роль в определении молекулярных и клеточных механизмов действия средовых модуляторов. Однако большинство моделей патологий головного мозга воспроизводится на животных, содержащихся в «стандартных условиях» [2], что практически исключает возможность оценки влияния меняющегося окружения на нейропластичность в (пато)физиологических условиях. Вместе с тем нейрональная пластичность — это важное свойство клеток, делающее возможной адаптацию головного мозга млекопитающих к изменениям среды в течение своего развития, зрелости и старения [3, 4], имеющее в своей основе сложный комплекс событий, связанных с изменением электровозбудимости, нейрон-нейрональных и нейрон-глиальных межклеточных взаимодействий, нейрогенеза, апоптоза. Особенности реализации всех этих процессов характеризуют реакцию центральной нервной системы (ЦНС) на стимулы окружающей среды, физиологические изменения и опыт [5], а регистрация таких событий важна для оценки влияния внешних факторов (например, социальных взаимодействий, обучения) на нейропластичность. Одним из интересных подходов к идентификации ключевых опыт- и среда-индуцированных изменений структурно-функциональной пластичности головного мозга является применение т.н. обогащенной (многостимульной) среды (ОС) [6].

Экспериментальная парадигма ОС была впервые описана D. Hebb в контексте нейробиологии, когда он сравнивал крыс, содержащихся в стандартных лабораторных клетках, и крыс, которые могли свободно перемещаться по большим клеткам [7]. Хотя, возможно, это была несколько неконтролируемая экспериментальная парадигма, в нее вошли ключевые особенности обогащения: среда с повышенной сложностью и новизной по сравнению со стандартными условиями. Следует отметить, что термин «обогащение» иногда используется как синоним терминов «сложность» или «новизна» для описания условий содержания животных [2]. Экспериментальное воспроизведение ОС наиболее широко используется в моделях на животных для изучения опыт-индуцированной пластичности. Такой подход акцентирует влияние окружающей среды, которая обеспечивает больше возможностей для физической и социальной стимуляции и взаимодействия по сравнению со стандартными условиями содержания [8].

В начале 1960-х гг. было применено 2 экспериментальных подхода для исследования влияния приобретенного опыта на мозг. D. Hubel и T. Wiesel создали программу по изучению влияния селективной визуальной депривации во время развития на анатомию и физиологию зрительной коры [9]. M. Rosenzweig и соавт. представили ОС как проверяемую научную концепцию [10]. В первоначальных исследованиях были изучены эффекты окружающей среды по таким параметрам, как общая масса мозга, общее содержание ДНК или РНК, общий белок в мозге [10, 11]. В настоящее время структурные и функциональные изменения в ткани головного мозга, вызванные действием ОС, идентифицированы на клеточно-молекулярном уровне [11–13], что позволяет применять эти новые данные для разработки новых технологий терапии и реабилитации.

Обогащенная среда в эксперименте

ОС представляет собой среду, содержащую разнообразные социальные и несоциальные стимулы, воздействующие на различные аспекты развития и функционирования головного мозга. Стандартное определение ОС — это сочетание комплекса неживых и социальных стимулов. Такое определение подразумевает, что значимость одного фактора не может быть нивелирована, и суммарное действие нескольких разных по природе факторов обеспечивает формирование биологического ответа, который не может быть достигнут действием каждого из факторов по отдельности [10].

Протоколы, используемые для моделирования ОС, меняются в широких пределах, от лаборатории к лаборатории, и часто не в полной мере описаны в опубликованных экспериментальных протоколах. Вместе с тем существуют обязательные аспекты, которые должны быть соблюдены при моделировании ОС (табл. 1). Обогащение объектов различается по составу, форме, размеру, текстуре, запаху и цвету. Кроме того, имеет значение, включает ли в себя ОС доступ к «беговым колесам», т.к. это увеличивает двигательную активность, а также к сложным и новым объектам, стимулирующим распознавание и поисковую активность животных, определяющим характер реакций обучения. В целом следует отметить, что различные модели заболеваний на животных по-разному взаимодействуют с ОС. Последним ключевым параметром ОС, который изменяется в широких пределах, по литературным данным, является возраст, в котором начинается обогащение, и продолжительность воздействия ОС. Если обогащение начинается до зрелого возраста (около 8 нед постнатального развития у грызунов), то ОС может иметь дополнительное влияние на развивающийся мозг по сравнению со взрослым мозгом [2]. Таким образом, время нахождения в ОС может значимо варьировать в зависимости от задач эксперимента, и животное может быть подвергнуто пребыванию в ОС на разных этапах онтогенеза.

Исследователями было предложено 2 основные теории того, как ОС влияет на мозг (табл. 2). Полагают, что когнитивная стимуляция увеличивает интенсивность нейрогенеза и интеграцию новых клеток в нейрональные цепи, а также увеличивает ветвление, длину и плотность дендритов в регионах мозга, ответственных за обучение и память. С учетом наблюдений о том, что люди с высоким уровнем образованности развиваются интенсивнее, имеют большее число разветвленных нейронных сетей, которые могут выдержать большее число повреждений, прежде чем появятся признаки нарушений, и обнаруженных в эксперименте аналогичных соответствий у животных, находящихся в ОС, доминирует точка зрения о том, что ОС интенсифицирует нейрито-, нейро-, синаптогенез, и это способствует формированию большей устойчивости к действию неблагоприятных внешних факторов [15]. Основные структурно-функциональные изменения при воздействии ОС на головной мозг представлены в табл. 3.

Формирование ОС обязательно подразумевает действие социальных стимулов, новых объектов, поэтому воспроизведение ОС у животных считается адекватной моделью для изучения изменений в структуре мозга и функций, которые происходят при обучении или приобретении сложных профессиональных навыков у человека [16]. Разработка новых протоколов ОС и изучение клеточно-молекулярных механизмов влияния различных

Таблица 1. Обязательные аспекты обогащенной среды и способы их достижения

Пример	Аспект	Способ достижения
	Обеспечение объектами, которые предоставляют широкий спектр возможностей для визуальной, соматосенсорной и обонятельной стимуляции	Достигается путем помещения животных в большие клетки с туннелями, лестницами, колесами, домиками, гамаками, игрушками
	Повышенная сложность и новизна для более высокого уровня стимуляции и связанного с этим увеличением уровня физической активности	Все объекты размещены на разных уровнях, доступ к ним осуществляется по лестницам
	Социальная стимуляция, посредством которой достигается развитие социальной памяти, узнавания, а также стимулирование зон мозга, ответственных за эти функции	В обогащенной среде содержится около 10–12 особей одновременно
	Эффект новизны, что дает дополнительную когнитивную стимуляцию в связи с формированием пространственного мышления	Достигается замещением объектов и изменением расположения объектов в обогащенной среде

Таблица 2. Теории воздействия обогащенной среды

Теория	Описание
Теория возбуждения (ориентировочная реакция)	Основывается на т.н. ответе на возбуждение у животных при столкновении с новыми объектами [14]
Теория обучения	Посредником морфологических изменений являются клеточные механизмы, лежащие в основе процессов обучения [10]

режимов ОС на головной мозг — актуальная задача нейробиологии, нейрохимии и неврологии.

Нейрогенез и нейрон-глиальные взаимоотношения в условиях обогащенной среды

Нейрогенез в развивающемся или зрелом мозге — одна из наиболее привлекательных мишеней для действия факторов внешней среды, регулирующих процессы нейропластичности [30]. Споры о влиянии ОС на число клеток во взрослом мозге имеют длительную историю. В 1964 г. J. Altman, впервые описавший нейрогенез во взрослом гиппокампе [12], изучал, может ли ОС влиять на генерацию нейронов. Однако он обнаружил только усиление процессов глиогенеза [12]. Вместе с тем следует

отметить, что в этом исследовании внимание было сконцентрировано на коре, а не на гиппокампе, а кроме того, современные представления о нейрогенезе постулируют важную роль пролиферации и миграции клеток глиальной природы, что не было учтено в более ранних работах. Последующие исследования показали, что увеличение числа клеток глии было связано с олигодендроцитами, а также незначительным увеличением числа астроцитов у ОС-животных [13, 14]. ОС так же, как и физическая активность, способствует увеличению числа новых нейронов в зубчатой извилине. Тем не менее механизмы, посредством которых образуются новые клетки, могут различаться между двумя условиями содержания. ОС влияет преимущественно на клеточную выживаемость, а не на клеточную пролиферацию. Напротив, изолированная беговая активность стимулирует и клеточное деление, и

Таблица 3. Структурно-функциональные изменения в головном мозге при воздействии обогащенной среды (ОС) на экспериментальных животных

Параметр	Происходящие изменения
Поведение	Улучшение обучения и памяти, предотвращение снижения памяти у взрослых особей, уменьшение тревожности и повышение поисковой активности [11, 13, 17–19]. Однако, согласно более поздним исследованиям, активность мышей после 8 нед ОС была сопоставима с активностью особей в стандартных условиях. Также отмечено, что изменения в тревожности и поисковой активности, по всей видимости, независимы от нейрогенеза в гиппокампе [20]
Структурные изменения	Снижение интенсивности спонтанного апоптоза, увеличение интенсивности нейрогенеза и интеграции новых клеток в функциональные цепи, увеличение веса головного мозга, кортикальной и гиппокампальной толщины, увеличение ветвления, длины и плотности дендритов, размера и числа синапсов, числа дендритных шипиков [13, 15, 21–23]. Заметное увеличение клеточной пролиферации и выживаемости клеток в раннем постнатальном периоде, с большим увеличением числа нейронов, образующих слой гранулярных клеток [24]
Электрофизиологические изменения	Увеличение силы синаптических контактов и модуляция синаптической пластичности, такой как долговременная потенциация (LTP), увеличение угла наклона возбуждающего постсинаптического потенциала (ВПСП), увеличение потенциала с области гиппокампа [25, 26]
Факторы роста	Увеличение содержания основных нейротрофических факторов (мозгового нейротрофического фактора, BDNF и фактора роста нервов, NGF, глиального нейротрофического фактора, GDNF) [27]
Экспрессия белков, генов, рецепторов	Изменение в экспрессии генов, участвующих в синаптической передаче и клеточной пластичности. Повышение интенсивности экспрессии синаптических белков (белка пресинаптических везикул синаптофизина и белка постсинаптической плотности 95, PSD-95). Повышение интенсивности экспрессии NMDA- и AMPA-рецепторов, участвующих в глутаматергической сигнализации. Повышение интенсивности экспрессии мРНК, кодирующей EGR-1 (или NGF-1A, Zif268) (регулируют ангиогенез). Повышение активности транскрипционного регулятора эндотелиальной активации клеток — Kuppel-подобного фактора (KLF2) [2, 5, 23, 28]
Нейромедиаторы	Увеличение секреции ацетилхолина. Избирательное усиление экспрессии гена рецептора серотонина 1A [10]
Изменения в иммунной системе	Снижение провоспалительного ответа на введение липополисахарида в гиппокампе. Значительное снижение содержания хемокинов CCL2, Ccl3 и Cxcl2, TNF и провоспалительного цитокина IL 1 β [29]

выживаемость нейронов у мышей [15]. Интересно, что ОС, не подразумевающая высокой моторной активности, лишь незначительно стимулирует гиппокампальный нейрогенез [31], тогда как применение беговых колес способствует более интенсивной пролиферации клеток в зубчатой извилине у мышей, содержащихся в условиях социальной и физической депривации, по сравнению с мышами, содержащимися в условиях ОС [32]. Таким образом, факторы ОС, вероятнее всего, избирательно действуют на разные компоненты программы нейрогенеза, а также дополнительно дифференцированно стимулируют глио-, синапто- и ангиогенез, как это было предложено W. Greenough и соавт. [33, 34]. Эти изменения вполне ожидаемы, поскольку все события, инициируемые действием факторов ОС, как правило, ассоциированы с усилением нейрогенеза (обучение, запоминание, распознавание нового, высокая двигательная активность) и функциональной активности клеток в отдельных регионах мозга, что, в свою очередь, сопряжено с модуляцией энергетического метаболизма, нейрон-астроглиального метаболического сопряжения и локального кровотока.

Ранние эксперименты показали, что обогащение увеличивает ветвление нейритов и формирование синапсов в коре [12, 33], и у животных, содержащихся в условиях ОС, регистрируется более высокий порядок дендритных ветвлений, чем в контрольной группе [33]. В последующих исследованиях установили, что обогащение среды уменьшает плотность нейронов, но увеличивает соотношение синапс/нейрон, диаметр синаптических дисков и отверстия субсинаптических пластин [33]. В гиппокампе сходные морфологические изменения

были характерны для гранулярных нейронов зубчатой извилины, а также для пирамидальных клеток в области CA1 и CA3. В последнее время в области CA1 после обогащения было обнаружено большое число дендритных шипиков и повышенная плотность неперфорированных синапсов [23].

Недавно было установлено, что ОС способствует нейрогенезу только в дорсальном гиппокампе. Эти результаты свидетельствуют, что факторы среды могут дифференциально регулировать нейрогенез в регион-специфичных областях. Предполагается, что такой феномен лежит в основе гетерогенных функций новорожденных нейронов вдоль септотемпоральной оси гиппокампа, что имеет функциональное значение [23].

Исследования пластичности, индуцированной обогащением, традиционно фокусируются на изменениях нейронов, в частности их синаптической функции. Однако не менее значимы эффекты ОС в отношении глиальных клеток. К сожалению, практически не изучена реакция олигодендроцитов или микроглии на действие ОС, но накапливается все больше данных об астроглиальном ответе на действие ОС. С учетом существенной роли астроцитов в регуляции активности нейронов за счет реализации механизма нейрон-астроглиального метаболического сопряжения, обеспечения нейрогенеза и механизмов т.н. глиоваскулярного контроля в активных зонах мозга наличие такого влияния вполне предсказуемо. Так, ОС способствует значимому увеличению числа астроцитов в зубчатой извилине, но не в CA1, CA3-зонах гиппокампа или коре [23]. Давно известно, что морфология астроцитов изменяется в ответ на ОС. Изменения за-

висят от длительности экспозиции ОС и локализации пула астроцитов в мозге [35, 36]. Морфологическая пластичность астроцитов в ответ на ОС происходит по временной шкале — так же, как изменения в нейронах. Другие исследования подтверждают тесную корреляцию между изменениями в морфологии астроцитов и формировании синапсов [37], подчеркивая синергию между нейронами и астроцитами в пределах и вокруг синапса.

В целом следует признать, что одной из важных мишеней действия ОС являются нейрон-астроглиальные взаимодействия, обеспечивающие эффективность синаптической передачи, адекватность энергообеспечения нейронов и локальную адаптацию кровотока [38].

Влияние обогащенной среды на поврежденный мозг: возможности нейрореабилитации

Нет ничего удивительного в том, что индуцированные ОС изменения структурной и функциональной пластичности головного мозга, зарегистрированные изначально (пусть и косвенным образом) в клинической неврологической практике при попытках интерпретации эффективности ряда восстановительных процедур у лиц, испытывающих действие интенсивных протоколов физической и интеллектуальной активности, а затем после проверки в экспериментальных условиях, вновь привлекли внимание ученых в контексте целенаправленной разработки методов нейрореабилитации. Так, например, применение ОС было предложено в качестве технологии неинвазивного лечения для сокращения возрастных нарушений памяти [39]. Последствия влияния ОС на различные патологические состояния, стресс и старение интенсивно изучаются. Доказано, что ОС оказывает положительный эффект при коррекции неврологического дефицита в случае таких патологических состояний, как инсульт, эпилепсия, нейродегенерация, а также при физиологическом старении.

Когнитивная и физическая стимуляция животных в ОС может привести к лучшему пониманию факторов, которые способствуют формированию когнитивного резерва и здоровой жизни человека [39]. Предыдущие исследования показали, что восстановлению после поражения головного мозга способствовали пред- и послеоперационное обогащение. Даже короткий период обогащения среды может оказаться эффективным. К примеру, крыс с повреждениями затылочной коры и части гиппокампа размещали в ОС в течение 2 ч каждый день, что улучшило выполнения заданий на запоминание, как и у крыс, которых содержали в условиях ОС постоянно [8].

Пожалуй наибольшее внимание при изучении возможностей применения ОС в качестве терапевтического подхода сосредоточено на возможностях коррекции механизмов хронической нейродегенерации, в частности при болезни Альцгеймера [40], характеризующейся аккумуляцией в ткани мозга нерастворимых форм амилоида, гиперфосфорилированных форм tau-белка, развитием амилоидной васкулопатии, запуском каскада реакций окислительного стресса, развитием нейровоспаления, нарушением нейрогенеза, деградацией синапсов, интенсификацией апоптоза [41]. Хорошо известно, что генетические/эпигенетические и средовые факторы являются триггерами событий, актуальных для патогенеза болезни Альцгеймера. Ис-

следования, выполненные в течение 2–3 последних десятилетий, в основном были сосредоточены на изучении роли генетических факторов, что нашло свое отражение не только в идентификации новых генов-кандидатов, но и в создании трансгенных моделей болезни Альцгеймера на животных [42]. Однако в течение последних 5–10 лет все большее внимание исследователей привлекает изучение действия факторов окружающей среды на формирование хронического нейродегенеративного процесса как в клинической практике, так и у животных с экспериментальными моделями болезни Альцгеймера [43].

Молекулярные механизмы синаптической передачи, имеющей очевидную корреляцию с эффективностью когнитивных функций, являются одной из возможных мишеней действия факторов окружающей среды на мозг в физиологических и патофизиологических условиях. Сосредоточение в синапсе большого числа сигнальных путей и молекул, регулирующих выживаемость клеток, важная роль процессов синаптической передачи, синаптогенеза и деградации синапсов в организации интегративных функций мозга оправдывают рассмотрение синаптической дисфункции в качестве ключевого события при нарушениях развития головного мозга и нейродегенерации. Пластичные свойства синапсов делают их идеальными для модуляции путем стимуляции факторами ОС, что может привести к замедлению или восстановлению когнитивных нарушений.

Действительно, эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что когнитивное стимулирование и физическая активность могут предотвратить или отсрочить начало болезни Альцгеймера [44–46]. О. Levi и соавт. [47] были первыми, кто исследовали эффект различных условий содержания животных с использованием трансгенных мышей, экспрессирующих человеческий *APOE*ε3* или *APOE*ε4*-аллель. Трансгенные по *APOE*ε3* мыши, которые были помещены в ОС, показали улучшение рабочей памяти. Тем не менее у трансгенных по *APOE*ε4* мышей, у которых наблюдается высокий риск развития болезни Альцгеймера, не наблюдалось улучшения в ответ на обогащение. Кроме того, когнитивные эффекты были связаны с более высоким уровнем синаптофизина и фактора роста нервов в гиппокампе животных с *APOE*ε3*, но не у *APOE*ε4*-трансгенных мышей, несмотря на похожее увеличение содержания синаптофизина в коре и фактора роста нервов как у *APOE*ε3*-, так и у *APOE*ε4*-трансгенных мышей в ответ на воздействие ОС.

Другим путем, которым обогащенная стимуляция может изменить патогенез болезни Альцгеймера, является влияние факторов окружающей среды на синтез и оборот нейрональных белков (рис. 1). Идея о том, что когнитивная стимуляция может непосредственно воздействовать на биохимию болезни Альцгеймера, была подтверждена недавними исследованиями Ф. Kamenetz и соавт., описывающими изменения нейрональной активности во взаимосвязи с протеолитическим процессингом белка-предшественника амилоида (APP) [48]. Известно, что аккумуляция β-амилоида существенно нарушает синаптическую пластичность в гиппокампе [49]. Дополнительные исследования гиперэкспрессии β-амилоида у трансгенных мышей подтвердили ингибирование пептидом механизмов синаптической потенциации [50]. Ф. Kamenetz и соавт. изучили полный цикл взаимосвязи между накоплением β-амилоида и повреждением синаптической активности, убедительно доказав, что синаптическая

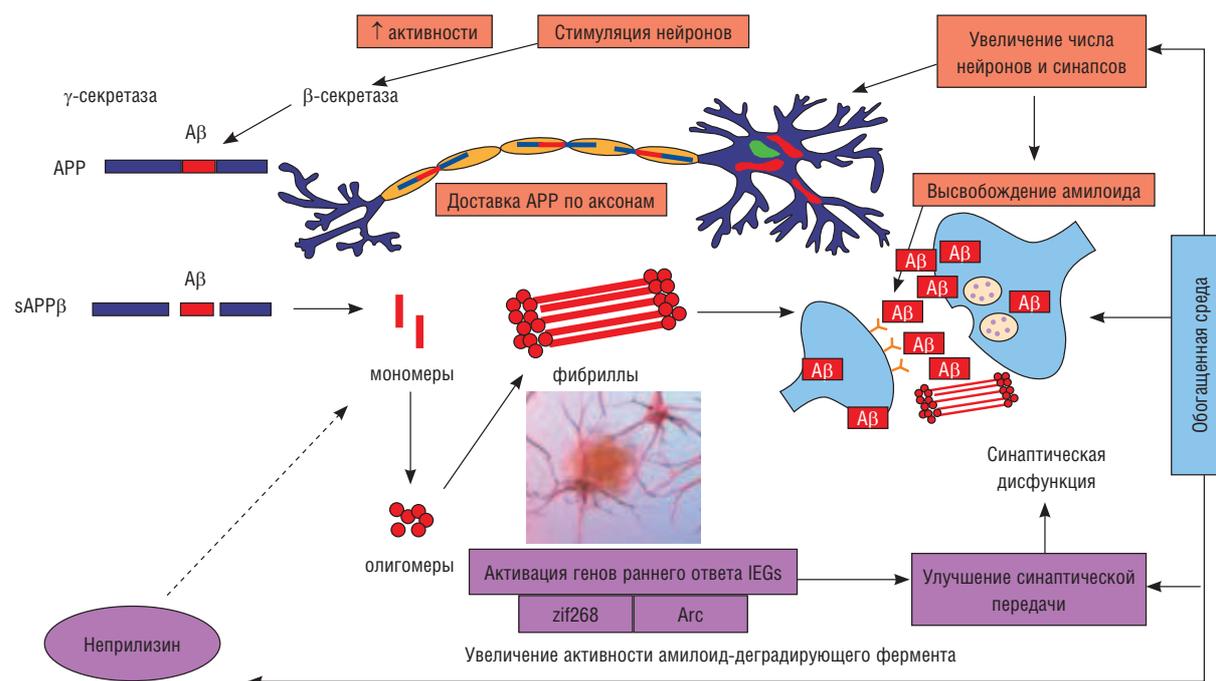


Рис. 1. Возможные механизмы влияния обогащенной среды на патогенез болезни Альцгеймера.

активность приводит к изменению процессинга APP и, как следствие, влияет на запускаемый β-амилоидом каскад нейротоксических событий [48]. Таким образом, логично предположить, что изменение синаптической передачи, вызванное воздействием многостимульной ОС, может существенным образом влиять на процессинг APP и скорость прогрессирования нейродегенеративных событий при болезни Альцгеймера.

Однако данные о влиянии ОС на аккумуляцию β-амилоида в ткани мозга весьма противоречивы. Так, было показано, что трансгенные по *APP^{swE}/PS1^{dE9}* (ген-пресенилин 1, увеличивающий экспрессию амилоида, PS1) [51] мыши в условиях ОС способны к образованию большего числа амилоидных бляшек, содержащих более агрегированный β-амилоид, и накапливают высокие концентрации общего амилоида по сравнению с мышами, размещенными в стандартных условиях. Ряд других факторов может также способствовать повышенному отложению амилоида у животных, содержащихся в условиях ОС. Поскольку в целом ОС стимулирует нейрогенез и способствует увеличению числа нейронов и синаптических связей между ними (по крайней мере, в определенных участках мозга) [13, 15], а APP доставляется в нервные окончания по аксонам, то очевидно, что аккумуляция β-амилоида может сопровождать процессы интенсивного синаптогенеза [52, 53]. С учетом данных о физиологической роли APP и β-амилоида в клетках нейрональной и глиальной природы (например, в регуляции липидного обмена) феномен усиленного отложения β-амилоида в участках формирования новых синапсов может объяснять экспериментальные данные об усиленном отложении амилоида в ткани мозга при содержании животных в условиях ОС. Кроме того, исследования О. Lazarov и соавт. [52] и J.G. Sheng и соавт.

[53] свидетельствуют о важной роли для синаптической интеграции поддержания целостности внеклеточного матрикса, на котором откладывается амилоид. Очень мало известно о том, как внеклеточная среда может влиять на агрегацию амилоидных пептидов в бляшки. Амилоидные бляшки образуются через пептидные взаимодействия. Вполне возможно, что их присоединение к локальному внеклеточному матриксу может определить, будут ли небольшие агрегаты трансформироваться в большие депозиты или вместо этого будут легко элиминироваться [54]. В поддержку этой интерпретации можно привести данные последних исследований М. Meyer-Luehmann и соавт., которые показали, что дикий тип нейронных тканей, привитых в коре трансгенных мышей, экспрессирующих мутантный APP, способствует развитию амилоидных отложений быстрее, чем в окружающей ткани [55]. Эмбриональные прогениторные клетки, используемые в трансплантатах, вероятно, генерируют различные внеклеточные матриксы, которые могут быть ответственны за увеличение скорости агрегации амилоида.

Влияние ОС на *APP/PS1*-трансгенных мышей исследовали J. Jankowsky и соавт. [16]. Они установили, что ОС у мышей, коэкспрессирующих мутантные гены *APP* и *PS1*, способствует большему отложению амилоида с увеличением агрегированного и общего амилоида по сравнению с однопометными животными, содержащимися в стандартных условиях. Кроме того, в последующем исследовании животных, гиперэкспрессирующих *APP* и/или *PS1*, размещенных в многостимульной среде, была зарегистрирована повышенная экспрессия нейритных бляшек в гиппокампе [16]. Эти результаты подтверждают данные *in vitro* о том, что синаптическая активность повышает образование β-амилоида [48]. Однако О. Lazarov и соавт. [52] обнаружили, что у *APP/PS1*-трансгенных

животных в условиях ОС снизился гиппокампальный и корковый уровень амилоида по сравнению с животными, содержащимися в стандартных условиях. Кроме того, ферментативная активность неприлизина, амилоид-деградирующего фермента, увеличилась в головном мозге животных, живущих в ОС, а экспозиция трансгенных мышей-самцов в ОС с момента отлучения от матери до возраста 6 мес привела к заметному снижению отложения β -амилоида в ЦНС по сравнению с мышами, содержащимися в стандартных условиях. Эти данные согласуются с несколькими исследованиями *in vivo*, которые показали, что эктопическая избыточная экспрессия неприлизина в мозге трансгенных мышей приводит к снижению отложения амилоида и клиренсу уже существующих отложений β -амилоида [56]. Интересно, что экспрессия нескольких генов раннего реагирования (*IEGs*), влияющих на механизмы консолидации памяти, в т.ч. *Arc*, *Nur77* и *Zif268*, заметно подавляется в мозге мышей, которые коэкспрессируют мутантные гены *APP/PS1* и имеют выраженную когнитивную дисфункцию [52], в то время как ОС приводит к повышению уровня экспрессии этих *IEGs*. Также было показано, что ОС усиливает экспрессию генов, регулирующих васкулогенез и выживаемость клеток, что может влиять на процессы транспорта β -амилоида и чувствительность клеток к его нейротоксическому действию [52, 57, 58].

Таким образом, существуют убедительные доказательства того, что воздействие окружающей среды (в формате ОС) заметно влияет на скорость отложения β -амилоида в ткани головного мозга животных с экспериментальной болезнью Альцгеймера. Прямая трансляция полученных данных в протоколы нейрореабилитации по-прежнему затруднена ввиду отсутствия однонаправленных результатов, что обусловлено, вероятно, всего, применением разных протоколов ОС [59, 60], а также гендерными различиями.

Следует отметить, что несмотря на повышение уровня экспрессии β -амилоида в гиппокампе, ОС устраняет дефицит гиппокамп-зависимой пространственной памяти [16]. Представляется парадоксальным, но обогащение среды оказывает позитивное влияние на когнитивные функции, независимо от того, повышается или снижается содержание β -амилоида. В соответствии с этим G. Agendash и соавт. [61] наблюдали, что у стареющих *APP*-трансгенных животных, подвергнутых воздействию ОС, отмечались когнитивные улучшения в пространственном обучении, но при этом исследователи не регистрировали никаких изменений в отложении β -амилоида по сравнению с животными, содержащимися в стандартных условиях. Хотя в данном исследовании использовали небольшое число животных, и улучшение когнитивных функций было умеренным, существуют доказательства того, что увеличение количества упражнений может привести к усилению когнитивных функций [62], что находит свое отражение в структурно-функциональных особенностях формирования гиппокампально-корковых взаимодействий [63].

Установлено, что животные, экспрессирующие двойную мутантную форму *APP* (TgCRND8-мыши), содержащиеся в ОС в течение длительного периода (5 мес), имеют более высокий уровень обучаемости и снижение экспрессии амилоидных бляшек, что не зависит от активности неприлизина и инсулин-деградирующего фермента, а т.н. условно-нокаутные по гену *PS1* мыши демонстрируют дефицит в нейрогенезе, индуцированном обогащенной

средой [64]. Кроме того, нейрональная гиперэкспрессия *PS1* или мутантного *P117L* у трансгенных животных приводит к увеличению скорости пролиферации нейронных предшественников в ответ на обогащение [65]. Вместе с тем и *PS1*-, и *P117L*-животные, размещенные в стандартных и обогащенных условиях, показывают нарушенную выживаемость клеток-предшественников в гиппокампе. Предполагают, что такой дефект нейрогенеза является результатом повреждения гиппокампа, и в некоторых случаях он лежит в основе когнитивных нарушений, наблюдаемых при болезни Альцгеймера.

Аккумуляция астроцитов в непосредственной близости от сенильных бляшек, а также подавление LTP под действием олигомеров β -амилоида могут быть скорректированы ОС в эксперименте [66, 67], что свидетельствует о широком спектре эффектов ОС в отношении механизмов нейропластичности при хронической нейродегенерации.

В целом, несмотря на определенную противоречивость экспериментальных данных, следует признать, что интенсивная социальная и физическая активность помогают замедлить или предотвратить когнитивные нарушения, связанные с прогрессированием хронической нейродегенерации, что, несомненно, найдет свое отражение в новых технологиях профилактики и коррекции неврологического дефицита. Увеличение синаптической активности, стимуляция синапто- и нейрогенеза, модуляция межклеточных взаимодействий — это эффекты, на которые следует рассчитывать для восстановления поврежденной ткани головного мозга [68]. Очевидно, что так же, как опыт усиливает соответствующие взаимодействия в процессе развития и обучения, ОС может обеспечить достижение соответствующего терапевтического эффекта в развивающемся, взрослом или стареющем мозге [68].

Многие исследования посвящены изучению эффектов ОС в отношении различных аспектов пластичности мозга в интактном и поврежденном мозге [2, 34, 39, 40, 69]. Морфологические, функциональные и биохимические параметры, характеризующие действие ОС на ЦНС, многообразны и пока должным образом не систематизированы [20, 21, 27, 63]. Идентификация молекулярных и клеточных эффектов многостимульной среды может не только обеспечить формирование новых представлений о влиянии окружающей среды на патогенез заболеваний головного мозга, но и создать платформу для разработки терапевтических агентов, которые имитируют или усиливают полезные эффекты среды.

Заключение

Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в понимании механизмов, которые опосредуют эффекты ОС, в нейрохимии и нейробиологии этого феномена остается много нерешенных проблем. Например, до сих пор остаются открытыми вопросы о критических периодах и сроках воздействия ОС, а также вопросы экстраполяции полученных выводов на человека. Кроме того, изучение влияния ОС на нейро- и синаптогенез до сих пор было в основном сконцентрировано на гиппокампе и коре головного мозга. В настоящее время почти отсутствует информация об особенностях секреции и реализации эффектов нейромедиаторов и гормонов,

участвующих в формировании поведенческих ответов и регуляции нейрогенеза, практически не изучено влияние ОС на формирование сложных форм социального поведения. В целом опыт-индуцированная нейропластичность представляет собой уникальный механизм развития и восстановления головного мозга, применение которо-

го открывает новые перспективы в нейрофармакологии и нейрореабилитации.

Работа выполнена при поддержке гранта в рамках ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» (соглашение № 8061, 2012–2013).

REFERENCES

1. Mayeux R. Epidemiology of neurodegeneration. *Ann. Rev. Neurosci.* 2003; 26: 81–104.
2. Nithianantharajah J. Hannan A.J. Enriched environments, experience-dependent plasticity and disorders of the nervous system. *Nat Rev Neurosci.* 2006; 7: 697–709.
3. Nilsson M., Milos P. Enriched environment and astrocytes in central nervous system regeneration. *J. Rehabil. Med.* 2007; 39: 345–352.
4. Hummel F.C., Cohen L.G. Drivers of brain plasticity. *Curr. Opin. Neurol.* 2005; 18: 667–674.
5. Pascual-Leone A., Amedi A., Fregni F., Merabet L.B. The plastic human brain cortex. *Ann. Rev. Neurosci.* 2005; 28: 377–401.
6. Wård N.S., Cohen L.G. Mechanisms underlying recovery of motor function after stroke. *Arch. Neurol.* 2004; 61: 1844–1848.
7. Hebb D.O. The effects of early experience on problem-solving at maturity. *Am. Psychol.* 1947; 2: 306–307.
8. Will B., Galani R., Kelche C., Rosenzweig M.R. Recovery from brain injury in animals: relative efficacy of environmental enrichment, physical exercise or formal training (1990–2002). *Prog. Neurobiol.* 2004; 72: 167–182.
9. Hubel D.N., Wiesel T.N. The period of susceptibility to the physiological effects of unilateral eye closure in kittens. *J. Physiol.* 1970; 206: 419–436.
10. Rosenzweig M.R., Bennett E.L. Effects of differential environments on brain weights and enzyme activities in gerbils, rats, and mice. *Dev. Psychobiol.* 1969; 2: 87–95.
11. Bennett J.C., McRae P.A., Levy L.J., Frick K.M. Long-term continuous, but not daily, environmental enrichment reduces spatial memory decline in aged male mice. *Neurobiol. Learn. Mem.* 2006; 85: 139–152.
12. Altman J., Das, G.D. Autoradiographic examination of the effects of enriched environment on the rate of glial multiplication in the adult rat brain. *Nature.* 1964; 204: 1161–1163.
13. Kempermann G., Gast D., Gage F.H. Neuroplasticity in old age: sustained fivefold induction of hippocampal neurogenesis by long-term environmental enrichment. *Ann. Neurol.* 2002; 52: 135–143.
14. Walsh R.N., Cummins, R.A. Mechanisms mediating the production of environmentally induced brain changes. *Psychol. Bull.* 1975; 82: 986–1000.
15. van Praag H., Kempermann G., Gage F.H. Neural consequences of environmental enrichment. *Nat. Rev. Neurosci.* 2000; 1: 191–198.
16. Jankowsky J.L., Melnikova T., Fadale D.J., Xu G.M., Slunt H.H., Gonzales V., Linda H. Younkin L.H., Steven G., Younkin S.G., Borchelt D.R., Savonenko A.V. Environmental enrichment mitigates cognitive deficits in a mouse model of Alzheimer's disease. *J. Neurosci.* 2005; 25: 5217–5224.
17. Friske J.E., Gammie S.C. Environmental enrichment alters plus maze, but not maternal defense performance in mice. *Physiol. Behav.* 2005; 85: 187–194.
18. Lee E.H., Hsu W.L., Ma Y.L., Lee P.J., Chao C.C. Enrichment enhances the expression of *sgk*, a glucocorticoid-induced gene, and facilitates spatial learning through glutamate AMPA receptor mediation. *Eur. J. Neurosci.* 2003; 18: 2842–2852.
19. Meshi D, Drew M.R., Saxe M., Ansorge M.S.; David D., Santarelli L., Malapani C., Moore H., Hen R. Hippocampal neurogenesis is not required for behavioral effects of environmental enrichment. *Nature Neurosci.* 2006; 9: 729–731.
20. Silva C.F., Duarte F.S., Lima T.C., de Oliveira C.L. Effects of social isolation and enriched environment on behavior of adult Swiss mice do not require hippocampal neurogenesis. *Behav. Brain Res.* 2011; 225 (1): 85–90.
21. Johansson B.B., Belichenko P.V. Neuronal plasticity and dendritic spines: effect of environmental enrichment on intact and post-ischemic rat brain. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2002; 22: 89–96.
22. Leggio M.G. Mandolesi L., Federico F., Spirito F., Ricci B., Gelfo F., Petrosini L. Environmental enrichment promotes improved spatial abilities and enhanced dendritic growth in the rat. *Behav. Brain Res.* 2005; 163: 78–90.
23. Rampon C., Jiang C.H., Dong H., Tang Y.P., Lockhart D.J., Schultz P.G., Tsien J.Z., Hu Y. Effects of environmental enrichment on gene expression in the brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2000; 97: 12880–12884.
24. Rizzi S., Bianchi P., Guidi S., Ciani E., Bartesaghi R. Impact of environmental enrichment on neurogenesis in the dentate gyrus during the early postnatal period. *Brain Res.* 2011; 1415: 23–33.
25. Artola A. von Frijtag J.C., Fermont P.C., Gispen W.H., Schramma L.H., Kamal A., Spruijt B.M. Long-lasting modulation of the induction of LTD and LTP in rat hippocampal CA1 by behavioural stress and environmental enrichment. *Eur. J. Neurosci.* 2006; 23: 261–272.
26. Foster T.C., Dumas T.C. Mechanism for increased hippocampal synaptic strength following differential experience. *J. Neurophysiol.* 2001; 85: 1377–1383.
27. Gobbo O.L., O'Mara S.M. Impact of enriched-environment housing on brain-derived neurotrophic factor and on cognitive performance after a transient global ischemia. *Behav. Brain Res.* 2004; 152: 231–241.
28. Lambert T.J., Fernandez S.M., Frick K.M. Different types of environmental enrichment have discrepant effects on spatial memory and synaptophysin levels in female mice. *Neurobiol. Learn. Mem.* 2005; 83: 206–216.
29. Williamson L.L., Chao A., Bilbo S.D. Environmental enrichment alters glial antigen expression and neuroimmune function in the adult rat hippocampus. *Brain Behav. Immun.* 2012; 26 (3): 500–510.
30. Decimo I., Bifari F., Krampera M., Fumagalli G. Neural stem cell niches in health and diseases. *Curr. Pharm. Des.* 2012; 18 (13): 1755–1783.
31. Moustroph M.L., Chen S., Desai S.C., Cay E.B., DeYoung E.K., Rhodes J.S. Aerobic exercise is the critical variable in an enriched environment that increases hippocampal neurogenesis and water maze learning in male C57BL/6J mice. *Neuroscience.* 2012; 219: 62–71.
32. Schaefer A.T. Rearing conditions and domestication background determine regulation of hippocampal cell proliferation and survival in adulthood - laboratory CD1 and C57Bl/6 mice versus wild house mice. *Neuroscience.* 2013; 3 (228): 120–127.

33. Greenough W.T., Hwang H.M., Gorman C. Evidence for active synapse formation or altered postsynaptic metabolism in visual cortex of rats reared in complex environments. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 1985; 82: 4549–4552.
34. Ickes B.R., Pham T.M., Sanders L.A., Albeck D.S., Mohammed A.H. Long-term environmental enrichment leads to regional increases in neurotrophin levels in rat brain. *Exp. Neurol.* 2000; 164: 45–52.
35. Tanti A., Rainer Q., Minier F., Surget A., Belzung C. Differential environmental regulation of neurogenesis along the septo-temporal axis of the hippocampus. *Neuropharmacology*. 2012; 63 (3): 374–384.
36. Markham J.A., Greenough W.T. Experience-driven brain plasticity: beyond the synapse. *Neuron Glia Biol.* 2004; 1: 351–363.
37. Ullian E.M., Sapperstein S.K., Christopherson K.S., Barres B.A. Control of synapse number by glia. *Science*. 2001; 291: 657–661.
38. Halassa M.M., Fellin T., Haydon P.G. The tripartite synapse: roles for gliotransmission in health and disease. *Trends Mol. Med.* 2007; 13: 54–63.
39. Redolat R., Mesa-Gresa P. Potential benefits and limitations of enriched environments and cognitive activity on age-related behavioural decline. *Curr. Top Behav. Neurosci.* 2012; 10: 293–316.
40. Yao Z.H., Zhang J.J., Xie X.F. Enriched environment prevents cognitive impairment and tau hyperphosphorylation after chronic cerebral hypoperfusion. *Curr. Neurovasc. Res.* 2012; 9 (3): 176–184.
41. Binder L.I., Guillozet-Bongaarts A.L., Garcia-Sierra F., Berry R.W. Tau, tangles, and Alzheimer's disease. *Biochem. Biophys. Acta*. 2005; 1739: 216–223.
42. Spire T.L., Hyman B.T. Transgenic models of Alzheimer's disease: learning from animals. *NeuroRx*. 2005; 2: 423–437.
43. Coleman P.D., Yao P.J. Synaptic slaughter in Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging*. 2003; 24: 1023–1027.
44. Laurin D., Verreault R., Lindsay J., MacPherson K., Rockwood K. Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Arch. Neurol.* 2001; 58: 498–504.
45. Valenzuela M.J., Sachdev P. Brain reserve and dementia: a systematic review. *Psychol. Med.* 2006; 36: 441–454.
46. Wilson R.S., Bennett D.A., Bienias J.L., Aggarwal N.T., Mendes De Leon C.F., Morris M.C., Schneider J.A., Evans D.A. Cognitive activity and incident AD in a population-based sample of older persons. *Neurology*. 2002; 59: 1910–1914.
47. Levi O., Jongen-Relo A.L., Feldon J., Roses A.D., Michaelson D.M. ApoE4 impairs hippocampal plasticity isoform-specifically and blocks the environmental stimulation of synaptogenesis and memory. *Neurobiol. Dis.* 2003; 13: 273–282.
48. Kamenetz F., Tomita T., Hsieh H., Seabrook G., Borchelt D., Iwatsubo T., Sisodia S., Malinow R. APP processing and synaptic function. *Neuron*. 2003; 37: 925–937.
49. Walsh D.M., Klyubin I., Fadeeva J.V., Cullen W.K., Anwyl R., Wolfe M.S., Rowan M.J., Selkoe D.J. Naturally secreted oligomers of amyloid β protein potentially inhibit hippocampal long-term potentiation in vivo. *Nature*. 2002; 416: 535–539.
50. Fitzjohn S.M., Morton R.A., Kuenzi F., Rosahl T.W., Shearman M., Lewis H., Smith D., Reynolds D.S., Davies C.H., Collingridge G.L., Seabrook G.R. Age-related impairment of synaptic transmission but normal long-term potentiation in transgenic mice that overexpress the human APP695SWE mutant form of amyloid precursor protein. *J. Neurosci.* 2001; 21: 4691–4698.
51. Prihar G., Verkoniemi A., Perez-Tur J., Crook R., Lincoln S., Houlden H., Somer M., Paetau A., Kalimo H., Grover A., Myllykangas L., Hutton M., Hardy J., Haltia M. Alzheimer disease PS-1 exon 9 deletion defined. *Nat Med.* 1999; 5: 1090.
52. Lazarov O., Robinson J., Tang Y.P., Hairston I.S., Korade-Mirnics Z., Lee V.M., Hersh L.B., Sapolsky R.M., Mirnics K., Sisodia S.S. Environmental enrichment reduces A β levels and amyloid deposition in transgenic mice. *Cell*. 2005; 120: 701–713.
53. Sheng J.G., Price D.L., Koliatsos V.E. Disruption of corticocortical connections ameliorates amyloid burden in terminal fields in a transgenic model of A amyloidosis. *J. Neurosci.* 2002; 22: 9794–9799.
54. Brandan E., Inestrosa N.C. Extracellular matrix components and amyloid in neuritic plaques of Alzheimer's disease. *Gen. Pharmacol.* 1993; 24: 1063–1068.
55. Meyer-Luehmann M., Stalder M., Herzog M.C., Kaeser S.A., Kohler E., Pfeifer M., Boncristiano S., Mathews P.M., Mercken M., Abramowski D., Staufenbiel M., Jucker M. Extracellular amyloid formation and associated pathology in neural grafts. *Nat. Neurosci.* 2003; 6: 370–377.
56. Iwata H., Mizukami H., Shirotani K., Takaki Y., Muramatsu S., Lu B., Gerard N.P., Gerard C., Ozawa K., Saido T.C. Presynaptic localization of neprilysin contributes to efficient clearance of amyloid-beta peptide in mouse brain. *J. Neurosci.* 2004; 24: 991–998.
57. Braun N., Sevigny J., Robson S.C., Enyoji K., Guckelberger O., Hammer K., Di Virgilio F., Zimmermann H. Assignment of ectonucleoside triphosphate diphosphohydrolase-1/cd39 expression to microglia and vasculature of the brain. *Eur. J. Neurosci.* 2000; 12: 4357–4366.
58. Stein T.D., Johnson J.A. Lack of neurodegeneration in transgenic mice overexpressing mutant amyloid precursor protein is associated with increased levels of transthyretin and the activation of cell survival pathways. *J. Neurosci.* 2002; 22: 7380–7388.
59. Karsten S.L., Geschwind D.H. Exercise your amyloid. *Cell*. 2005; 120: 572–574.
60. Marx J. Preventing Alzheimer's: a lifelong commitment? *J. Neurosci.* 2005; 25: 864–866.
61. Arendash G.W., Garcia M.F., Costa D.A., Cracchiolo J.R., Wefes I.M., Potter H. Environmental enrichment improves cognition in aged Alzheimer's transgenic mice despite stable β -amyloid deposition. *Neuroreport*. 2004; 15: 1751–1754.
62. Adlard P.A., Perreau V.M., Pop V., Cotman C.W. Voluntary exercise decreases amyloid load in a transgenic model of Alzheimer's disease. *J. Neurosci.* 2005; 25: 4217–4221.
63. Little D.M., Foxley S., Lazarov O. A preliminary study targeting neuronal pathways activated following environmental enrichment by resting state functional magnetic resonance imaging. *J. Alzheimers Dis.* 2012; 32 (1): 101–107.
64. Feng R., Rampon C., Tang Y.P., Shrom D., Jin J., Kyin M., Sopher B., Miller M.W., Ware C.B., Martin G.M., Kim S.H., Langdon R.B., Sisodia S.S., Tsien J.Z. Deficient neurogenesis in forebrain-specific presenilin-1 knockout mice is associated with reduced clearance of hippocampal memory traces. *Neuron*. 2001; 32: 911–926.
65. Wen P.H., Hof P.R., Chen X., Gluck K., Austin G., Younkin S.G., Younkin L.H., DeGasperi R., Gama Sosa M.A., Robakis N.K., Haroutunian V., Elder G.A. The presenilin-1 familial Alzheimer disease mutant P117L impairs neurogenesis in the hippocampus of adult mice. *Exp. Neurol.* 2004; 188: 224–237.
66. Beauquis J., Pavia P., Pomilio C., Vinuesa A., Podlitskaya N., Galvan V., Saravia F. Environmental enrichment prevents astroglial pathological changes in the hippocampus of APP transgenic mice, model of Alzheimer's disease. *Exp. Neurol.* 2013; 239: 28–37.
67. Li S., Jin M., Zhang D., Yang T., Koeglsperger T., Fu H., Selkoe D.J. Environmental novelty activates β_2 -adrenergic signaling to prevent the impairment of hippocampal LTP by A β oligomers. *Neuron*. 2013; 77 (5): 929–941.
68. Horner P.J., Gage F.H. Regenerating the damaged nervous system. *Nature*. 2000; 407: 963–970.
69. Laviola G., Hannan A.J., Macri S., Solinas M., Jaber M. Effects of enriched environment on animal models of neurodegenerative diseases and psychiatric disorders. *Neurobiol. Dis.* 2008; 31: 159–168.

FOR CORRESPONDENCE

Komleva Yuliya Konstantinovna, PhD student, Department of Biochemistry, with Courses of Medical, Pharmaceutical and Toxicological Chemistry Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky

Address: 660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka St., 1; **tel.:** (391) 228-07-69; **e-mail:** yuliakomleva@mail.ru

Salmina Alla Borisovna, PhD, Professor, Head of Department of Biochemistry, with Courses of Medical, Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, Vice Rector for Innovative Development and International Activities, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky

Address: 660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka St., 1; **tel.:** (391) 2280769; **e-mail:** allasalmina@mail.ru

Prokopenko Semen Vladimirovich, PhD, Professor, Head of the Department of Nervous Diseases, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky

Address: 660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka St., 1; **tel.:** (391) 274-31-74; **e-mail:** s.v.proc.58@mail.ru

Shestakova Lyudmila Anatol'evna, PhD, Assistant Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy named after prof. P.G. Podzolkova, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky

Address: 660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka St., 1; **tel.:** (391) 220-14-25; **e-mail:** Patholog-lan@yandex.ru

Petrova Marina Mikhailovna, PhD, Professor, Head of the Polyclinic Therapy Department, Provost for Research, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky

Address: 660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka St., 1; **tel.:** (391) 220-06-28; **e-mail:** stk99@yandex.ru

Malinovskaya Nataliya Aleksandrovna, PhD, Research Worker, Scientific Research Institute of Molecular Medicine and Pathobiochemistry, Assistant Professor, Department of Biochemistry with Courses of the Medical, Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky

Address: 660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka St., 1; **tel.:** (391) 228-07-69; **e-mail:** reg.kgmu@gmail.com

Lopatina Ol'ga Leonidovna, PhD, Senior Lecturer, Department of Biochemistry with Courses of the Medical, Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky

Address: 660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka St., 1; **tel.:** (391) 228-07-69; **e-mail:** ol.lopatina@gmail.com