

УДК 612.821

МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПЛАСТИЧЕСКИХ ПЕРЕСТРОЕК, ВЫЗВАННЫХ ОБОГАЩЕНИЕМ СРЕДЫ. ВЛИЯНИЕ НА ОБУЧЕНИЕ И ПАМЯТЬ

© 2021 г. Г. А. Григорьян*

Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

Поступила в редакцию 26.03.2021 г.

После доработки 28.03.2021 г.

Принята к публикации 29.03.2021 г.

В настоящей обзорной работе приводятся данные о пластических перестройках в организме животных под влиянием обогащенной среды (ОС). ОС включает в себя три основных компонента: сенсорную стимуляцию, социальную стимуляцию и физическую активность. Каждый из этих компонентов имеет свои особенности и специфику влияния, но все они оказывают положительное влияние на организм. В первом разделе работы рассматриваются молекулярно-клеточные механизмы влияния ОС на нейрогенез, нейротрофические факторы и синаптогенез. Во втором разделе приводятся данные о влиянии ОС на пластические перестройки синаптической передачи в нейронах гиппокампа, на индукцию и поддержание длительной потенциации и длительной депрессии ответов нейронов ЗФ и поля СА1 гиппокампа, нейрохимические механизмы влияния ОС и опыт использования трансгенных животных. В третьем и четвертом разделах рассматривается влияние ОС на обучение и память у нормальных животных и у животных с нарушением когнитивных, эмоциональных и двигательных функций.

Ключевые слова: обогащенная среда, гиппокамп, нейрогенез, BDNF, синаптогенез, синаптическая передача, ДП, обучение, память

DOI: 10.31857/S1027813321030055

Впервые влияние обогащенной среды на поведение крыс заметил Д. Хебб [1]. Он обратил внимание на то, что крысы, перенесенные с раннего возраста из лаборатории в домашние условия, оказались более умными, чем те, которые содержались в лаборатории. Позднее, в 60-х годах прошлого века влияние обогащенной среды на поведение крыс более детально исследовали Марк Розенцвейг с коллегами [2–5]. М. Розенцвейг дал определение обогащенной среде, как комбинации “неодушевленной и социальной стимуляции”. С тех пор принципиально мало что изменилось в определении и понимании термина “обогащенная среда” (ОС) как с теоретической, так и с практической (процедурной) точки зрения. Обогащенная среда представляется как содержание крыс или мышей в больших группах (социальная стимуляция) или в больших клетках, в которые помещаются разные игрушки и предметы, материал для строительства гнезд, трубки, в которых можно прятаться (сенсорная стимуляция), лесенки и колеса для бега (физическая активность), по сравнению с животными, содержащи-

мися в стандартных условиях. В ряде случаев используются одинаковые размеры клеток, но варьирует число животных в клетках; в других случаях в клетки добавляют игрушки и другие предметы для ОС при одинаковом числе животных. Кроме того, ОС используется как для постоянного, так и временного проживания в ней, иногда с перерывами, по несколько размещений в ОС за определенный период времени. Другими словами, в отличие от других парадигм, ОС не является хорошо стандартизированной процедурой. Тем не менее, эффекты ее относительно устойчивые и повторяемые. По мнению Дж. Кемперманна [6], “парадигма “обогащение среды” является одной из наиболее успешных концепций в экспериментальной биологии и психологии, поскольку позволяет исследовать фундаментальную пластическую связь между структурой и функцией”.

МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОД ВЛИЯНИЕМ ОБОГАЩЕННОЙ СРЕДЫ

Обогащение среды вносит существенные изменения в молекулярно-клеточные и биохимические процессы организма, обеспечивая новые

* Адресат для корреспонденции: 117865 Россия, Москва, ул. Бутлерова, д. 5а; тел.: 495-344-70-00; e-mail: grigorygrigoryan@hotmail.com.

функциональные состояния и соответствующие им пластические перестройки во многих структурах мозга. Эти перестройки поддерживают активное состояние организма и его позитивно-направленную деятельность.

Нейрогенез. Влияние обогащенной среды на нейрогенез гиппокампа детально изложено в обзорах Г. Клеменсона и соавт. [7, 8]. Как уже упоминалось, существуют различные варианты обогащения окружающей среды, такие как изменение размеров пространства, в котором происходит ОС, использование игрушек и других неодушевленных предметов, туннелей, колеса для бега, времени, используемого для ОС, возраста, с которого она начинается и т.д. В зависимости от использования этих вариантов не всегда получаются однозначные результаты, иногда они противоречат друг другу, а иногда эффекты ОС вообще никак не проявляются. Однако существуют факторы ОС, которые оказывают безусловное влияние на нейропластичность гиппокампа и поведение. Важнейшим из этих факторов является физическая активность, которая чаще всего достигается с помощью колеса для бега, помещенного в ОС [9, 10]. В работе [9] использование бромдеоксиуридина (BrdU) в качестве маркера делящихся клеток показало отчетливую пролиферацию гранулярных клеток зубчатой фации (ЗФ) гиппокампа при помещении колеса для бега в клетку. Через 4 нед. после инъекции BrdU было обнаружено большое число BrdU положительных клеток у группы животных, находившихся в ОС с разнообразием неодушевленных предметов (сенсорная стимуляция), и у группы ОС за счет физической активности (“бегуны”). Физическая активность не только увеличивала пролиферацию новорожденных клеток, но и улучшала их выживаемость. Интересно, что изменения в числе BrdU положительных клеток вызывались на следующий день после последней инъекции BrdU только у группы “бегунов”, которые почти в два раза превышали (усиление пролиферации) значения новорожденных клеток у других групп. Через 4 нед. достоверное увеличение BrdU положительных клеток наблюдалось как у группы “бегунов”, так и у группы, содержащейся в богатой предметами ОС (улучшение выживаемости). У двух других групп, одну из которых обучали в лабиринте Морриса находить скрытую под водой платформу, а другой давали возможность просто поплавать, уровень пролиферации новых клеток и степень их выживаемости не отличались от значений контрольных мышей. Бег в колесе вызывал усиление длительной потенциации (ДП) нейронов ЗФ, а новорожденные клетки хорошо интегрировались в существующую нервную сеть гиппокампа [11, 12]. В частности, Г. ван Праг и соавт. [11] с помощью ретровирусного вектора экспрессии зеленого флюоресцентного протеина, который проникает в делящиеся клетки, показали на переживающих

срезах гиппокампа, что новорожденные клетки являются полноценными нейронами, встраивающимися в структуру гранулярного слоя ЗФ. У мышей “бегунов” улучшалось обучение в водном лабиринте Морриса, усиливалась ДП ответов нейронов ЗФ гиппокампа в опытах на срезах, и увеличивалось количество BrdU положительных клеток [12]. Усиление нейрогенеза под влиянием ОС с помощью сенсорной стимуляции (разнообразия предметов в обстановке) и при помощи физической активности улучшало обучение и память в водном лабиринте Морриса [10]. Некоторые авторы полагают, что физическая активность, как фактор ОС, является главным элементом нейрогенного и нейротрофического влияния ОС [13, 14]. В работе [13] молодые самки мышей линии C57Bl/6 содержались в стандартных контрольных условиях, в ОС с выполнением физических упражнений (бег в колесе), и в комбинации ОС с обилием предметов (сенсорная стимуляция) и физическими упражнениями. Нейрогенез гиппокампа тестировали через 12 дней, а дифференциацию клеток через 1 мес. Пролиферация новых клеток, их выживаемость, число новорожденных нейронов и уровень нейротрофинов увеличивались только у группы “бегунов” [13]. Похожие данные были получены в работе [14], тоже на мышах той же линии C57Bl/6J, но только у самцов. Мыши содержались в течение 32 дней в группах: 1) “бегунов”, 2) в ОС с сенсорной стимуляцией, 3) бегунов + ОС с сенсорной стимуляцией, 4) в стандартных условиях. Группа бегунов проходила такое же расстояние, как и группа бегунов + ОС, но добавление предметов в клетку “бегунов” не усиливало гиппокампальный нейрогенез [14]. Примечательно, что только группа “бегунов” лучше обучалась в водном лабиринте Морриса по сравнению с группой, содержащейся в стандартных условиях. Но ОС могла влиять на пластические перестройки и без физической активности [15–17]. Крысы, содержащиеся в ОС в течение 3-х и 6-и недель, проявляли лучшую память узнавания нового предмета по сравнению с контрольными животными, а содержащиеся в ОС в течение 6-и недель лучшую пространственную и рабочую память [16]. У крыс, содержащихся в ОС, была обнаружена высокая концентрация нервного фактора роста (NGF) и большое число выживших предшественников субгранулярных клеток (меченных BrdU) в ЗФ гиппокампа. Некоторые авторы считают, что физические упражнения преимущественно влияют на пролиферацию новых клеток, а ОС (без физических упражнений) на выживаемость нейронов [9]. Причем, эффекты обоих факторов ОС могут суммироваться, в результате гиппокампальный нейрогенез проявляется сильнее, чем при действии только одного из них [18]. Г. Клеменсоном и соавт. [8, 15] был проведен интересный опыт (“pattern separation”), суть которого заключается в

том, что животному предоставлялась возможность дифференцировать два идентичных контекста, но с разной функциональной нагрузкой. В контексте № 1 животные получали электрошок, а в другом, точно таком же контексте № 2, шок они не получали. Оказалось, что дифференцировку контекстов успешно осуществляли те мыши, которые содержались в ОС без колеса для бега, т.е. без физических упражнений. Мыши, содержащиеся в ОС с колесом для бега, проявляли высокую степень физической активности, но с дифференцировкой справиться не могли, несмотря на то, что нейрогенез у них был выражен сильнее, чем у группы мышей, которые справлялись с дифференцировкой [8, 15]. Важным условием для влияния ОС является исследование пространства во время пребывания в ОС [17, 19]. При обследовании пространства, помимо исследовательской активности у животных развивается общая физическая активность и двигательные реакции. В работах [17, 19] мышам вводили радиочастотные идентификационные транспонеры и по внешним антеннам, расположенным вокруг исследуемого пространства, оценивали исследовательское поведение животных в течение 4-х мес. Было обнаружено, что мыши с высокой исследовательской пространственной энтропией имели более интенсивный нейрогенез в гиппокампе, чем мыши с низкой энтропией, хотя корреляции между нейрогенезом и общей пройденной дистанцией не наблюдалось [17]. В работе [20] было показано, что нейрогенез вызывается при помещении мышей в ОС продолжительностью 40 дней. У животных этой группы значительно увеличивалось число гранулярных клеток гиппокампа и улучшалось обучение в лабиринте Морриса по сравнению с мышами, содержащимися в стандартных условиях. Но даже короткое (24 часа) пребывание в ОС без колеса или с колесом для бега вызывало разную пролиферацию гранулярных клеток ЗФ гиппокампа [21]. Сразу после помещения животных в ОС и на начальном этапе бега разницы в числе BrdU положительных клеток у двух групп не было. Но уже спустя 24 ч у обеих групп наблюдалось значительное увеличение BrdU+ клеток и BrdU+/Nestin-GFP+/Prox1+ (тип 2б) клеток по сравнению с контрольными животными. Причем у группы с физическими упражнениями специфически возрастало число BrdU+/Nestin-GFP+/Prox1- (тип 2а) клеток, а у группы ОС без физических упражнений специфически увеличивалось число BrdU+/Nestin-g-GFP/Prox1+ (тип 3) клеток. Эти данные свидетельствуют о дифференцированном влиянии ОС с физическими упражнениями и без них на нейрогенез гиппокампа [8, 15]. У животных, которые проводили разное время в ОС, наблюдались изменения в пролиферации, дифференциации и выживании вновь рожденных нейронов в гиппокампе [9]. Выраженность нейрогенеза зависела от

продолжительности влияния ОС. Например, у животных, которые полжизни (10 месяцев) проводили в условиях ОС, нейрогенез был в 5 раз выше, чем у контрольных животных [22]. Но и 7-и дневное пребывание в условиях ОС также оказывало влияние на нейрогенез. Время пребывания в ОС влияло на выживаемость новых нейронов и на их функциональные характеристики [23]. В работе Р. Спейсман и соавт. [24] была установлена связь между обучением в водном лабиринте Морриса и уровнем нейрогенеза у старых крыс самцов линии Фишер 344, содержащихся в условиях ОС в течение 10 нед. У старых крыс (22 мес.) под влиянием ОС происходило улучшение нейрогенеза, судя по количеству BrdU положительных клеток в гиппокампе, и одновременно улучшалось пространственное обучение в водном лабиринте Морриса по сравнению с контрольной группой. Известно, что ключевая роль в нейрональных реакциях на действие ОС принадлежит высвобождению BDNF (нейротрофический фактор мозга) и MAPK (митоген активируемая протеин киназа). Оба эти фактора ведут к стимуляции нейрогенеза. Митоген- и стресс-активируемая протеин киназа 1 (MSK1) является ядерным ферментом, участвующим в сигнальных путях BDNF и MAPK. На нокаутных MSK1 мышах было установлено, что этот фермент участвует в регуляции нейрогенеза. Но в работе [25] на мышах с нокаутом протеина MSK1 не было выявлено разницы в пролиферации нейронов субгранулярной зоны под влиянием мутации MSK1 kinase-dead (KD) по сравнению с контрольными значениями после 5 нед. пребывания в ОС. В то же время при сравнении с дикими мышами число DCX (doublecortin) позитивных клеток было больше у стандартно проживавших мышей и мышей группы MSK1 KD, содержащихся в условиях ОС. Это свидетельствует о том, что хотя фермент MSK1 не влияет на базовый уровень пролиферации нейрональных предшественников, он участвует в отрицательной регуляции числа потенциальных клеток-кандидатов в нейроны, контролируя количество новых нейронов, интегрируемых в структуру ЗФ [25]. Вообще, роль фермента MSK1, участвующего в сигнальных путях BDNF и MAPK, особенно значима в процессах пространственного обучения и влияниях на ДП и длительную депрессию (ДД). Предполагается, что фермент MSK1 служит в качестве переключателя от старого обучения путем развития ДД в нервной сети, соответствующей этому обучению, к новому опыту, посредством развития ДП в нервной сети, соответствующей этому новому опыту [26]. Он регулирует большое число генов, вовлекаемых в процесс обогащения среды. Формирование нового опыта связано со снижением влияния этого фермента (downregulation) на регуляцию ключевой митоген-активируемой протеин киназы (MAPK) и генов, связанных с пластичностью EGR1/Zif268

и Arc/Arg3.1. В результате устанавливается новый геномный ландшафт, адаптированный к новому опыту. Связывая накопленный опыт с гомеостатическими изменениями в экспрессии генов, MSK1 представляет собою первичный механизм, через который внешняя среда регулирует экспрессию генов, синаптические перестройки и процесс обучения [26]. Недавно было показано, что ОС влияет на нейрогенез через усиление активности рецептора фактора роста фибробластов (FGFR), увеличивая число новых клеток у самцов и самок мышей [27]. Рецептор FGF активируется под влиянием ОС через активацию соответствующих нейротрансмиттеров. Субстрат (FRS) рецептора FGF индуцирует пролиферацию стволовых клеток, а с помощью FRS и фосфоорилазы Cγ увеличивается число новорожденных нейронов. В работе [28] было показано, что ОС в раннем онтогенезе (с 5–6-го постнатального дня) всего на несколько дней вызывает усиление пролиферации на 18-й день и рост выживаемости клеток на 45-й дни жизни, соответственно на 37 и 31% по сравнению с животными (морские свинки), содержавшимися в стандартных условиях.

Нейротрофические факторы (BDNF). ОС тесно взаимодействует с нейротрофическими факторами, многие из которых поддерживают развитие и сохранение нейронов мозга. Главный из них, BDNF — поддерживает жизнедеятельность и дифференциацию нейронов, рост невритов и образование синапсов [29, 30]. Не удивительно поэтому, что BDNF играет столь важную роль в обучении и памяти, и является одной из основных молекул, связанных с влияниями ОС [31, 32]. BDNF участвует в нейрогенезе гиппокампа, установлена его связь с пролиферацией, дифференциацией и выживанием вновь рожденных нейронов [33, 34]. В частности, в работе [33] была показана роль BDNF/TrkB сигналинга в нейрогенезе гиппокампа. При удалении рецептора TrkB через Cre экспрессию у мутантных мышей TrkB(lox/lox) через 4 нед. после дилатации замедлялся рост дендритов и шипиков у новорожденных нейронов. Позже, в стадию, когда у новорожденных нейронов облегчается синаптическая пластичность и они легко интегрируются в функциональные нервные сети, отсутствие TrkB вызывало ослабление зависимой от нейрогенеза длительной потенциации и ухудшение выживаемости новых клеток [33]. В похожей работе при выключении TrkB у мутантных мышей (trkB(lox/lox)CaMKII-CRE) в возрасте 15 недель наблюдалось уменьшение плотности шипиков и значительное увеличение длины шипиков апикальных и базальных дендритов в поле CA1 гиппокампа [35]. Введение BDNF в гиппокамп вызывало усиление нейрогенеза [34], а оверэкспрессия BDNF у мышей усложняла конфигурацию дендритного дерева в ЗФ гиппокампа по сравнению с контрольными животными [36]. Дефицит BDNF

уменьшал экспрессию генов нейротрансмиттеров, особенно в раннем возрасте во фронтальной коре [37]. ОС усиливала экспрессию большего числа генов в раннем возрасте по сравнению с более поздними периодами жизни, и особенно у мышей с дефицитом BDNF. Так, у мышей с недостатком BDNF (activity-dependent BDNF-deficient, KIV mice) под влиянием ОС до 2-х месячного возраста усиливалась экспрессия генов транспортера серотонина, аденорецептора альфа 1D, глутаматного ионотропного рецептора AMPA (субъединица 3), GABA A рецептора, альфа 5 GABA B рецептора (субъединица 2), GABA транспортера, GABA A рецептора (субъединица гамма 3), глутаматного ионотропного рецептора NMDA типа, холинергического никотинового рецептора (субъединица альфа 7) и нормализовалась их активность в последующей жизни [37]. В работе [38] у крыс, содержавшихся в ОС от 2-х до 48-и часов в течение 30 дней, происходило увеличение экспрессии BDNF, TrkB и DNA метилтрансферазы 3A в гиппокампе и в дорсальном стриатуме. Интересно, что экспрессия указанных генов была больше выражена при частичном варианте ОС, чем при постоянном пребывании мышей в условиях ОС [38]. Обогащение среды в подростковом периоде увеличивало экспрессию BDNF в префронтальной коре у самок [39]. У гетерозиготной нокаутной BDNF мыши при помещении в ОС не наблюдалось увеличения нейрогенеза гиппокампа в противоположность контрольным мышам [32]. Также происходило ослабление пролиферативных эффектов нейрогенеза, вызванного физическими упражнениями у мышей с отсутствием рецептора TrkB в гиппокампе у клеток предшественников [40]. Эти данные указывают на то, что BDNF и сигнальные пути BDNF-TrkB играют важную роль в нейропластичности, вызванной обогащенной средой. Предполагается, что усиление активности тканевого плазминогенного активатора (tPA) вызывает усиление BDNF сигналинга за счет конверсии незрелой формы BDNF в зрелую форму с помощью плазмина [41]. Под влиянием обогащенной среды происходит усиление экспрессии рецептора BDNF (TrkB), более легкое связывание BDNF со своим рецептором и запуск внутриклеточного сигнального каскада. Активируются сразу несколько путей: фосфорилирование протеинкиназы Б (Akt) и уменьшение активности гликоген синтазы киназы бета (glycogen synthase kinase β, GSK3β), которая в свою очередь снижает интенсивность тау фосфорилирования. Этот путь блокируется у трансгенной APP^{swe}/PS1^{ΔE9} мыши. В результате усиления BDNF и его связи с рецептором TrkB под влиянием ОС могут также активироваться MAPK пути (Ras/Raf/MEK/MAPK), и RSK2/MSK пути (40S ribosomal protein S6 kinase и mitogen- and stress-activated protein kinase). Кроме того, активируется NMDAR-индуцируемая Ca²⁺/

калмодулин-зависимая протеин киназа. Это ведет к усилению фосфорилирования CREB и регуляции экспрессии генов, необходимых для образования долгосрочной памяти, включая BDNF и IGF-2 (инсулиноподобный фактор роста-2) (см. гипотетическую схему влияния ОС на внутриклеточный сигналинг в работе [41]).

Другие нейротрофические факторы. Васкулярно-эндотелиальный фактор роста (VEGF) является сильным промотером васкулогенеза и ангиогенеза, оба тесно связаны с нейрогенезом гиппокампа [42]. Васкулиризация гиппокампа является важнейшим фактором для нейрогенеза гиппокампа [42]. Пребывание в ОС и особенно физическая активность усиливают васкулиризацию и экспрессию VEGF в гиппокампе [43, 44]. Ряд других трофических факторов также участвуют в усилении нейрогенеза под влиянием ОС, например, NGF – вовлекается в рост, дифференциацию и выживаемость холинэргических нейронов [45, 46]. Блокада NGF ведет к уменьшению ДП и ослаблению пространственной памяти [45]. Экспрессия NGF усиливается в условиях ОС, что свидетельствует о вовлечении этого фактора в нейропластичность гиппокампа [16, 47, 48]. В отличие от NGF, фактор роста фибробластов 2 (FGF-2) и инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1) более специфично связаны с физической активностью, чем просто с ОС [49, 50], но роль IGF-1 проявляется отчетливее.

Синаптогенез. Обогащенная среда вызывает существенные микроструктурные преобразования синаптического аппарата. Она влияет на количество синаптических контактов, разветвленность дендритного дерева и плотность шипиков в гиппокампе и других структурах мозга. И. Грин и соавт. [51] первые обнаружили, что содержание взрослых крыс в ОС в течение 45 дней вызывает у них морфогистологические изменения в 4-ом стеллатном и 3-ем пирамидном слое корковых нейронов затылочной коры. В обоих слоях коры нейроны имели более длинные (небифуркационные) ответвления и большее число ветвей 2 и 5 порядков по сравнению с контрольной группой. ОС с помощью усиления социальных влияний (увеличение сообщества животных, проживающих вместе) и физической активности (бег в колесе) вызывала у крыс усиление ветвления дендритов и плотности шипиков в 3 пирамидном слое париетальной коры [52]. В другой работе [53] ОС посредством усиления социальных влияний увеличивала плотность шипиков в 3Ф гиппокампа, а с помощью физической активности – в поле CA1 гиппокампа. В ранних работах было показано, что ОС усложняет дендритное дерево гранулярных клеток 3Ф, но только в том случае, если она начинается с раннего возраста, и не влияет на него, если ОС начинается во взрослом периоде [54]. В работе [55] у самок крыс происходили более сильные изменения дендритного дерева под влиянием

ОС, чем у самцов. Это касалось длины дендритов и усложнения конфигурации дендритного дерева в слоях 3Ф. ОС усиливала плотность дендритных шипиков на клетках поля CA1 гиппокампа у крыс [56] и мышей, причем не только у нормальных, но и нокаутных с отсутствием субъединицы 1 NMDA рецепторов (CA1-KO) [57]. У крыс, бывших 6 нед. в ОС, увеличивалась экспрессия синаптофизина и синапсина 1 в 3Ф, что свидетельствует об участии ОС в усилении синаптогенеза [16]. Похожие данные были получены на мышцах-самцах линии C57BL/6, которые находились в ОС в течение 4 нед. [58]. У них было больше синапсов, подсчитанных с помощью электронного микроскопа, больше выражена экспрессия протеина 43, синаптофизина и плотность постсинаптического протеина 95 в гиппокампе. Пребывание в ОС в течение 9-и недель крыс, испытавших ишемический инсульт, сохраняло плотность дендритных шипиков гиппокампа на том же уровне, что у контрольных животных, хотя у группы с гипоксическим инсультом плотность дендритных шипиков в поле CA1 гиппокампа значительно уменьшалась [59]. У крыс с двусторонними повреждениями вентрального отдела субикулюма уменьшалось дендритное ветвление и плотность шипиков на пирамидных клетках гиппокампа [60]. Размещение крыс с повреждениями в ОС в течение 10 дней значительно усиливало дендритное ветвление и плотность шипиков нейронов. Под влиянием ОС происходило усиление пресинаптического протеина, синаптофизина в гиппокампе и фронто-париетальной коре и постсинаптического протеина, PSD 95 во многих структурах мозга у мышей линии C57BL/6 [61, 62].

ИЗМЕНЕНИЯ СИНАПТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ГИППОКАМПА ПОД ВЛИЯНИЕМ ОБОГАЩЕННОЙ СРЕДЫ

Синаптическая передача. Оценивая влияние ОС среды на синаптическую передачу в нейронах гиппокампа (по эффектам ДП и длительной депрессии ДД), необходимо учитывать временные соотношения между индукцией ДП/ДД и предъявлением ОС. Важную роль при этом играют возраст животного, с которого начинается действие ОС, продолжительность действия ОС, звенья гиппокампа, с которых регистрируется синаптическая активность и ряд других факторов. Некоторые из них подробно освещены в обзорах У. Абрахама [63, 64] и в нашей работе [65]. Е. Грин и У. Гринау [66] в опытах на срезах первыми показали, что ОС усиливает фоновую синаптическую передачу в нейронах 3Ф гиппокампа крыс, если они пребывали в ОС не менее 4-х нед. Было обнаружено усиление возбуждательных постсинаптических потенциалов (ВПСП) в гранулярных клетках 3Ф при стимуляции медиального перфо-

рантного пути, отражающих эффективность синаптической передачи; и популяционных спайков, отражающих число постсинаптических потенциалов действия. Крутизна нарастания ВПСП в молекулярном слое 3Ф была значительно больше в срезах гиппокампа крыс, содержащихся в ОС. Эти различия наблюдались, если исследование ВПСП и популяционного спайка начинали сразу после прекращения влияния ОС. Если крыс после этого еще в течение 3–4 нед. содержали индивидуально, а потом сравнивали с крысами, которых содержали индивидуально в течение 7–8 нед., то различий в величинах ВПСП и популяционного спайка на гиппокампальных срезах у крыс двух групп не выявлялось. Это говорит о том, что влияние ОС на синаптическую передачу в звене перфорантный путь–3Ф гиппокампа имеет временное преходящее значение. Другие авторы также наблюдали усиление синаптической передачи в клетках 3Ф и звене СА3–СА1 [67, 68]. Например, в работе [67] в опытах на срезах было показано усиление синаптической передачи (увеличение амплитуды ВПСП) в клетках поля СА1 гиппокампа под влиянием ОС. Обогащение среды влияло на среднюю унитарную синаптическую активность внутриклеточно регистрируемых пирамидных клеток поля СА1, размеры квантов, тренд входного сопротивления и порога (уменьшение) вызова унитарного ответа. Было высказано предположение, что усиление синаптической передачи под влиянием ОС происходит за счет увеличения числа и эффективности рецепторов на синапсах и возникновения новых функциональных синаптических контактов между ранее несвязанными клетками поля СА3 и СА1 [67]. В другой работе [68] на срезах была показана роль NMDA рецепторов во влиянии ОС на синаптическую передачу в звене перфорантный путь–3Ф. У крыс, содержащихся в ОС, *in vitro* на срезах гиппокампа усиливалась сила синаптической связи, а амплитуда ДП уменьшалась. Введение антагониста NMDA рецепторов, AP5 подавляло синаптические функции. ОС облегчала ДП в звене коллатерали Шаффера–пирамидные нейроны поля СА1 [56]. Но при этом происходило увеличение частоты миниатюрных возбуждающих постсинаптических токов, а не амплитуды ответов. Нейроны поля СА1 разряжались с большей частотой в ответ на соматическую деполяризацию и в процессе индукции ДП. ОС уменьшала пороги спайковой активности и амплитуду постгиперполяризации. Авторы считают, что ОС может усиливать пластические свойства нейронов поля СА1 не только за счет усиления синаптической активности и роста числа синаптических контактов, но и благодаря способности пирамидных клеток вызывать разрядную активность, объединяя оба эти свойства в инструмент усиления ДП [56]. Имеются работы, в которых усиление синаптических эффектов как в

звене перфорантный путь–3Ф, так и в звене коллатерали Шаффера–пирамидные нейроны поля СА1 гиппокампа под влиянием ОС не было обнаружено [69, 70]. В частности, Г. Жу и соавт. [69] показали, что ОС улучшает мозговое кровообращение после двухсторонней окклюзии 2-х сонных артерий и частично восстанавливает ДП гиппокампа, но не влияет на базовую синаптическую передачу и количество высвобождаемых пресинаптических медиаторов. Эти данные практически повторили М. Баят и соавт. [71], которые после двухсторонней окклюзии сонных артерий у крыс наблюдали улучшение обучения и памяти в многоканальном радиальном и водном лабиринтах после пребывания животных в ОС. Однако ОС не влияла на фоновую синаптическую передачу и пресинаптическую активность у крыс, испытывавших гипоксию, хотя частично восстанавливала индукцию ДП [71]. 3-х месячное содержание мышей в ОС улучшало обучение и память у молодых, но не у старых мышей, однако влияния на базовую синаптическую передачу при этом не наблюдалось [70]. М. Экерт и У. Абрахам [72] помещали крыс в ОС на 3 мес., сразу после этого крыс забивали (*ex vivo* исследования), готовили срезы мозга и исследовали изменения синаптической передачи. К удивлению авторов, они не обнаружили каких-либо изменений в синаптической передаче как в звене перфорантный путь–3Ф, так и в звене СА3–СА1. Стимуляция перфорантного пути *in vivo* также не выявила разницы между животными, содержащимися в ОС и контрольной группой [73]. Авторы объясняют полученные данные разными условиями обогащения среды и разной его продолжительностью. Полагается, что при коротких сроках обогащения изменения выявляются более надежно, а при длительных сроках (3 мес. и более) за счет возможного включения механизмов гомеостатической регуляции интенсивности синаптической передачи, различия не выявляются. Известно, что нейроны способны оценивать изменения собственной частоты разрядов через кальций зависимые сенсоры, которые регулируют рецепторный трафик путем увеличения или уменьшения аккумуляции глутаматных рецепторов на синаптических контактах [74]. Отсутствие различий может быть также связано с тем, что *ex vivo* срезы мозга не так хорошо подходят для измерения изменений синаптической активности, как измерения *in vivo*.

Длительные пластические изменения синаптической активности определяют с помощью индукции ДП и ДД. ОС может влиять на ДП и ДД по-разному. Если обучение и ДП имеют общие механизмы, а ОС изменяет силу синаптической передачи, то тогда она может вызывать окклюзию последующей индукции ДП. Альтернативно, ОС может включать и усиливать пластические механизмы, которые способствуют индукции ДП/ДД

и возможность их проявления на срезах мозга. Но ОС может и не влиять на пластичность, в этом случае изменения ДП/ДД отсутствуют. Противоречие между усилением на срезах синаптической передачи в ЗФ гиппокампа и одновременно ослабление ДП у животных, содержащихся в ОС, объясняется тем, что ОС с одной стороны активизирует механизм ДП, а с другой, вызывает окклюзию ее дальнейшего развития под влиянием электрической стимуляции [75]. Пластические перестройки под влиянием ОС, которые усиливают ДП/ДД нейронов поля СА1 гиппокампа, были обнаружены в работе [76]. Авторы исследовали ДП и ДД нейронов поля СА1 на срезах гиппокампа у крыс после 5 нед. содержания в условиях ОС. ДП и ДД усиливались у группы крыс, содержащихся в ОС, по сравнению с контрольными крысами того же возраста. Это облегчение объясняется усилением синаптической передачи, поскольку ОС уменьшала парную фасилитацию и увеличивала пресинаптическую активность. Она уменьшала число стимулов в 100-Гц пачке, требуемых для индукции ДП. Повторные индукции ДП и ДД вызывали изменения синаптической передачи у группы крыс, содержащихся в ОС, в большей степени, чем у контрольных животных [76]. У. Абрахам и соавт. [77] показали *in vivo*, что высокочастотная стимуляция ЗФ вызывает ДП, которая продолжается месяцами. Индукция стабильной ДП зависела от параметров высокочастотной стимуляции и была связана с фосфорилированием CREB (cAMP response element-binding protein). Длительное поддержание ДП зависело от условий содержания животных. Она ослаблялась под влиянием повторных помещений животных в ОС, начиная с 14-го дня после высокочастотной стимуляции. Но, в конечном счете, ДП консолидировалась, так что помещение крыс в ОС после 90 дней уже больше не изменяло ДП. В другой работе из той же лаборатории [78] и тоже *in vivo* исследовали реверсию ДП и ДД, продолжавшихся в течение нескольких недель в латеральном перфорантном пути у свободно-передвигающихся крыс линии Спрейг–Доули. ДП быстро подвергалась реверсии в течение нескольких минут под влиянием высокочастотной стимуляции медиального перфорантного пути. Реверсия ДП также происходила, но медленнее и слабее, в том случае, когда животные в течение 1–3 нед. содержались в условиях ОС, причем в ночное время. В работе [79] *in vivo* на взрослых крысах-самцах исследовали влияние ОС на синаптическую передачу в гиппокампе при расположении регистрирующих и стимулирующих электродов в поле СА1 гиппокампа. После стабильной регистрации возбудительных ВПСР 3-х недельная ночная процедура обогащения (в дневное время крысы, находились в домашних клетках) приводила к усилению ответов при высокой интенсивности стимуляции и к

уменьшению ответов при слабой силе тока. На поведенческом уровне влияние ОС приводило к улучшению обучения и пространственной памяти. Таким образом, процедура ночного ОС модулировала эффективность синаптической передачи в поле СА1 гиппокампа в зависимости от силы стимуляции, и могла участвовать в процессе обработки информации, используемой для пространственного обучения [79].

В ранних работах было показано, что под влиянием ОС у старых крыс (14–32 мес.) и мышей (10–17 мес.) ДП не изменяется [80, 81]. Но в более поздней работе [82] ОС в течение 1 мес. вызывала улучшение гиппокамп-зависимого обучения, пространственной памяти и mGluR-зависимой ДП у старых (23–24 мес.) крыс-самцов линии Фишер. Это происходило за счет усиления активности mGluR5 (метаботропный глутаматный рецептор 5), Homer1c (протеин, концентрирующийся в постсинаптических структурах) и p70S6 киназы. Участие mGlu5 в усилении синаптической активности гиппокампа под влиянием ОС было показано в работе [83]. Блокада mGlu5 рецепторов дозо-зависимо ослабляла раннюю фазу ДП (менее 4 ч) в поле СА1 гиппокампа у молодых (3–4 мес.) мышей. Ослаблялись также поздние компоненты ДП (больше 24-х ч), но эти компоненты у старых мышей (10–14 мес.) были менее чувствительны к блокаде mGlu5 рецепторов. На раннюю фазу ДП гиппокампа (до 2-х ч) блокада mGlu5 рецепторов не влияла ни у молодых, ни у старых мышей. ОС усиливала раннюю фазу ДП у молодых и старых животных, но не влияла на длительность синаптической потенциации и на индукцию ДП. Улучшение синаптической активности под влиянием ОС блокировалось антагонистами mGlu5 рецепторов [83]. Направление изменений ДП под влиянием ОС зависело от места ее регистрации в гиппокампе. Когда регистрация ДП осуществлялась с нейронов ЗФ в ответ на высокочастотную стимуляцию перфорантного пути, то ОС вызывала уменьшение потенциации вызванных ответов [66, 68]. Напротив, если регистрация ДП проводилась в поле СА1 гиппокампа в ответ на высокочастотную стимуляцию коллатералей Шаффера, то потенциация под влиянием ОС, как правило, усиливалась [84]. В последнем случае это происходило только тогда, когда крысы содержались в условиях ОС в течение 8 нед. до начала опытов с тетанизацией. Она не проявлялась при содержании крыс в условиях ОС среды менее двух недель [84]. Таким образом, в зависимости от временных отношений применения высокочастотной стимуляции, вызывающей ДП, и под влиянием ОС, на уровне синапсов гиппокампа, вероятно, происходит взаимодействие эффектов двух этих факторов, в результате по величине и продолжительности ДП можно судить о вкладе каждого из них в процесс синаптической переда-

чи. При усилении ДП, вероятно, происходит синергичное влияние высокочастотной стимуляции и ОС. Т. Фостер и Т. Думас [67] связывают усиление синаптической передачи в звене СА3–СА1 с увеличением активности AMPA рецепторов и взаимодействием с механизмами индукции ДП. Надо отметить, что ДП в поле СА1 оказалась более резистентной к факторам среды, поскольку спустя 24 ч после последнего помещения животных в ОС она снова восстанавливалась, чего не наблюдалось при ДП в звене перфорантный путь–ЗФ. Возможно, это связано с тем, что ОС среда оказывает более сильное влияние на синаптическую передачу на уровне перфорантный путь–ЗФ. В опытах Д. Сиерро-Меркадо и соавт. [85] у старых крыс ДП в ЗФ на стимуляцию медиального перфорантного пути была достоверно меньше, чем у молодых крыс. Однако кратковременное помещение старых крыс в новую обстановку непосредственно перед высокочастотной стимуляцией нивелировало эту разницу. ДП у них в новой обстановке была примерно такой же, как ДП молодых крыс в условиях регистрации в домашней клетке [85].

Трансгенные животные. Один из возможных механизмов влияния ОС на ДП гиппокампа может быть связан с увеличением в гиппокампе нейроглиина (НГ), субстрата протеинкиназы С. Уменьшение содержания НГ приводило к серьезным нарушениям пространственного обучения и развития ДП в поле СА1 гиппокампа. В опытах Ф. Хуна и соавт. [86] мыши трех линий – нормальные НГ+/+, гетерозиготные НГ+/- и нокаутные НГ-/-, содержались в стандартной домашней клетке и в ОС в течение трех недель. У нормальных и гетерозиготных мышей (НГ+/+ и НГ+/-), выдержанных в ОС, ДП в поле СА1 в ответ на высокочастотную стимуляцию была лучше выражена, чем у мышей тех же линий, но содержащихся в стандартных условиях. У мышей первых двух групп по сравнению с контрольными животными наблюдались лучшие поведенческие показатели в водном лабиринте Морриса и в тесте на условнорефлекторную реакцию страха (fear conditioning). В гиппокампе “обогащенных” групп всех трех генотипических линий с помощью методики иммуноблотинга было выявлено достоверное увеличение экспрессии CaMKII и CREB, но не ERKs (extracellular signal regulated kinases) [86]. Иммунореактивность CaMKII у нокаутных мышей составляла $114.1 \pm 4.2\%$ ($p < 0.001$), а иммунореактивность CREB – $110 \pm 2.8\%$ ($p < 0.001$) от значений контрольных мышей. У нормальных и гетерозиготных мышей под влиянием ОС происходило существенное увеличение в гиппокампе нейроглиина, что, по мнению авторов, может свидетельствовать о его облегчающем влиянии на ДП в поле СА1 и когнитивные функции. В другой работе тех же авторов [87] при более продолжительном выдерживании

мышей (более 10 нед.) в ОС когнитивные функции улучшались у всех животных трех линий, включая нокаутных, но ДП в поле СА1 гиппокампа в ответ на высокочастотную стимуляцию у мышей с отсутствием НГ не возникала. Хорошо известно, что ДП гиппокампа зависит от состояния глутаматных NMDA-рецепторов [88] и прежде всего от активности двух основных их субъединиц – NR2A и NR2B [89, 90]. Работы на трансгенных мышцах с оверэкспрессией субъединицы NR2B NMDA-рецепторов в передних отделах мозга показали важный вклад этой субъединицы в индукцию ДП гиппокампа и проявление когнитивных функций [91]. Ю.П. Тэн и соавт. [91] исследовали влияние ОС у трансгенных мышшей с оверэкспрессией NR2B субъединицы NMDA-рецепторов в нейронах переднего мозга. Предполагалось, что вовлечение NMDA-рецепторов в условиях ОС усилит ДП гиппокампа, а также улучшит обучение и память. У содержащихся в стандартной среде NR2B трансгенных мышшей усиление ДП в гиппокампе и улучшение когнитивных функций вызывалось даже через 10–12 поколений. У контрольных мышшей обогащение приводило к улучшению контекстуального и сигнального обусловливания, узнавания новых предметов в повторных тестах, облегчению угашения реакции страха. У NR2B трансгенных мышшей обогащение не вызывало усиления отмеченных реакций. По мнению авторов, этого не происходило под влиянием ОС в силу у достигших трансгенных мышшей эффектов насыщения, т.е. достижения верхней границы возможного влияния. Следует, однако, отметить, что в тестах на узнавание у трансгенных мышшей память на знакомые предметы в ОС сохранялась дольше (одну неделю против 3 дней), чем у трансгенных мышшей, содержащихся в стандартной обстановке. Обогащение увеличивало уровень протеинов в GluR1, NR2B и NR2A субъединицах глутаматных рецепторов у мышшей обеих групп, что указывает на то, что усиление обучения и памяти у трансгенных мышшей обусловлено влиянием как генетических, так и обстановочных факторов. У трансгенных мышшей α -CaMKII(T286A) ДП в поле СА1 на стимуляцию коллатералей Шаффера не проявлялась [92]. У этих мышшей зона мутации (T286A), расположенная в альфа субъединице кальций-зависимой кальмодулин киназы II, препятствует аутофосфорилированию в этой зоне. Аутофосфорилирование в участке T286 позволяет киназе оставаться автономно активной в отсутствие кальция/кальмодулина [93]. У мутантных мышшей α -CaMKII(T286A) из-за нарушения аутофосфорилирования на участке T286 утрачивается кальций/кальмодулин независимая активность. С. Парсли и соавт. [92] предположили, что если ДП является нейрофизиологическим субстратом обучения, то ОС должна влиять на процесс обучения у контрольных мыш-

шей, поскольку в условиях такой среды у них существенно меняется ДП гиппокампа. Напротив, у мутантных мышей α CaMKII β 286A, у которых ДП не проявляется, таких изменений быть не должно. Однако гипотеза не подтвердилась, а были получены прямо противоположные результаты: под влиянием ОС изменения вызывались у мутантных мышей и не вызывались у контрольных. Авторы полагают, что ОС вызывает α CaMKII-независимые изменения у мышей обеих групп. Однако впоследствии эти изменения реверсируются у контрольных мышей через α CaMKII-зависимые механизмы, через которые реализуется ДП. Реверсия синаптической пластичности в гиппокампе облегчает его участие в процессах обучения и памяти. Неспособность к реверсии синаптической пластичности у α CaMKII β 286A мышей приводит к драматическому ослаблению у них способности к обучению и памяти [92].

Нейрохимические механизмы. Опыты на трансгенных мышцах позволяют сделать некоторые выводы в отношении механизмов, с помощью которых ОС влияет на индукцию и сохранение ДП. Причем если влияние тех или иных генов путем их выключения или оверэкспрессии было определенным, то влияние взаимодействия ОС и отдельных участков генома (или отдельных генов) не было столь очевидным. Помимо трансгенных мышей для выявления механизмов действия обогащенной среды на ДП используются также нейрофармакологические подходы, направленные на активацию или подавление активности определенных рецепторов. Так, Т. Фостер и соавт. [68] в опытах на срезах показали, что в зависимости от условий содержания животных — либо в индивидуальных клетках, ОС — наблюдается существенная разница в проявлениях ДП в звене перфорантный путь—3Ф. В условиях ОС синаптические процессы усиливались, а ДП как результат взаимодействия высокочастотной стимуляции перфорантного пути и ОС уменьшалась. Использование антагониста NMDA рецепторов AP5 приводило к ослаблению синаптических процессов в указанном звене, что свидетельствует об опосредованном влиянии ОС на синаптическую передачу через NMDA рецепторы. С. Васута и соавт. [94] использовали специфические антагонисты к отдельным субъединицам NMDA рецепторов у мышей линии C57Bl/6 при побегках в колесе (как форме обогащения) и при стандартных условиях содержания. В их опытах на срезах было показано, что ДП в зубчатой фасции значительно лучше проявляется у бегунов, но существенно уменьшается у животных двух групп под влиянием антагониста NR2B субъединицы NMDA рецепторов. При использовании специфического антагониста к NR2A субъединице NMDA рецепторов, NVP AAM077, ДП значительно подавлялась у бегунов и лишь слегка у мышей, содержащихся в обыч-

ных условиях. Эти результаты свидетельствуют о том, что хотя ДП опосредуется через активацию обоих типов NR2B и NR2A NMDA рецепторов, ОС действует преимущественно через активацию NR2A субъединицы. В работе [95] показано, что ОС модулирует mRNA экспрессию транспортера глутамата EAAC1, уровень которого в гиппокампе существенно снижается, а mRNA экспрессия NMDA рецепторов после обогащения значительно возрастает. mRNA экспрессия AMPA рецепторов в гиппокампе под влиянием ОС не изменялась. Однако в другой работе [96] ОС усиливала экспрессию РНК для субъединиц GluR2 и GluR4 AMPA рецепторов в гиппокампе по сравнению с контрольными мышцами. Хорошо известно, что ДП в поле CA1 гиппокампа зависит от активности циклической аденозинмонофосфат/протеинкиназы А [cyclic adenosine monophosphate/protein kinase A (сАМР/РКА)]. Торможение протеинкиназы А (ПКА) ухудшает сохранение ДП на высокочастотную стимуляцию [97], но не изменяет эффекты низкочастотной стимуляции. С. Даффи и соавт. [84] показали, что ОС влияет на ДП в поле CA1 гиппокампа через изменение эффектов ПКА. Использование ингибитора ПКА, Rp сАМПС (Rp adenosine 3',5'-cyclic monophosphothioate triethylamine) в их опытах уменьшало ДП в поле CA1 на высокочастотную стимуляцию коллатералей Шаффера *in vitro* у мышей, содержащихся в обогащенной среде [84]. По мнению авторов, ОС изменяет активационно-зависимые пороги сАМР/РКА сигнальных путей при раздражении мозга или иных воздействиях.

ВЛИЯНИЕ ОБОГАЩЕННОЙ СРЕДЫ НА ОБУЧЕНИЕ И ПАМЯТЬ

В большинстве работ показано, что пребывание животных в ОС улучшает обучение и память во многих экспериментальных моделях поведения. Подобно молекулярно-клеточным, электрофизиологическим, нейрохимическим и другим изменениям, под влиянием ОС происходят существенные изменения в поведении, и, прежде всего, обучении и памяти. Рассмотрим некоторые из них на примере конкретных исследований. Однако сразу отметим, что из-за нехватки места мы ограничимся здесь описанием только гиппокамп-зависимого пространственного обучения, и главным образом у грызунов. Существенный вклад в понимание влияния ОС на пространственное обучение и память у мышей внесли работы лаборатории Карин Фрик и ее коллег. Так, в работе [98] самки и самки мышей линии C57Bl/6 разного возраста (7 и 18 мес.) содержались в домашних клетках с двумя—тремя дополнительными игрушками и колесом для бега в течение 29 дней. После этого у мышей тестировали пространственную и сигнальную память в водном лабиринте Морриса

в течение одного экспериментального дня (редкое исследование для водного лабиринта) с 3-мя блоками по 4 пробы в каждом блоке (обучение), плюс одна тестовая проба без платформы и еще 4 пробы для проведения сигнального обучения с видимой платформой. ОС уменьшала возрастное ослабление пространственного обучения. У мышей среднего возраста, содержащихся в ОС, обучение проявилось лучше, чем у контрольных мышей того же возраста. Улучшение обучения наблюдалось в равной степени у самцов и самок. ОС не влияла на сигнальную память, все группы примерно одинаково справлялись с поиском видимой платформы. В другой работе [99] схема опытов в лабиринте Морриса была несколько иной. Мышам-самкам предъявлялось по 6 проб в день в течение 4-х дней, время пробы составляло 2 мин. Во время первых 5 проб платформа была скрыта под водой на 0.5 см, но в каждой 6-й пробе она погружалась на 20, 30 и 40 с и была недоступной для животного. В опыт брали 3 группы животных: молодых (3 мес.), старых контрольных (26–27 мес.) и старых, содержащихся в ОС по 3 ч в день, начиная с 14 дня (включая время опытов), всего 23 дня. Все показатели (латентность, пройденная дистанция и др.) пространственного обучения у группы старых мышей, которым предъявлялась ОС, существенно улучшались по сравнению с контрольными старыми мышами [99], занимая промежуточное положение между старыми и молодыми мышами. Как и в предыдущей работе, сигнальная память существенно не изменялась под влиянием ОС. Таким образом, как продолжительная (около месяца), так и короткая (по 3 ч в день) ОС улучшала пространственное обучение в лабиринте Морриса у старых мышей линии C57BL/6, правда, во втором случае исследование проводилось только у самок. Чтобы сопоставить влияние короткой и продолжительной ОС на обучение и память у самцов, Дж. Беннетт и соавт. [100] провели опыты с пространственным обучением на 5 группах крыс: двух контрольных, старых и молодых, и трех группах, которым предъявлялась разная по времени процедура ОС. С одной из них проводился просто хендлинг по 5 мин в день. Вторая группа содержалась в ОС по 3 ч в день, как в работе [99] на самках, и третья группа находилась в ОС постоянно, время обогащения составляло 10 нед. Хуже всего пространственное обучение в лабиринте Морриса проявилось у старых контрольных мышей, лучше всего у молодых. Только длительное пребывание в ОС старых мышей приводило к значительному сокращению времени нахождения скрытой платформы, кривая обучения у них приближалась к кривой обучения молодых мышей. Несмотря на эти различия, уровень синаптофизина во фронто-париетальной коре, гиппокампе и стриатуме у крыс с продолжительным пребыванием в ОС был ниже, чем у

молодых и старых контрольных крыс, что, по мнению авторов, свидетельствует об обратных взаимоотношениях уровня синаптофизина и состояния пространственной памяти у старых мышей [100]. Еще в одной работе мышей линии C57/BL/6 [101] помещали в ОС в возрасте 35–94 дня или 100–159 дней жизни. ОС улучшала обучение в лабиринте Морриса, особенно при обогащении в раннем возрасте с усилением иммунореактивности CREB в гиппокампе. В работе [102] исследовали влияние ОС (40 дней) на поведение в водном бассейне Морриса — давали 4 пробы в день, с интервалом в 30 мин, в течение 7 последовательных дней. После этого проводили несколько тестовых проб после 1-го дня обучения, повторно после 10-го, 20-го, 30-го и 50-го дня. После каждой пробы измеряли экспрессию раннего гена *c-Fos* с помощью иммуногистохимии, как индикатора нейрональной активности. Было обнаружено, что активация медиальной префронтальной коры играет важнейшую роль в процессах отдаленной пространственной памяти. ОС укорачивала время ее вовлечения в процесс консолидации пространственной памяти и вызывала прогрессивную активацию распределенной корковой сети, которая не вовлекалась у контрольных мышей. Причем, происходило не только ускоренное вовлечение медиальной префронтальной коры в процесс консолидации памяти, но и расширялись корковые области, вовлеченные в этот процесс [102]. Как уже сообщалось, ОС влияла на обучение и память не только при длительных, но и при коротких размещениях животных в ОС [103]. Молодым самкам мышей линии C57BL/6 добавляли в клетку ежедневно по 3 ч резиновые игрушки, имитирующие грызунов (когнитивная стимуляция) или колесо для бега (физические упражнения), или ежедневно подвергали акробатическим (выполнение стереотипных действий) тренировкам в течение 6 нед. У мышей разных групп исследовали рабочую и долгосрочную память в водном радиальном лабиринте. Только физические упражнения, но не когнитивная стимуляция и акробатические тренировки, вызывали у мышей улучшение пространственной рабочей памяти относительно контрольной группы, несмотря на то, что уровень синаптофизина был повышен у всех групп животных в новой коре и гиппокампе [103]. Улучшение пространственного обучения крыс под влиянием ОС совпадало с усилением нейрогенеза [104]. Трудно сказать, за счет каких новых клеток происходило это улучшение, поскольку отношение нейрогенеза и глиогенеза существенно не зависело от условий содержания крыс. Ф. Фукс и соавт. [105] исследовали на старых крысах влияние позднего обогащения на обучение и память. Вначале они проверяли состояние памяти в лабиринте Морриса у двух групп 17-и месячных самок — у одних долгосрочная память проявлялась хорошо, у других

плохо. Затем, через 7 мес. у этих групп снова тестируют состояние пространственной долговременной памяти сразу после окончания повторного обучения (недавняя память) и спустя 10 дней после него (отдаленная память). У крыс с хорошей памятью, и содержащихся в стандартных условиях, за 7 прошедших месяцев память во втором тесте значительно ухудшилась. У крыс с хорошей памятью, но содержащихся в ОС, как недавняя, так и отдаленная память поддерживались на хорошем уровне. Хотя у крыс с плохой памятью, но содержащихся в ОС, спустя 7 мес., недавняя память слегка улучшилась, обучение у этой группы было намного хуже, чем у группы с хорошей памятью. Это говорит о том, что ОС не улучшает память у крыс с уже наступившими когнитивными расстройствами. У контрольных крыс под влиянием ОС, несмотря на возраст, память существенно улучшалась [105]. Этим данным, однако, противоречат недавние результаты на крысах, полученные в работе [106]. Коротко, суть их в том, что ОС и в старом возрасте может оказывать благотворное влияние на ослабленные когнитивные функции. Авторы разделили крыс по способности к обучению в водном лабиринте Морриса в возрасте 12 мес. на “отличников” и “двоечников” (в ходе обучения), и на “отстающих” и “не отстающих” (в процессе тестовой пробы). После 12 мес. пребывания в ОС у крыс повторно исследовали поведение в лабиринте Морриса. “Отличники” и “не отстающие” в возрасте 21-го месяца после ОС продолжали иметь хорошую долгосрочную память и обучение. Интересно, что у “двоечников” и “отстающих” крыс в результате действия ОС обучение и память улучшились, что означает, что и в старом возрасте имеются еще остаточные функциональные резервы для частичного восстановления когнитивных функций, которые стимулирует ОС [106]. Самки крыс линии Long Evans, начиная с 1-го месяца, постоянно содержались в ОС, после чего в 3 мес. (молодые), в 12 мес. (средний возраст) и в 24 мес. (старые) у них исследовали способность к обучению в лабиринте Морриса и степень внимания с помощью 5-и местной дифференцировки. ОС вызывала улучшение обучения у всех групп крыс по сравнению с контрольными животными, но внимание улучшалось только у старых крыс [107]. Во всех рассмотренных работах ОС улучшала пространственную память и обучение у старых крыс. Но также позитивно ОС влияла на молодых животных, улучшая у них пространственную память и синаптические функции [108]. Двухмесячных крыс содержали в ОС, усиленной предметами, и в ОС, усиленной социальными взаимоотношениями, а также в стандартных условиях в течение 1-го месяца. Обе группы, содержащиеся в ОС, проявляли лучшие показатели обучения в водном лабиринте Морриса (особенно по пройденному расстоянию), чем крысы, содер-

жавшиеся в стандартных условиях. Но продолжение пребывания в ОС до 4-х месяцев улучшало обучение у крыс с увеличенным числом предметов в клетке, по сравнению с двумя другими группами. Кроме того, у них была лучше выражена ДП гиппокампа, которая зависела от mGluR5 сигналинга, активации ERK и mTOR сигнальных путей и фосфорилиции p70s6 киназы [108].

ОБОГАЩЕННАЯ СРЕДА И НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

В очень многих работах показано благотворное влияние обогащенной среды на течение уже возникших заболеваний или ее положительное значение для предупреждения новых болезней. Причины такого позитивного влияния ОС на многие заболевания связаны с тем, что она стимулирует организм, актуализируя его двигательные, сенсорные, мотивационные, когнитивные и другие функции. Бездействие и недостаточное проявление этих функций ведет к ослаблению организма, плохому настроению, расстройствам сна и аппетита, к развитию психических и соматических расстройств. И, наоборот, упражнения, тренировки и закаливание этих функций не только способствуют нормальной работе целостных функциональных систем [109, 110], но и усложняют возможности сбоя их работы под влиянием экстремальных условий и стрессов. ОС – это очень важный инструмент взаимодействия организма с внешней средой, через обогащение среды происходят позитивные пластические перестройки в организме, которые способны изменить структуру в зависимости от текущей потребности организма. Рассмотрим несколько экспериментальных примеров, в которых ОС оказывает благотворное влияние на течение заболевания. В частности, ОС оказывает позитивное влияние на поведенческие, клеточные и молекулярные аспекты патогенеза болезни Альцгеймера на моделях трансгенных мышей, имитирующих заболевание. Для этой цели используются разные трансгенные мыши: трансгены для apoE3 человека [111]; мыши ко-экспрессирующие мутантный APP и пресенилин 1 (PS1) [112, 113]; APPsw трансгенная мышь [114]. Достаточно только одних физических упражнений, чтобы вызвать положительные эффекты [115]. Показано, что у трансгенных мышей с предшественником амилоидного протеина APP-23, выращенных в условиях ОС, улучшалось обучение в водном лабиринте Морриса, усиливались нейротрофин 3, BDNF и нейрогенез [116]. Трансгенные мыши, экспрессирующие человеческий мутантный пресенилин 1 и предшественник амилоидного протеина (PS1/PDAPP), превосходили мышей, бывших в стандартных условиях, в ряде поведенческих тестов (водный лабиринт Морриса, водный радиальный лабиринт), если их выращивали в ОС

до 6-месячного возраста. Трансгенные мыши поведенчески практически не отличались от не-трансгенных мышей [117]. На таких же трансгенных мышах было показано, что все факторы, используемые для ОС (с 1 до 9-и мес.), способны предупредить развитие когнитивных, молекулярных и биохимических нарушений, возникающих при болезни Альцгеймера. Усиления одного только социального взаимодействия оказывается недостаточным, чтобы приостановить или облегчить течение заболевания [118]. Недавно было показано, что ОС, с помощью физической активности и усиления социальных отношений, способна на трансгенных мышах, моделирующих болезнь Альцгеймера, с оверэкспрессией только A β ₄₋₄₂ пептидов, сохранить пространственную память и предохранить двигательные расстройства [119].

Показано также, что ОС может замедлить развитие болезни Паркинсона, вызванного токсином МРТР у мышей линии C57BL/6. Эти мыши на 200% более резистентны к действию МРТР, чем контрольные животные [120]. После введения МРТР контрольные мыши теряли 75% дофаминовых нейронов, а мыши группы ОС только 40%. Показано, что у мышей, содержащихся в ОС и получавших МРТР, по сравнению с мышами, получавшими МРТР и бывшими в стандартных условиях, существенно снижалась экспрессия proNGF и p75 нейротрофинового рецептора (neurotrophin receptor p75^{NTR}) [121]. Авторы полагают, что нейропротекторное влияние ОС на дофаминовые нейроны реализуются через подавление активации p75^{NTR}-сигнальных путей посредством связывания proNGF и p75^{NTR}.

Очень много работ посвящено позитивному влиянию разных аспектов ОС на депрессивное состояние человека и депрессивно-подобное поведение в модельных экспериментах на животных. Поисковая система “Pubmed” выдает 548 работ на связку слов “environmental enrichment and depression”. В этих работах описывается не только феноменология связи ОС и депрессии, но и различные механизмы, с помощью которых ОС препятствует развитию и облегчает течение заболевания. Ранее мы уже детально описывали механизмы развития хронического стресса и депрессивных расстройств [122–124]. Многие из этих механизмов корректируются ОС в сторону проявления положительных эффектов. К сожалению, из-за нехватки места мы не можем останавливаться здесь на этих и других аспектах, связанных с психическими отклонениями нормального поведения и их коррекции с помощью ОС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итак, обогащение среды включает в себя три основных компонента. Первый компонент – это

сенсорное обогащение. Оно связано с наполнением окружающей обстановки разнообразными предметами, которые становятся объектами для сенсорного восприятия и последующих манипуляций с ними. В реальной жизни животные и человек используют предметы внешней обстановки для ориентации в пространстве и формирования на их основе сенсорных энграм памяти, которые используются для поиска пищи, воды, сексуального партнера, избегания врага и других адаптивных действий. При недостатке сенсорной стимуляции слабо развивается память, не выполняются полезно-приспособительные действия, жизнь становится вялой, скучной и однообразной. Еще И.П. Павлов более 100 лет назад обратил внимание на бессилие и полное безразличие собак к окружающему миру при экстирпации коры больших полушарий, в которых расположены центральные представительства сенсорных систем. При активации этих систем, их интеграции с возбуждением подкорковых лимбических и других структур мозга формируется целостное приспособительное поведение – выполняются различные действия, обогащается память, а вместе с нею и сама жизнь. Понятно поэтому, какое немаловажное значение для организма имеет компонент ОС “сенсорное обогащение” или сенсорная стимуляция. Второй компонент ОС – социальная стимуляция, или необходимость пребывания в сообществе себе подобных. Благоприятное влияние этого компонента особенно очевидно при наблюдении за животными и человеком, находящимися в социальной изоляции. Длительная социальная изоляция является сильным психоэмоциональным стрессом, который ведет к тяжелым последствиям для организма, от серьезных заболеваний с нарушением когнитивных функций (болезнь Альцгеймера) до мучительных депрессивных расстройств, нередко заканчивающихся суицидами. Недавно, мы в обзорной работе [125] подробно описали молекулярно-клеточные и другие механизмы развития тревожного и депрессивно-подобного поведения под влиянием социальной изоляции у животных и показали роль в этих механизмах стресса, нейровоспаления, BDNF, нейрогенеза, синаптической пластичности, моноаминов и т.д. Примечательно, что изменения в этих механизмах под влиянием социальной изоляции прямо противоположны тем, которые наблюдаются под влиянием обогащенной среды. Третий компонент ОС – это физическая активность, или выполнение конкретных физических действий (например, бег в колесе), которые, судя по некоторым данным, оказываются даже более эффективными в положительных влияниях ОС, например, в индукции нейрогенеза, синаптической активности, чем другие ее компоненты. Физические действия согласно ранним бихевиористским воззрениям

являются неотъемлемой частью формирования стимульно-моторных связей (S–R connection) или энграм. В разработанной нами много лет назад [109, 110] концепции функциональной системы, двигательные энграммы составляют в ней звено моторно-подкрепляющей подсистемы. В аппарате памяти сенсорные и моторные энграммы связаны между собой комплементарно (по принципу ключ-замок). Через эти комплементарные связи информация передается от сенсорно-мотивационной к моторно-подкрепляющей подсистеме. Итогом является завершение подкрепляющего действия (см. подробно [109, 110]). Таким образом, ОС активирует и стимулирует работу всей функциональной системы – от восприятия и переработки сенсорной информации, до актуализации стимульно-моторных энграм, хранящихся в аппарате памяти, и работы двигательных механизмов, нацеленных на получение полезно-приспособительного результата. В этом смысле ОС выступает в роли очень ценного активатора функциональной системы, который переводит организм из спокойного вялого состояния в активный и деятельный рабочий механизм.

Если теперь вкратце обобщить все изложенное выше, то можно сделать следующее заключение. ОС вызывает серьезные пластические перестройки в организме, которые, прежде всего, отражаются в усилении нейрогенеза субгранулярного слоя 3Ф гиппокампа. На нейрогенез влияют разные компоненты ОС, вызывая усиление пролиферации новорожденных клеток и улучшение их выживаемости. При этом вновь рожденные клетки интегрируются в систему как нейронов, так и глиальных клеток гиппокампа. Увеличение нейрогенеза под влиянием ОС коррелирует с улучшением обучения/пространственной памяти и усилением длительной потенциации гиппокампа. ОС влияет на нейрогенез через ядерный фермент MSK1 посредством down regulation сигнальных путей BDNF и MAPK. Под влиянием ОС происходит усиление экспрессии BDNF рецептора, TrkB, более легкое связывание его с BDNF и запуск внутриклеточного сигнального каскада. ОС облегчает фосфорилирование протеин киназы В (Akt) и уменьшает активность гликоген синтазы киназы бета (GSK3 β), которая снижает интенсивность тау фосфорилирования. В результате усиления BDNF и его связи с рецептором TrkB активируются MAPK (Ras/Raf/MEK/MAPK), и RSK2/MSK пути. Происходит также активирование NMDAR-индуцируемой Ca²⁺/калмодулин-зависимой протеин киназы, которое ведет к усилению фосфорилирования CREB и регуляции экспрессии генов, необходимых для формирования долговременной памяти. Обогащенная среда вызывает микроструктурные изменения синаптического аппарата (синаптогенез). Она влияет на количество синаптических контактов, разветвленность дендритного дерева и

плотность дендритных шипиков в гиппокампе и других структурах мозга. ОС увеличивает уровень пресинаптического протеина, синаптофизина в гиппокампе и фронто-париетальной коре и постсинаптического протеина, PSD 95 во многих структурах мозга. Под ее влиянием происходит усиление синаптической передачи в звене перфорантный путь-3Ф и звене коллатерали Шаффера-пирамидные нейроны поля CA1 в зависимости от возраста, с которого начинается обогащение среды, ее продолжительности, возраста и вида животного, места расположения регистрируемых и стимулируемых электродов, проведения опытов *in vitro*, *ex vivo*, или *in vivo* и других факторов. Пластические синаптические перестройки под влиянием ОС связаны с механизмами активации NMDA рецепторов (субъединицы NR2A и NR2B), AMPA-рецепторов (субъединицы GluR2 и GluR4), метаботропного глутаматного рецептора 5 (mGluR5), CaMKII, фосфорилирования CREB, активности MSK1, нейтрогенина и др. Обогащенная среда существенно улучшает обучение и пространственную гиппокамп-зависимую память. Это происходит при малой и большой продолжительности действия ОС, при постоянном содержании, или при многократных коротких размещениях в ней животных, у мышей и крыс, у молодых и старых животных, при обогащении в молодом и старом возрасте и т.д. Причем на положительный результат практически не влияет процедура опытов пространственного обучения в водном лабиринте Морриса, несмотря на то, что она слабо стандартизирована и каждый исследователь проводит опыты практически по собственной схеме. Улучшение поведения под влиянием ОС происходит не только у нормальных животных, но и у животных в модельных экспериментах с различными нарушениями когнитивных, сенсорных и двигательных функций. Обогащенная среда уменьшает степень этих нарушений, иногда до уровня контрольных животных.

Таким образом, ОС оказывает благотворное целительное действие на организм, начиная от положительных молекулярно-клеточных, биохимических и синаптических преобразований, до улучшения и выправления целостных эмоциональных, когнитивных, и поведенческих функций.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа частично поддержана грантом РФФИ (проект № 19-015-00129А) и средствами государственного бюджета по госзаданию на 2019–2021 гг. (№ г.р. АААА-А17-117092040002-6).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Hebb D.* // *American Psychologist*. 1947. V. 2. P. 306–307.
2. *Rosenzweig M.R., Krech D., Bennett E.L., Diamond M.C.* // *J. Comparative and Physiological Psychology*. 1962. V. 55. P. 429–437.
3. *Bennett E.L., Rosenzweig M.R., Diamond M.C.* // *Science*. 1969. V. 163. P. 825–826.
4. *Diamond M.C., Law F., Rhodes H., Lindner B., Rosenzweig M.R., Krech D., Bennett E.L.* // *J. Comparative Neurology*. 1966. V. 128. № 1. P. 117–126.
5. *Krech D., Rosenzweig M.R., Bennett E.L.* // *J. Comparative and Physiological Psychology*. 1960. V. 53. P. 509–519.
6. *Kempermann G.* // *Nat. Rev. Neurosci.* 2019. V. 20. № 4. P. 235–245.
7. *Clemenson G.L., Gage F.H., Craig E.L., Stark G.E.L.* // *Environmental Enrichment and Neuronal Plasticity* / Ed. by *Moses V. Chao*. The Oxford Handbook Online. 2018. P. 1–42.
8. *Clemenson G.D., Deng W., Gage F.H.* // *Current Opinion in Behavioral Sciences*. 2015. V. 4. P. 56–62.
9. *Van Praag H., Kempermann G., Gage F.H.* // *Nat. Neurosci.* 1999. V. 2. P. 266–270.
10. *Vivar C., Potter M.C., van Praag H.* // *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 2013. V. 15. P. 189–210.
11. *van Praag H., Schinder A.F., Christie B.R., Toni N., Palmer T.D., Gage F.H.* // *Nature*. 2002. V. 415. № 6875. P. 1030–1034.
12. *van Praag H., Christie B.R., Sejnowski T.J., Gage F.H.* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1999. V. 96. № 23. P. 13427–13431.
13. *Kobilo T., Liu Q.R., Gandhi K., Mughal M., Shaham Y., van Praag H.* // *Learn. Mem.* 2011. V. 18. № 9. P. 605–609.
14. *Mustroph M.L., Chen S., Desai S.C., Cay E.B., DeYoung E.K., Rhodes J.S.* // *Neuroscience*. 2012. V. 219. P. 62–71.
15. *Clemenson G.D., Lee S.W., Deng W., Barrera V.R., Iwamoto K.S., Fanselow M.S., Gage F.H.* // *Hippocampus*. 2015. V. 25. № 3. P. 385–92.
16. *Birch A.M., McGarry N.B., Kelly A.M.* // *Hippocampus*. 2013. V. 23. № 6. P. 437–450.
17. *Freund J., Brandmaier A.M., Lewejohann L., Kirste I., Kritzler M., Krüger A., Sachser N., Lindenberger U., Kempermann G.* // *Science*. 2013. V. 340. № 6133. P. 756–759.
18. *Fabel K., Wolf S.A., Ehninger D., Babu H., Leal-Galicia P., Kempermann G.* // *Front. Neurosci.* 2009. V. 3. P. 1–5.
19. *Freund J., Brandmaier A.M., Lewejohann L., Kirste I., Kritzler M., Krüger A., Sachser N., Lindenberger U., Kempermann G.* // *Neuroscience*. 2015. V. 309. P. 140–152.
20. *Kempermann G., Kuhn H.G., Gage F.H.* // *Nature*. 1997. V. 386. № 6624. P. 493–495.
21. *Steiner B., Zurborg S., Hörster H., Fabel K., Kempermann G.* // *Neuroscience*. 2008. V. 154. № 2. P. 521–529.
22. *Kempermann G., Gast D., Gage F.H.* // *Ann. Neurol.* 2002. V. 52. P. 135–143.
23. *Tashiro A., Makino H., Gage F.H.* // *J. Neurosci.* 2007. V. 27. № 12. P. 3252–3259.
24. *Speisman R.B., Kumar A., Rani A., Pastoriza J.M., Sevrance J.E., Foster T.C., Ormerod B.K.* // *Neurobiol. Aging*. 2013. V. 34. № 1. P. 263–274.
25. *Olateju O.I., Morè L., Arthur J.S.C., Frenguelli B.G.* // *Neurosci.* 2021. V. 452. P. 228–234.
26. *Privitera L., Morè L., Cooper D.D., Richardson P., Tsogka M., Hebenstreit D., Arthur J.S.C., Frenguelli B.G.* // *Neurosci.* 2020. V. 40. № 24. P. 4644–4660.
27. *Grońska-Peśki M., Gonçalves J.T., Hébert J.M.* // *J. Neurosci.* 2021. 26: JN-RM-2286-20.
28. *Rizzi S., Bianchi P., Guidi S., Ciani E., Bartesaghi R.* // *Brain Res.* 2011. V. 1415. P. 23–33.
29. *Acheson A., Conover J.C., Fandl J.P., DeChiara T.M., Russell M., Thadani A., Squinto S.P., Yancopoulos G.D., Lindsay R.M.* // *Nature*. 1995. V. 374. № 6521. P. 450–453.
30. *Huang E.J., Reichardt L.F.* // *Annu. Rev. Neurosci.* 2001. V. 24. P. 677–736.
31. *Bekinschtein P., Oomen C.A., Saksida L.M., Bussey T.J.* // *Semin. Cell Dev. Biol.* 2011. V. 22. № 5. P. 536–542.
32. *Rossi C., Angelucci A., Costantin L., Braschi C., Mazarantini M., Babbini F., Fabbri M.E., Tessarollo L., Maffei L., Berardi N., Caleo M.* // *Eur. J. Neurosci.* 2006. V. 24. № 7. P. 1850–1856.
33. *Bergami M., Rimondini R., Santi S., Blum R., Götz M., Canossa M.* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2008. V. 105. № 40. P. 15570–15575.
34. *Scharfman H., Goodman J., Macleod A., Phani S., Antonelli C., Croll S.* // *Exp. Neurol.* 2005. V. 192. № 2. P. 348–356.
35. *von Bohlen und Halbach O., Krause S., Medina D., Sciarretta C., Minichiello L., Unsicker K.* // *Biol. Psychiatry*. 2006. V. 59. № 9. P. 793–800.
36. *Tolwani R.J., Buckmaster P.S., Varma S., Cosgaya J.M., Wu Y., Suri C., Shooter E.M.* // *Neurosci.* 2002. V. 114. № 3. P. 795–805.
37. *Dong B.E., Chen H., Sakata K.J.* // *Neurochem.* 2020. V. 154. № 1. P. 41–55.
38. *Rojas-Carvajal M., Sequeira-Cordero A., Brenes J.C.* // *Front. Pharmacol.* 2020. V. 11. P. 674.
39. *Sadegzadeh F., Sakhaie N., Isazadehfar K., Saadati H.* // *Neurosci. Lett.* 2020. V. 732. P. 135–133.
40. *Li Y., Luikart B.W., Birnbaum S., Chen J., Kwon C.H., Kernie S.G., Bassel-Duby R., Parada L.F.* // *Neuron*. 2008. V. 59. № 3. P. 399–412.
41. *Hu Y.S., Long N., Pigino G., Brady S.T., Lazarov O.* // *PLoS One*. 2013. V. 8. № 5. e64460.
42. *Palmer T.D., Willhoite A.R., Gage F.H.* // *J. Comp. Neurol.* 2000. V. 425. № 4. P. 479–494.
43. *Fabel K., Fabel K., Tam B., Kaufer D., Baiker A., Simmons N., Kuo C.J., Palmer T.D.* // *Eur. J. Neurosci.* 2003. V. 18. № 10. P. 2803–2812.
44. *Van der Borgh K., Kóbor-Nyakas D.E., Klauke K., Eggen B.J., Nyakas C., Van der Zee E.A., Meerlo P.* // *Hippocampus*. 2009. V. 19. № 10. P. 928–936.
45. *Conner J.M., Franks K.M., Titterness A.K., Russell K., Merrill D.A., Christie B.R., Sejnowski T.J., Tuszyński M.H.* // *J. Neurosci.* 2009. V. 29. № 35. P. 10883–10889.
46. *Frielingsdorf H., Simpson D.R., Thal L.J., Pizzo D.P.* // *Neurobiol. Dis.* 2007. V. 26. № 1. P. 47–55.

47. Ickes B.R., Pham T.M., Sanders L.A., Albeck D.S., Mohammed A.H., Granholm A.C. // *Exp. Neurol.* 2000. V. 164. № 1. P. 45–52.
48. Neeper S.A., Gómez-Pinilla F., Choi J., Cotman C.W. // *Brain Res.* 1996. V. 726. № 1–2. P. 49–56.
49. Carro E., Nuñez A., Busiguina S., Torres-Aleman I. // *J. Neurosci.* 2000. V. 20. № 8. P. 2926–2933.
50. Trejo J.L., Carro E., Torres-Aleman I. // *J. Neurosci.* 2001. V. 21. № 5. P. 1628–1634.
51. Green E.J., Greenough W.T., Schlumpf B.E. // *Brain Res.* 1983. V. 264. № 2. P. 233–240.
52. Leggio M.G., Mandolesi L., Federico F., Spirito F., Ricci B., Gelfo F., Petrosini L. // *Behav. Brain Res.* 2005. V. 163. № 1. P. 78–90.
53. Gabriel P., Mastracchio T.A., Bordner K., Jeffrey R. // *Physiol. Behav.* 2020. V. 226. P. 113–133.
54. Fiala B.A., Joyce J.N., Greenough W.T. // *Exp. Neurol.* 1978. V. 59. № 3. P. 372–383.
55. Juraska J.M., Fitch J.M., Henderson C., Rivers N. // *Brain Res.* 1985. V. 333. № 1. P. 73–80.
56. Malik R., Chattarji S.J. // *Neurophysiol.* 2012. V. 107. № 5. P. 1366–1378.
57. Rampon C., Tang Y.P., Goodhouse J., Shimizu E., Kyin M., Tsien J.Z. // *Nat. Neurosci.* 2000. V. 3. № 3. P. 238–244.
58. Wang C.J., Wu Y., Zhang Q., Yu K.W., Wang Y.Y. // *Neural Regen. Res.* 2019. V. 14. № 3. P. 462–469.
59. Rojas J.J., Deniz B.F., Miguel P.M., Diaz R., Hermel Edo E., Achaval M., Netto C.A., Pereira L.O. // *Exp. Neurol.* 2013. V. 241. P. 25–33.
60. Bindu B., Alladi P.A., Mansooralikhan B.M., Sriku-mar B.N., Raju T.R., Kutty B.M. // *Neuroscience.* 2007. V. 144. № 2. P. 412–423.
61. Frick K.M., Fernandez S.M. // *Neurobiol. Aging.* 2003. V. 24. № 4. P. 615–626.
62. Nithianantharajah J., Levis H., Murphy M. // *Neurobiol. Learn. Mem.* 2004. V. 81. № 3. P. 200–210.
63. Eckert M.J., Abraham W.C. // *Curr Top. Behav. Neurosci.* 2013. V. 15. P. 165–187.
64. Ohline S.M., Abraham W.C. // *Neuropharmacology.* 2019. V. 145(Pt A). P. 3–12.
65. Маркевич В.А., Григорьян Г.А. // *Журн. высш. нерв. деят.* 2009. Т. 59. № 5. С. 517–526.
66. Green E.J., Greenough W.T.J. // *Neurophysiol.* 1986. V. 55. № 4. P. 739–750.
67. Foster T.C., Dumas T.C. // *J. Neurophysiol.* 2001. V. 85. № 4. P. 1377–1383.
68. Foster T.C., Fugger H.N., Cunningham S.G. // *Brain Res.* 2000. V. 871. № 1. P. 39–43.
69. Zhu H., Zhang J., Sun H., Zhang L., Liu H., Zeng X., Yang Y., Yao Z. // *Neurosci. Lett.* 2011. V. 502. № 2. P. 71–75.
70. Bouet V., Freret T., Dutar P., Billard J.M., Boulouard M. // *Mech. Ageing Dev.* 2011. V. 132. № 5. P. 240–248.
71. Bayat M., Sharifi M.D., Haghani M., Shabani M. // *Brain Res. Bull.* 2015. V. 119(Pt A). P. 34–40.
72. Eckert M.J., Abraham W.C. // *Learn. Mem.* 2010. V. 17. № 10. P. 480–484.
73. Eckert M.J., Bilkey D.K., Abraham W.C. // *J. Neurophysiol.* 2010. V. 103. № 6. P. 3320–3329.
74. Turrigiano G.G. // *Cell.* 2008. V. 135. № 3. P. 422–435.
75. Foster T.C., Gagne J., Massicotte G. // *Brain Res.* 1996. V. 736. № 1–2. P. 243–250.
76. Artola A., Frijtag J.C., Fermont P.C.J., Gispen W.H., Schrama L.H., Kamal A., Spruijt B.M. // *Eur. J. Neurosci.* 2006. V. 23. № 1. P. 261–272.
77. Abraham W.C., Logan B., Greenwood J.M., Dragunow M.J. // *Neurosci.* 2002. V. 22. № 21. P. 9626–9634.
78. Abraham W.C., Mason-Parker S.E., Irvine G.I., Logan B., Gill A.I. // *Neurobiol. Learn. Mem.* 2006. V. 86. № 1. P. 82–90.
79. Irvine G.I., Abraham W.C. // *Neurosci. Lett.* 2005. V. 391. № 1–2. P. 32–37.
80. Sharp P.E., Barnes C.A., McNaughton B.L. // *Behav. Neurosci.* 1987. V. 101. № 2. P. 170–178.
81. 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. // *Neuron.* 2001. V. 32. № 5. P. 911–926.
82. Cortese G.P., Olin A., O’Riordan K., Hullinger R., Burger C. // *Neurobiol. Aging.* 2018. V. 63. P. 1–11.
83. Buschler A., Manahan-Vaughan D. // *Neuropharmacology.* 2017. V. 115. P. 42–50.
84. Duffy S.N., Craddock K.J., Abel T., Nguyen P.V. // *Learn. Mem.* 2001. V. 8. № 1. P. 26–34.
85. Sierra-Mercado D., Dieguez D. Jr., Barea-Rodriguez E.J. // *Hippocampus.* 2008. V. 18. № 8. P. 835–843.
86. Huang F.L., Huang K.P., Wu J., Boucheron C. // *J. Neurosci.* 2006. V. 26. № 23. P. 6230–6237.
87. Huang F.L., Huang K.P., Boucheron C. // *Learn. Mem.* 2007. V. 14. P. 512–519.
88. Bliss T.V., Collingridge G.L. // *Nature.* 1993. V. 361. P. 31–39.
89. Kiyama Y., Manabe T., Sakimura K., Kawakami F., Mori H., Mishina M. // *J. Neurosci.* 1998. V. 18. P. 6704–6712.
90. Köhr G., Jensen V., Koester H.J., Mihaljevic A.L., Ut3-vik J.K., Kvello A., Ottersen O.P., Seeburg P.H., Sprengel R., Hvalby Q. // *J. Neurosci.* 2003. V. 23. P. 10791–10799.
91. Tang Y.P., Wang H., Feng R., Kyin M., Tsien J.Z. // *Neuropharmacology.* 2001. V. 41. P. 779–790.
92. Parsley S.L., Pilgram S.M., Soto F., Giese K.P., Edwards F.A. // *Learn. Mem.* 2007. V. 14. P. 75–83.
93. Bayer K.U., LeBel E., McDonald G.L., O’Leary H., Schulman H., De Koninck P. // *J. Neurosci.* 2006. V. 26. P. 1164–1174.
94. Vasuta C., Caunt C., James R., Samadi S., Schibuk E., Kannangara T., Titterness A.K., Christie B.R. // *Hippocampus.* 2007. V. 17. № 12. P. 1201–1208.
95. Andin J., Hallbeck M., Mohammed A.H., Marcusson J. // *Brain Res.* 2007. V. 1174. P. 18–27.
96. Naka F., Narita N., Okado N., Narita M. // *Brain Dev.* 2005. V. 27. № 4. P. 275–278.
97. Frey U., Huang Y.Y., Kandel E.R. // *Science.* 1993. V. 260. P. 1661–1664.
98. Frick K.M., Stearns N.A., Pan J.Y., Berger-Sweeney J. // *Learn. Mem.* 2003. V. 10. № 3. P. 187–198.
99. Frick K.M., Fernandez S.M. // *Neurobiol. Aging.* 2003. V. 24. № 4. P. 615–626.

100. Bennett J.C., McRae P.A., Levy L.J., Frick K.M. // *Neurobiol. Learn. Mem.* 2006. V. 85. № 2. P. 139–152.
101. Williams B.M., Luo Y., Ward C., Redd K., Gibson R., Kuczaj S.A., McCoy J.G. // *Physiol. Behav.* 2001. V. 73. № 4. P. 649–658.
102. Bonaccorsi J., Cintoli S., Mastrogiacomo R., Baldanzi S., Braschi C., Pizzorusso T., Cenni M.C., Berardi N. // *Neural Plast.* 2013. V. 956312.
103. Lambert T.J., Fernandez S.M., Frick K.M. // *Neurobiol. Learn. Mem.* 2005. V. 83. № 3. P. 206–216.
104. Nilsson M., Perfilieva E., Johansson U., Orwar O., Eriksson P.S. // *J. Neurobiol.* 1999. V. 39. № 4. P. 569–578.
105. Fuchs F., Herbeaux K., Aufreere N., Kelche C., Mathis C., Barbelivien A., Majchrzak M. // *Learn. Mem.* 2016. V. 23. № 6. P. 303–312.
106. Baliatti M., Pugliese A., Conti F. // *Exp. Gerontol.* 2021. V. 146. 111225.
107. Harati H., Majchrzak M., Cosquer B., Galani R., Kelche C., Cassel J.C., Barbelivien A. // *Neurobiol. Aging.* 2011. V. 32. № 4. P. 718–736.
108. Hullinger R., O’Riordan K., Burger C. // *Neurobiol. Learn. Mem.* 2015. V. 125. P. 126–134.
109. Григорьян Г.А. // *Журн. высш. нерв. деят.* 1990. Т.40. № 4. С. 629–642.
110. Григорьян Г.А. // *Журн. высш. нерв. деят.* 2006. Т. 56. № 4. С. 556–570.
111. Levi O., Jongen-Relo A.L., Feldon J., Roses A.D., Michaelson D.M. // *Neurobiol. Dis.* 2003. V. 13. № 3. P. 273–282.
112. Jankowsky J.L., Xu G., Fromholt D., Gonzales V., Borchelt D.R. // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2003. V. 62. № 12. P. 1220–1227.
113. Lazarov O., Robinson J., Tang Y.P., Hairston I.S., Korade-Mirnic Z., Lee V.M., Hersh L.B., Sapolsky R.M., Mirnic K., Sisodia S.S. // *Cell.* 2005. V. 120. № 5. P. 701–713.
114. Arendash G.W., Garcia M.F., Costa D.A., Cracchiolo J.R., Wefes I.M., Potter H. // *Neuroreport.* 2004. V. 15. № 11. P. 1751–1754.
115. Adlard P.A., Perreau V.M., Pop V., Cotman C.W. // *J. Neurosci.* 2005. V. 25. № 17. P. 4217–4221.
116. Wolf S.A., Kronenberg G., Lehmann K., Blankenship A., Overall R., Staufenbiel M., Kempermann G. // *Biol. Psychiatry.* 2006. V. 60. № 12. P. 1314–1323.
117. Costa D.A., Cracchiolo J.R., Bachstetter A.D., Hughes T.F., Bales K.R., Paul S.M., Mervis R.F., Arendash G.W., Potter H. // *Neurobiol. Aging.* 2007. V. 28. № 6. P. 831–844.
118. Cracchiolo J.R., Mori T., Nazian S.J., Tan J., Potter H., Arendash G.W. // *Neurobiol. Learn. Mem.* 2007. V. 88. № 3. P. 277–294.
119. Stazi M., Wirths O. // *Behav. Brain Res.* 2021. V. 397. 112951.
120. Bezard E., Dovero S., Belin D., Duconger S., Jackson-Lewis V., Przedborski S., Piazza P.V., Gross C.E., Jaber M. // *J. Neurosci.* 2003. V. 23. № 35: 10999–1007.
121. Cho H., Kang K. // *Biol. Res. Nurs.* 2020. V. 22. № 4. P. 506–513.122.
122. Григорьян Г.А. // *Журн. высш. нерв. деят.* 2006. Т. 56. № 4. С. 556–570.
123. Григорьян Г.А., Гуляева Н.В. // *Журн. высш. нервн. деят.* 2015. Т. 65. № 6. С. 643–660.
124. Григорьян Г.А., Дыгало Н.Н., Гехт А.Б., Степаничев М.Ю., Гуляева Н.В. // *Успехи физиол. наук.* 2014. Т. 44. № 2. С. 3–20.
125. Григорьян Г.А., Павлова И.В., Зайченко М.И. // *Журн. высш. нервн. деят.* 2021.

The Molecular-Cellular Mechanisms of Plastic Restructuring Produced by the Enriched Environment. The Effects on Learning and Memory

G. A. Grigoryan

Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology RAS, Moscow, Russia

In the current review the data about the plastic restructuring in an animal’s organism under the influence of the enriched environment (EE) are considered. The EE includes 3 main components: the sensory stimulation, the social stimulation and physical activity. Each of these components does have its own peculiarities and specifics of influence, but all of them have the positive effects on the organism. In the first part of this review we consider the molecular-cellular mechanisms of the EE influence on the neurogenesis, neurotrophic factors and synaptogenesis. In the second part we provide the data of the EE effects on plastic restructuring of synaptic transmission in the hippocampal neurons, on induction and maintenance of a long-term potentiation and a long-term depression of neurons in the dentate gyrus and CA1 area of hippocampus, the neurochemical mechanisms of the EE influence and the experience of the use of transgenic animals. In the third and fourth parts we consider the EE influence on learning and memory in normal animals and in animals with the disturbance of cognitive, emotional and motor functions.

Keywords: the enriched environment, hippocampus, neurogenesis, BDNF, synaptogenesis, synaptic transmission, a long-term potentiation, learning and memory