

УДК 577.21,577.24,577.25,577.3

ПРЯМЫЕ И НАСЛЕДУЕМЫЕ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ, ВЫЗВАННЫЕ ИНТЕНСИВНОЙ ЛОКОМОЦИЕЙ: ВОЗМОЖНОЕ АДАПТИВНОЕ ЗНАЧЕНИЕ

© 2022 г. М. И. Межеричский^а, *, В. Е. Дьяконова^а, **

^аИнститут биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, ул. Вавилова, 26, Москва, 119334 Россия

*e-mail: labor405@gmail.com

**e-mail: dyakonova.varvara@gmail.com

Поступила в редакцию 22.03.2022 г.

После доработки 03.05.2022 г.

Принята к публикации 10.05.2022 г.

Обзор посвящен анализу работ, исследовавших долговременные и передающиеся следующему поколению влияния видоспецифичных форм интенсивной локомоции на когнитивные функции животных и человека. На сегодняшний день анксиолитические и благоприятствующие выполнению когнитивных функций длительные эффекты интенсивной локомоции продемонстрированы у человека, грызунов, рыб, насекомых, моллюсков и нематод. У грызунов изменения в ЦНС, вызванные интенсивной локомоцией, передаются по материнской и по отцовской линии потомкам первого поколения. К ним относятся снижение тревожности, улучшение пространственного обучения и памяти, повышение уровня нейротрофического фактора мозга и фактора роста эндотелия сосудов в гиппокампе и фронтальной коре. Смещение баланса ацетилирования гистонов в гиппокампе грызунов в сторону гиперацетилирования, и баланса метилирования ДНК в сторону деметилирования проявляется и как прямой, и как наследуемый первым поколением эффект двигательной активности. Вопрос о том, какие механизмы связывают локомоцию с повышением пластичности генома мозга потомков остается малоисследованным, идеальными объектами для его изучения могут стать беспозвоночные модельные организмы. В настоящее время не хватает теоретической модели, объясняющей, почему двигательная активность приводит к длительному и передающемуся следующему поколению улучшению некоторых когнитивных функций, и почему такое влияние могло сформироваться в эволюции. Ответ на эти вопросы представляет не только фундаментальный интерес, он необходим для прогнозирования терапевтических, а также возможных побочных эффектов двигательной нагрузки у человека. В связи с этим в статье особое внимание уделено обзору идей, посвященных эволюционным аспектам проблемы. Мы предлагаем собственную гипотезу, в соответствии с которой активирующее влияние интенсивной локомоции на работу нервной системы могло сформироваться в эволюции как преадаптация к возможному попаданию в новую среду.

Ключевые слова: двигательная активность, локомоция, память, обучение, нейрогенез, эпигенетика

DOI: 10.31857/S0475145022050056

ВВЕДЕНИЕ

О наличии положительного влияния моторной нагрузки на когнитивные функции и эмоциональную регуляцию как у здоровых людей, так и при патологиях нервной системы, известно давно. Относительно недавние работы, опирающиеся на данные мета-анализов (Beckett et al., 2015; Basso, Suzuki, 2017; Valenzuela et al., 2020), подтверждают это представление. В них убедительно показано улучшение памяти, повышение способности к обучению, снижение тревожности и облегчение симптомов депрессии. Анксиолитические и благоприятствующие выполнению когнитивных

функций эффекты интенсивной локомоции продемонстрированы не только у человека, но и у грызунов (da Costa et al., 2020), рыб (Mes et al., 2020), насекомых (Stevenson et al., 2005; Mezheritsky et al., 2020), моллюсков (Korshunova et al., 2016), нематод (Laranjeiro et al., 2017, 2019; Kumar et al., 2021). Эти факты свидетельствуют о том, что связь движение – когнитивные функции сформировалась рано в эволюции и имеет адаптивное значение у далеких в систематическом отношении видов животных.

С 2016 г. мы разрабатываем представление (Korshunova et al., 2016; Dyakonova et al., 2019; Aonuma et al., 2020; Mezheritsky et al., 2020), со-

гласно которому изменения в состоянии и поведении организма, вызванные интенсивной локомоцией, действительно, имеют биологическое и физиологическое значение. Сопутствующая движению активация когнитивных функций вполне объяснима необходимостью быстрее реагировать на более быструю смену окружающих условий. Но эффекты, которые сохраняются на длительное время или проявляются через некоторый промежуток времени, с трудом объясняются физиологическими изменениями, направленными на реализацию текущего поведения. Мы предполагаем, что такие влияния сформировались в эволюции как упреждающая адаптация или преадаптация к возможному попаданию в новую среду, поскольку сама по себе интенсивная локомоция могла приводить к тому, что животные оказывались в менее знакомых для себя условиях. Выживание в новой среде безусловно требует активации и когнитивных, и моторных функций.

В последнее десятилетие появилось много работ, свидетельствующих о существовании отставленных и даже отдаленных в индивидуальном развитии эффектах повышенной двигательной активности как у человека, так и у других животных, включая некоторых беспозвоночных. Кроме того, показано, что двигательная активность родителей отражается на функционировании нервной системы потомков. Предполагается, что важную роль в этих эффектах играют эпигенетические механизмы, связанные с изменением метилирования ДНК, а также ацетилирования и метилирования гистонов в различных областях мозга и клетках зародышевой линии. Анализу долговременных и передающихся следующему поколению влияний интенсивной локомоции на когнитивное и эмоциональное поведение, а также возможным механизмам сохранения этих вызванных изменений в нервной системе посвящен наш обзор.

В первой главе мы рассмотрим данные об отставленных (часы и дни) и отдаленных (месяцы и годы) влияниях интенсивной двигательной активности на работу нервной системы. Вторая глава будет посвящена анализу возможных эпигенетических механизмов, обуславливающих такие долговременные изменения. В третьей главе будут рассмотрены работы, посвященные эпигенетическому наследованию изменений, вызванных интенсивной локомоцией по материнской и по отцовской линии и его механизмам. В заключительной главе мы обсудим гипотезы об адаптивном смысле долговременных и передающихся по наследству изменений в ЦНС, вызванных интенсивной локомоцией, а также перспективы для изучения клеточных и молекулярных механизмов этой поведенческой модуляции.

ДОЛГОВРЕМЕННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПОВЕДЕНИИ И ЦНС, ВЫЗВАННЫЕ ИНТЕНСИВНОЙ ЛОКОМОЦИЕЙ

На грызунах было неоднократно показано, что предшествующая локомоция положительно влияет на обучение и память как здоровых животных, так и животных с вызванными нейродегенеративными заболеваниями (Anderson et al., 2000; Laurence et al., 2015; мета-анализ da Costa et al., 2020). Уже прошло более двадцати лет с момента открытия клеточного механизма, связанного с упреждающей активацией этих когнитивных функций интенсивным движением (van Praag et al., 1999a, 1999b; van Praag, 2008). Таким механизмом оказалось вызванное бегом усиление нейрогенеза в гиппокампе, появление новых нейронов, способствующих формированию новых клеточных ансамблей. Позже было показано, что двигательная активность вызывает изменения в серотонинергической, дофаминергической, норадренергической, ацетилхолинергической, орексинергической и эндоканабиноидной нейротрансмиттерных системах (Lin, Kuo., 2013; Chieffi et al., 2017; Watkins, 2018), а также влияет на факторы роста, такие как нейротрофический фактор мозга (BDNF), инсулиноподобный фактор роста-1 и фактора роста эндотелия сосудов (Trejo et al., 2001; Fabel et al., 2003; Pietrelli et al., 2018). При этом быстрое и отставленное влияние интенсивной локомоции на эти сигнальные системы может отличаться (подробнее см. обзор Heijnen et al., 2016). Одним из центральных нейроактивных веществ, обеспечивающих эффекты интенсивной двигательной активности у млекопитающих, является серотонин (Klempin et al., 2013; Kondo, Shimada, 2015). Анализ на клеточном уровне показал, что двигательная нагрузка повышает экстраклеточное содержание серотонина по механизму, сходному с действием фармакологических антидепрессантов — ингибиторов обратного захвата серотонина (Baganz et al., 2010). При этом ключевая роль отводится ауторецепторам 5-HT_{1A} (Baganz et al., 2010).

Продолжительное, сохраняющееся до нескольких часов влияние интенсивной локомоции на поведение и когнитивные функции найдено также у некоторых первичноротых организмов. Так у моллюска *Lymnaea stagnalis* показано облегчение принятия решения в новой среде спустя 2 часа после интенсивного мышечного ползания в условиях мелководья. Животные на сухой асимметрично освещенной арене совершали меньше ориентировочных поворотов перед выбором направления движения (Aonuma et al., 2020). Этот результат согласуется с данными биохимических и электрофизиологических исследований на серотонинергической системе этих животных (Dyakonova et al., 2019; Aonuma et al., 2020). Двухчасовой отдых после интенсивной локомоции проявлялся в

изменениях метаболизма серотонина и электрической активности серотониновых мотонейронов. На этой модели впервые показано изменение биофизических свойств серотонинергических нейронов в условиях полной изоляции из нервной системы как еще один пример отставленных эффектов интенсивной локомоции (Dyakonova et al., 2019). У нематоды *C. elegans* также показаны не только быстрые, но и проявляющиеся через несколько часов и даже месяцев эффекты видоспецифичной интенсивной локомоции – плавания (Laranjeiro et al., 2017, 2019; Kumar et al., 2021). Так, однократный опыт плавания в течение 90 мин увеличивал продолжительность жизни (Laranjeiro et al., 2017), четырехкратный опыт плавания приводил к улучшению обучения и памяти (Laranjeiro et al., 2019), показана также более быстрая регенерация поврежденных аксонов у физически-активных нематод (Kumar et al., 2021).

На грызунах исследуются не только отставленные (часы и дни), но и отдаленные во времени (месяцы и годы) эффекты двигательной активности. В одном из таких исследований (Merkley et al., 2014) было показано, что ранний жизненный опыт, такой как период добровольного бега у молодых крыс (возраст – один месяц), может изменить протекание взрослого нейрогенеза на оставшуюся часть жизни животного. У бегавших животных повысилась скорость созревания и увеличилась выживаемость новых нейронов при неизменном количестве пролиферирующих нейрональных предшественников. Этот эффект сохранялся вплоть до 11-месячного возраста, что было последней исследованной точкой в онтогенезе этих животных в обсуждаемой работе. В другом исследовании (Shevtsova et al., 2017) на большой выборке животных ($n = 80$, молодые крысы, без уточнения генетической линии) было еще раз подтверждено, что взрослый нейрогенез играет существенную роль в обучении и памяти, а также показано, что физическая активность в раннем возрасте оказывает положительное влияние на когнитивные процессы в последующей жизни.

В исследованиях на людях также растет число работ, в которых внимание уделяется отдаленному влиянию физической активности в молодом возрасте на здоровье мозга и когнитивные функции в пожилом. В одном из таких исследований (Middleton et al., 2010) участвовало 9344 женщины, средний возраст которых составлял 72 г. Авторы заключили, что у женщин, которые вели более активный образ жизни в подростковом возрасте, были менее выражены когнитивные ухудшения в 30, 50 лет и пожилом возрасте. Исследователи отметили именно подростковый возраст, как самый значимый для последующей когнитивной сохранности.

Вопрос о том, насколько сходны физиологические и молекулярные механизмы длительных поведенческих эффектов интенсивной локомоции у разных видов, остается открытым. Между тем, выявление общих между человеком и доступными лабораторными моделями физиологических, биохимических и генетических механизмов, особенно относящихся к передовому краю медицинских исследований, потенциально способно облегчить разработку новых методов терапии неврологических и психических расстройств. Некоторые трудности для трансляционного подхода уже очевидны. Если у грызунов большую роль в обеспечении когнитивных эффектов после двигательной нагрузки играет активация взрослого нейрогенеза, то у человека участие этого механизма остается под вопросом. Все большее число исследователей склоняется к представлению об отсутствии нейрогенеза во взрослом мозге человека (Franjic et al., 2021). По той же причине активацией нейрогенеза нельзя объяснить и длительные когнитивные эффекты интенсивной локомоции у некоторых беспозвоночных, например, моллюска и нематоды. Но и у грызунов, нейрогенез не объясняет всецело бенефициарные когнитивные эффекты бега. Так в работе (Choi et al., 2018) было показано, что только при дополнительном введении мозгового фактора роста (BDNF) повышенный нейрогенез приводит к достоверному улучшению обучения, сходного с результатом бега.

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ МОТОРНОЙ АКТИВНОСТИ НА ФУНКЦИИ МОЗГА

Все большее число исследований указывает на участие эпигенетических механизмов в длительных эффектах моторной активности на мозг, которые играют важную роль в регуляции синаптической пластичности, обучении и памяти (Gomez-Pinilla et al., 2011; Abel, Rissman, 2013; Ieraci et al., 2015). Одной из задач эпигенетики является изучение молекулярных механизмов модуляции экспрессии генов через модификацию хроматина, путем метилирования ДНК, ацетилирования и метилирования гистонов, а также множества других химических влияний (Jones, Takai, 2001; Jaenisch, Bird, 2003; Goldberg et al., 2007). Большинство эпигенетических регуляторов относится к эволюционно-консервативным молекулам. Группы малых некодирующих РНК – микроРНК – также рассматриваются в качестве мощных эпигенетических регуляторов пластичности мозга и механизмов памяти (Konopka et al., 2010; Wang et al., 2012; Saab, Mansui, 2014). Впервые микроРНК были идентифицированы как регуляторы развития у *C. elegans* (Lee et al., 1993; Reinhart et al., 2000). Короткие некодирующие РНК затем были обнару-

жены и у других организмов (Pasquinelli et al., 2000).

Экспрессия генов зависит от состояния хроматина. Реорганизация хроматина возможна благодаря присоединению-удалению химических групп к гистонам ($\text{CH}_3\text{CO}-$; CH_3- и др.) и ДНК (CH_3-). Это происходит за счет регулирующих ферментов, таких как гистоновые ацетилтрансферазы (НАТ) и гистоновые деацетилазы (HDAC). НАТ, как правило, активирует транскрипцию генов, тогда как HDAC подавляет. В нейронах имеет место тонкий баланс между активностью НАТ и HDAC, оказывающих противоположное влияние на состояние хроматина и, следовательно, экспрессию генов. Например, при нейродегенерации происходит критическая потеря НАТ, что отклоняет баланс ацетилирования гистонов в сторону чрезмерного деацетилирования, снижая экспрессию многих генов (Saha, Pahan, 2006). Elsner et al., 2011 предполагают, что нейропротекторные свойства физических упражнений также могут быть связаны с ремоделированием хроматина, в частности с индукцией ацетилирования гистонов посредством модуляции HDAC и НАТ. Было показано, что у стареющих мышей повышен уровень активности HDAC в гиппокампе (Sant' Anna et al., 2013), а ингибирование HDAC в свою очередь стимулировало улучшение памяти (Levenson, Sweatt, 2005; Reolon et al., 2011). Однократный бег снижал активность HDAC, повышал активность НАТ (гистона H4) в гиппокампе крыс сразу и через 1 ч после тренировки, что указывает на состояние гиперацетилирования гистонов. Так же было продемонстрировано, что физическая нагрузка увеличивает фосфоацетилирование гистона H3 в гранулярных нейронах зубчатой фасции гиппокампа (Collins et al., 2009).

Однократная физическая нагрузка увеличивала активность НАТ не только в гиппокампе, но и в лобных отделах коры головного мозга у молодых взрослых крыс, в то время как регулярный бег снижал активность HDAC (Spindler et al., 2014). Лобная кора играет ключевую роль в когнитивных функциях высшего порядка, таких как принятие решений, внимание и рабочая память (Chayer, Freedman, 2001). Активность НАТ в лобных отделах коры увеличивалась через час после однократного бега, тогда как активность HDAC оставалась неизменной. При этом регулярный бег снижал активность HDAC сразу после нагрузки и через час, не влияя на НАТ. Исследование показало, что данная область мозга, как и гиппокамп чувствительна для вызванной упражнениями эпигенетической модуляции (Spindler et al., 2014). Результаты данной работы также согласуются с гипотезой о том, что как однократная, так и продолжительная моторная нагрузка связана с гиперацетилированием гистонов в разных областях мозга.

В дополнение отметим, что у старых крыс также наблюдался более низкий уровень ацетилирования гистона 4, благодаря повышенной активности HDAC в гиппокампе (Lovatel et al., 2013; Sant' Anna et al., 2013) и лобной коре (с учетом времени суток) (Sant' Anna et al., 2013). Тогда как, стабильная физическая нагрузка (по 20 мин в день на протяжении 2 нед.) повышала уровень ацетилирования H4 и положительно влияла на память (Lovatel et al., 2013).

В другом исследовании (Elsner et al., 2017) произвели оценку влияния физической нагрузки на ацетилирование гистонов в стриатуме крыс на разных стадиях развития: в возрасте 39 дней после родов (подростковый период), 3 мес. (молодые взрослые) и 20 мес. (пожилые). Самцов крыс подвергали двум различным протоколам физических упражнений: однократному бегу на беговой дорожке (20 мин) и ежедневному бегу (20 мин в течение 2 нед.). Однократная тренировка индуцировала стойкие эффекты в стриатуме крыс только подростковой группы, снижая активность гистоновых деацетилаз (HDAC) через 1 и 18 ч после тренировок, но не влияя на уровень ацетилирования гистона 4. Ежедневная физическая нагрузка не изменяла ни одного маркера ацетилирования гистонов в подростковой и взрослой группах в разные моменты времени после тренировки. Таким образом, данные свидетельствуют о том, что физические упражнения влияют на активность HDAC в стриатуме в зависимости от возраста и протокола.

Влияние физических нагрузок на метилирование гистонов исследовано мало. Гистоны могут быть метилированы либо по лизиновым (K), либо по аргининовым (R) остаткам с помощью гистоновых метилтрансфераз (HMTs). Сайт-специфическое метилирование аминокислотных остатков может конденсировать или ослаблять структуру хроматина, например, моно-метилирование гистона H3 при K9 (H3-K9) связано с активацией транскрипции, в то время как ди- и триметилирование H3-K9 – с подавлением (Bannister et al., 2005; Gupta et al., 2010). Elsner et al. (2013) проверили влияние старения и физических нагрузок на уровни ДНК метилтрансфераз (DNMT1 и DNMT3b) и метилирования H3-K9 в гиппокампе у крыс в возрасте 3 и 20 мес. Считается, что DNMT1 поддерживает метилирование в дочерней ДНК после репликации, тогда как DNMT3b катализирует метилирование *de novo* (Bestor, 2000). С другой стороны, DNMT1 также может катализировать *de novo* (Vertino et al., 1996), а DNMT3b и DNMT3a – работать на поддержание метилирования (Rhee et al., 2000). Уровень DNMT1 и метилирования H3-K9 оказалась изначально снижен в гиппокампе у зрелых крыс по сравнению с молодыми. Авторы предполагают, что снижение метилирования H3-K9 в гиппокампе у 20-месячных крыс может

быть связано именно с монометилированием H3-K9, указывающим на возрастное снижение транскрипции генов. В ходе эксперимента животные были подвергнуты двум протоколам упражнений: однократному бегу на беговой дорожке (20 мин) и ежедневному бегу (20 мин в течение 2 нед.). Однократное занятие физическими упражнениями снижало уровни DNMT3b и DNMT1 у молодых взрослых крыс без какого-либо эффекта у зрелых животных. Оба протокола тренировки уменьшили уровни метилирования H3-K9 у молодых, тогда как однократный сеанс бега повышал метилирование H3-K9 у зрелых крыс через час и 18 ч после тренировки. Как было замечено выше, метилирование гистонов может проявлять противоположные эффекты, приводя либо к активации генов, либо к репрессии, в зависимости от типа метилирования, но происходит ли в данном случае моно-, ди- или триметилирование и зависит ли это от возраста остается неясным.

После физической нагрузки у грызунов отмечено также глобальное ацетилирование гистона 3 в промоторных областях BDNF в гиппокампе и деметилирование ДНК в IV промоторной области гена BDNF, что коррелирует с повышением экспрессии BDNF после бега (Gomez-Pinilla et al., 2011; Abel, Rissman, 2013; Ieraci et al., 2015). Экспрессия ДНК-метилтрансфераз и гистоновых деацетилаз оказалась снижена (Abel, Rissman, 2013; Ieraci et al., 2015). К тому же две недели физической нагрузки способствовали деметилированию CpG-островков, расположенных на промоторе VEGFA (Sølvsten et al., 2016) фактора роста эндотелия сосудов, играющим, как было описано выше, важную роль в положительном влиянии физических упражнений на нейрогенез.

В работе (Sølvsten et al., 2018) использовали 2-недельный протокол добровольного доступа к беговому колесу для изучения индуцированной физическими упражнениями экспрессии мРНК ряда факторов роста в гиппокампе и лобной коре крыс. Обнаружились различия по BDNF, VEGFA, IGF1 (инсулиноподобный фактор роста 1) и FGF2 (фактор роста фибробластов) в гиппокампе в сравнении с контрольной группой животных. Экспрессия оказалась выше у бегающих крыс. В префронтальной коре по транскриптам BDNF отличия не обнаружались, однако выявилось различие по другим: нейротрофинам: NGF (фактор роста нервов) и FGF2. Также в гиппокампе было зафиксировано повышение экспрессии гена Tet1, кодирующего одноименный белок TET1 из семейства TET, который участвует в процессе деметилирования ДНК (Kriaucionis, Heintz, 2009). При этом уровень DNMT3b был ниже в гиппокампе у физически активных крыс.

Плавание улучшило память крыс, подвергшихся неонатальному введению изофлурана (0.75%) –

препарата, вызывающего нейрокогнитивный дефицит, и индуцировало ацетилирование гистонов H3 (по K9, K14) и H4 (по K5, K8, K12) в гиппокампе (Zhong et al., 2016). Животных тестировали через три месяца после введения изофлурана. Самый стойкий эпигенетический эффект плавания был отмечен на H3K9 и H4K5. Также после двигательной активности в гиппокампе было зафиксировано повышение экспрессии CREB-связывающего белка (CBP), активность которого связана с синаптической пластичностью, долговременной памятью и стимуляцией ацетилирования гистонов (Alarcon et al., 2004; Barrett et al., 2008; Bousiges et al., 2010).

Таким образом, показано, что физическая активность модулирует эпигенетические механизмы, связанные с обучением и памятью, через ацетилирование, главным образом, гистонов 3 (по лизину 4, 5, 14 и чаще всего 9) и 4 (по лизину 5 и меньше по 8 и 12); деметилирование ДНК в промоторных областях генов BDNF и VEGF; повышение уровня гистоновых ацетилтрансфераз (HAT) и наоборот снижению гистоновых деацетилаз (HDAC) и ДНК метилтрансфераз (в особенности DNMT3b). На данный момент роль метилирования и деметилирования гистонов в когнитивных эффектах двигательной активности не вполне ясна.

Ряд исследований подтверждают важную роль микроРНК в когнитивных эффектах интенсивной двигательной активности (Bao et al., 2014; Cosín-Tomás et al., 2014; Hu et al., 2015; Donga et al., 2018). МикроРНК (или miR), как правило, связывают соответствующие мРНК, тем самым подавляя синтез их белков (He, Hannon, 2004), однако могут играть и активирующую роль в экспрессии других генов (Vasudevan et al., 2007). МикроРНК вовлечены в регуляцию множества важнейших процессов в ЦНС, в том числе в связи с когнитивными функциями, модулируя синаптическую пластичность и процессы памяти (Konopka et al., 2010; Wang et al., 2012; Saab, Mansui, 2014; Xia et al., 2018). Так, выявлена компенсация нарушенной черепно-мозговой травмой (ЧМТ) экспрессии микроРНК в гиппокампе у мышей после бега в колесе (Bao et al., 2014). Мышей подвергали ЧМТ и помещали в среду, где был свободный доступ к колесу в течение 2 недель. Показатели обучения и памяти оценивались с помощью теста “водный лабиринт Морриса” (MWM) на 15-й день. Было показано, что двигательная активность привела к восстановлению когнитивного дефицита (Zohar et al., 2003), связанного с ЧМТ и изменению экспрессии микроРНК в гиппокампе. Авторы (Bao et al., 2014) делают вывод о том, что модуляция уровней микроРНК, опосредованная двигательной активностью, может быть вовлечена в когнитивное улучшение у мышей, страдающих ЧМТ. Данные позволяют предположить, что снижение экспрессии miR-21 и miR-34a (возможно в ком-

бинации с другими микроРНК) было связано с процессом когнитивного восстановления после травмы. Результаты следующего исследования согласуются с этим предположением, так отмечено повышение экспрессии miR-21 в гиппокампе мышей с ЧМТ и ее снижение после бега, что в свою очередь коррелировало с улучшением пространственной памяти (Hu et al., 2015). Также была подтверждена связь между увеличением экспрессии miR-34a с нейрокогнитивной дисфункцией, болезнью Альцгеймера (Liu et al., 2012; Cosín-Tomás et al., 2017; Jian et al., 2017; Xua et al., 2018; Sarkar et al., 2019).

Двигательная активность улучшила выполнение когнитивных задач у трансгенной линии быстро стареющих мышей SAMP8, снизив накопление белка APP (предшественник бета-амилоида) и экспрессию miR-132, также, по всей видимости, связанную с регуляцией когнитивных функций (Donga et al., 2018).

Pons-Espinal et al. (2019) показали, что другая микроРНК miR-135 модулирует нейрогенез после физической активности у мышей. Повышенная экспрессия miR-135 в зубчатой фасции гиппокампа предотвращала индуцированную бегом пролиферацию нейрональных предшественников, тогда как ингибирование miR-135 стимулировало пролиферацию, приводя к нейрогенезу (но не астроглиогенезу), в зубчатой фасции даже у мышей без доступа к беговому колесу. Более того, ингибирование miR-135 активировало пролиферацию нейрональных предшественников в зубчатой фасции взрослых мышей (Pons-Espinal et al., 2019).

Повышение секреции определенных нейротрансмиттеров в ответ на усиление локомоции может рассматриваться как пусковой механизм изменений на эпигенетическом уровне. Действительно, для ряда нейротрансмиттеров, вовлеченных в обеспечение моторного поведения, обнаружены возможные эпигенетические мишени действия. Так, глутамат через NMDA и AMPA рецепторы, активацию киназных каскадов и фосфорилирование CREB может влиять на экспрессию генов *gadd45*, кодирующих семейство белков GADD45, задействованных в эпигенетическом контроле генов во время развития нервной системы в онтогенезе и при травмах мозга (Sultan, Sweatt, 2013; Moroz et al., 2021; Dyakonova, 2022).

Серотонин (5-НТ) вовлечен в эпигенетическую регуляцию разными способами. Один из путей воздействия 5-НТ на хроматин реализуется через мембранные рецепторы. Так у улиток рода *Helix* обнаружено, что обучение связано с ацетилизацией и метилированием H3. Неспецифическая блокада серотониновых рецепторов повлекла ухудшение памяти и снижение уровня метилирования и ацетилирования гистонов, тогда как блокада ги-

стоновых деацетилаз предотвращала ухудшение памяти, связанное с введением антагониста серотонина (Grinkevich, Vorobiova, 2014). На *Aplysia* также была продемонстрирована связь между введением 5-НТ, повышением экспрессии мРНК синапсина, изменением активности синапсов и ацетилизацией H3 и H4 (Guan et al., 2002; Hart et al., 2011). Другой путь связан с недавно открытым феноменом серотонилирования в ядре клетки, куда серотонин попадает благодаря ферменту транслугтаминаза 2 (Ivashkin et al., 2019; Farrelly et al., 2019; Voronezhskaya, 2021). В работе (Farrelly et al., 2019) было обнаружено серотонилирование гистона 3 по лутамину 5 (H3Q5ser). H3Q5ser усиливает связывание транскрипционных факторов с хроматином, тем самым активируя экспрессию генов в нервной системе грызунов и человека. Значение серотонилирования в механизме влияния интенсивной локомоции пока остается неизвестным и требует изучения.

МЕЖГЕНЕРАЦИОННОЕ ВЛИЯНИЕ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НА ФУНКЦИИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И ЕГО МЕХАНИЗМЫ

Передачу потомству эпигенетических изменений, возникших в ответ на средовые стимулы, называют межгенерационным (intergenerational) и трансгенерационным (transgenerational) эпигенетическим наследованием. Между двумя понятиями существуют различия. Средовые факторы, воздействующие на беременных особей женского пола (F0), могут непосредственно влиять не только на развивающийся эмбрион (первое поколение, F1), но и на его половые клетки. В таком случае, эпигенетическая передача каких-либо фенотипических признаков поколению F1 и F2 будет называться межгенерационной. О “чистом” наследовании можно говорить только в случае трансгенерационной передачи и для самок это будет поколение F3. Средовые факторы, воздействующие на самцов (F0), также могут непосредственно влиять на половые клетки, поэтому о “чистом” эпигенетическом (трансгенерационном) наследовании можно говорить только для поколения F2 (Lacal, Ventura, 2018; Perez, Lehner, 2019). В данной работе рассматривается в основном межгенерационная передача, т.к. в литературе трансгенерационное влияние родительской интенсивной двигательной активности на ЦНС изучено крайне мало.

*Пренатальная физическая активность самок
влияет на поведенческий фенотип
и когнитивные характеристики потомства*

Многочратно показано, что пренатальная физическая активность самок грызунов влияет на потомство: улучшает память (Parnpiansil et al.,

2003; Lee et al., 2006; Kim et al., 2007; Akhavan et al., 2008; Robinson, Bucci, 2014), усиливает нейрогенез в гиппокампе (Bick-Sander et al., 2006; Lee et al., 2006; Kim et al., 2007) и экспрессию BDNF (Parnpiansil et al., 2003; Aksu et al., 2012; Gomes da Silva et al., 2016), а также снижает тревожность (Aksu et al., 2012).

В одном из недавних исследований было еще раз подтверждено влияние бега в колесе у беременных самок мышей (C57BL/6J) на поведение, память и нейрогенез их потомства (Yau et al., 2019). Оказалось, что у потомства (F1), как женского, так и мужского пола было снижено депрессивно-подобное поведение (оценка производилась по тесту “вынужденное плавание”), в то же время только самцы продемонстрировали улучшение памяти. Так же у потомства мужского пола наблюдалось увеличение количества незрелых нейронов в вентральном гиппокампе, у самок — усиленная пролиферация клеток в дорсальной части гиппокампа. Примечательно, что дорсальная часть гиппокампа в большей степени связана с когнитивными функциями, тогда как вентральная — с эмоциональным состоянием (Anacker, Hen, 2017). Таким образом, результаты подтвердили, что активность беременных крыс влияет на поведение и нейрогенез потомства обоих полов, при указанном выше гендерном различии.

У мужского потомства самок мышей, страдающих ожирением, детектировалось снижение уровня BDNF, подавление нейрогенеза, пространственного обучения и памяти, а бег (6 раз в неделю в течение месяца) снижал эти отклонения (Tozuka et al., 2010; Kim et al., 2018).

В работе (Segabinazi et al., 2019) оценили влияние физической нагрузки у самок крыс до и во время беременности на обучение, память, уровень BDNF, рилина и метилирование ДНК в гиппокампе потомства (F1) мужского пола. Животные случайным образом были разделены на четыре группы: 1) самки, ведущие пассивный образ жизни до гестационного периода и во время 2) самки, бегающие на беговой дорожке до беременности 3) самки, бегающие только во время беременности и 4) физически активные самки до и во время беременности. Материнская двигательная нагрузка в группе “до беременности” и в группе “во время беременности” улучшала показатели обучаемости потомства. Однако изменений уровня BDNF в гиппокампе потомства разных групп обнаружено не было. Примечательно, что бег до беременности оказал наиболее сильное влияние на пространственную память потомства. Также бег до беременности существенно снижал метилирование ДНК в гиппокампе потомства, в отличие от других групп активных самок, где наблюдалась только тенденция к снижению. Более выраженное увеличение уровня рилина зафиксировано в группе

потомства от самок, бегающих до беременности, хотя и потомство физически активных самок в период беременности также показало существенное увеличение. Таким образом, самый значительный физиологический и когнитивный эффект физической нагрузки на потомство наблюдается в предшествующем беременности периоде. Напротив, потомство самок, которые бегали как до, так и во время беременности не отличалось от контрольных пассивных животных. Сами авторы объясняют подобный результат стрессом, который переживает самка, подвергаясь чрезмерной принудительной физической активности, что согласуется с другими работами (Wasinski et al., 2016; Jang et al., 2018).

На людях также показано улучшение когнитивных функций у потомства физически активных матерей (Wolfe et al., 1994; Clapp, 1996; Weissgerber et al., 2006). Например, у женщин (Clapp, 1996), которые вели активный образ жизни в течение всей беременности, дети (в возрасте пяти лет) лучше справились с тестом на интеллект (шкала Векслера) и показали лучшие устные языковые и математические навыки (Jukic et al., 2013; Esteban-Cornejo et al., 2016).

Таким образом, у млекопитающих уже достаточно убедительно показано, что интенсивная локомоция до и во время беременности может положительно влиять на когнитивные функции мозга и здоровье потомства (Davenport et al., 2018). Большинство исследователей делают акцент на молекулярных и клеточных изменениях, происходящих в гиппокампе и связанных с ними улучшениями памяти, обучения и эмоциональной сферы. В ряде исследований отмечен и высокий уровень BDNF и VEGF во фронтальной коре у потомства (Uysal et al., 2011; Aksu et al., 2012; Akhavan et al., 2013; Gomes da Silva et al., 2016). О возможных механизмах этих эффектов пока известно немного. Недавняя работа позволяет предполагать участие серотонина в материнских эффектах двигательной активности, по крайней мере у человека и некоторых позвоночных с выраженной складчатостью коры (Xing et al., 2020). В данной статье авторы успешно показали необходимость серотонина и его рецептора HTR2A для пролиферации базальных предшественников в субвентрикулярной зоне коры развивающегося эмбриона. Вполне вероятно, что экспрессия HTR2A у базальных предшественников нейронов, определяющая влияние серотонина на число предшественников и, как следствие, — число нейронов в коре головного мозга, может связывать двигательную активность матерей с лучшими когнитивными показателями потомков. Помимо рецепторных механизмов нельзя исключать и прямую модификацию внутриклеточным серотонином белковых мишеней в ооцитах по механизму серотонилирования: прямым присоединением серотонина к некото-

рых белкам лигандам, в частности гистонам (Vogonezhskaya, 2021).

Влияние двигательной активности самцов на поведение и когнитивные функции потомства

В последнее десятилетие появилось много свидетельств влияния отцовского образа жизни на фенотип потомства (Curley et al., 2011; Muchasiuk et al., 2012, 2013). У самцов мышей, которых кормили пищей с высоким содержанием жиров, появлялось потомство, страдающее ожирением, инсулинорезистентностью и нарушениями репродуктивной системы на два поколения вперед (Fullston et al., 2012, 2013, 2015). Физическая активность (плавание) в значительной мере нивелировала последствия ожирения, улучшая здоровье самцов (F0), что положительно сказывалось на здоровье потомства на разных этапах развития от эмбриона до взрослого организма (McPherson et al., 2013, 2015).

Также было показано, что может иметь место межгенерационная передача депрессивных и тревожных поведенческих фенотипов от самцов к поколению F1 (Dietz et al., 2011, 2012; Short et al., 2016). В недавнем исследовании сообщалось, что активное двигательное поведение самцов мышей снизило тревожный поведенческий фенотип потомства (Short et al., 2017). Мыши (C57BL/6) бегали в колесе на протяжении 4х недель по 50–60 км в неделю. Потомство бегающих самцов мужского пола (F1) показало достоверно меньшую тревожность в сравнении с контролем. Самки (F1) не показали различий ни по одному тесту. Также были идентифицированы три микроРНК (miR-19b, miR-455, miR-133a) и две транспортных РНК (тРНК-Gly и тРНК-Pro) в сперме самцов (F0), вероятно всего, оказавшие влияние на посттранскрипционную регуляцию генов, которые изменили траекторию развития мозга потомства (самцов F1) и связанного с ним аффективного поведения. Экспрессия 76 генов (9.0%) была повышена в сперме самцов, бегающих в колесе, в то время как 8 генов (0.9%) имели пониженную экспрессию. В целом, данные Short et al. (2017) свидетельствуют в пользу того, что анксиолитические эффекты могут передаваться потомству с учетом пола, при этом данная тема требует дальнейшего изучения.

В другом исследовании (Yin et al., 2013) авторы проверили влияние двигательной активности самцов (F0) на когнитивные функции потомства. Было показано, что бег повлиял на пространственное обучение и память потомства мужского пола. Также было продемонстрировано повышение содержания рилина и BDNF в гиппокампе. Увеличение содержания рилина и BDNF – белков, важных для развития мозга (Rice et al., 2001; Binder et al., 2004; Lakomá et al., 2011), процессов обучения и памяти (Kang et al., 1995; Herz et al., 2006;

Niu et al., 2008), подтвердили с помощью трех методов: ОТ-ПЦР, иммуногистохимии и вестерн-блоттинга. Потомство мужского пола (самки проверены не были) показало большую исследовательскую активность и меньшую тревожность в тесте открытого поля. Также в тесте “водный лабиринт Морриса”, самцы (F1) продемонстрировали лучшую способность к пространственному обучению и памяти, чем потомки контрольной группы. В дополнение к этому, было показано, что у мужского потомства физически активных и содержащихся в обогащенной среде самцов крыс (самок не тренировали) снижено метилирование генома в гиппокампе и префронтальной коре (Mega et al., 2018).

В работе (Venito et al., 2018) подтвердился когнитивный межгенерационный эффект у самцов мышей, содержащихся в обогащенной среде (свободный доступ к беговому колесу + сенсорное разнообразие). Первоначально было установлено, что у самцов (F0), содержащихся в обогащенной среде, долговременная потенциация клеток зоны CA1 гиппокампа, оцениваемая по частоте возбуждающих постсинаптических потенциалов, выше, чем в контроле. Потомки (F1) обоих полов с рождения находились в стандартных лабораторных условиях и были проверены в возрасте трех месяцев. Оказалось, что у мышей (F1) от активных самцов долговременная потенциация в гиппокампе также выражена сильнее, чем у потомков самцов, содержащихся в стандартных условиях, что согласуется с результатами другой работы, проведенной на двухнедельных животных (Arai et al., 2009). При этом как в сперме, так и в гиппокампе активных мышей (F0) обнаружилось повышение уровня микроРНК, связанных с нейропластичностью и когнитивными функциями, в частности miR132 и miR212 (Remenyi et al., 2013; Hernandez-Rapp et al., 2015). С целью проверки участия “когнитивных микроРНК” в обеспечении межгенерационного влияния на гиппокампе их инъектировали в оплодотворенные яйцеклетки. Потомство, получившееся из ооцитов, инъектированных микроРНК активных самцов, продемонстрировало повышенный уровень долговременной потенциации, который был снижен до контрольного введением ингибиторов miR212 и miR132. Кроме того, мыши, развившиеся из ооцитов, в которые вводили микроРНК из сперматозоидов активных самцов, показали улучшение памяти по двум поведенческим тестам. Однако, несмотря на показанное воздействие miR-212 и miR-132 на долговременную потенциацию, по-видимому, эти виды РНК не оказывают определяющего влияния на поведенческие показатели, т.к. их ингибирование демонстрировало только незначительную тенденцию к снижению памяти. Наконец, уровень miR-212/132 не повышен у потомства активных самцов, что указывает на то, что механизмы, опосредующие усиле-

ние синаптической пластичности и памяти в поколении F0 и F1 могут отличаться и возможно по этой причине не происходит дальнейшей передачи эффектов к поколению F2.

Обширная работа McGreevy et al. (2019) также убедительно подтверждает передачу эффектов локомоторной активности от самцов грызунов к следующему поколению. Они включают в себя облегчение решения непространственных и пространственных когнитивных задач, нейрогенез и повышение активности митохондрий в гиппокампе. При этом никаких изменений в метилировании ДНК в половых клетках самцов F0 после бега обнаружено не было. Авторы предполагают, что возможный механизм эпигенетического наследования связан с деятельностью микроРНК. Ни в исследовании Venito et al., ни в данной работе модификации гистонов не проверялись.

Таким образом, на данный момент имеются подтверждения влияния двигательной активности на нейротрансмиттерный баланс, нейрогенез и структурно-функциональные связи в разных областях мозга млекопитающих, обеспечивающие длительные эффекты интенсивной локомоции. В нескольких работах обнаружено глобальное повышение ацетилирования гистонов в гиппокампе и префронтальной коре после интенсивной локомоции, что указывает на деконденсацию хроматина и может свидетельствовать о повышении пластичности генома в нервных клетках. Показаны и некоторые эпигенетические механизмы передачи эффектов интенсивной двигательной активности следующему поколению по материнской и по отцовской линиям, проявляющиеся в нейрофизиологических изменениях в ЦНС, когнитивном и эмоциональном поведении потомства (Yang et al., 2021). Большая часть данных, связанных с эпигенетическим наследованием в связи с интенсивной двигательной активностью получена из работы с грызунами, имеются немногочисленные исследования, проведенные с участием людей, при этом беспозвоночные в данном контексте не изучены вообще, что дает простор для дальнейших сравнительных исследований.

ПОИСКИ ЭВОЛЮЦИОННО-БИОЛОГИЧЕСКОГО СМЫСЛА ВЛИЯНИЯ ЛОКОМОЦИИ НА ФУНКЦИИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В настоящее время не хватает теоретической модели, объясняющей, почему двигательная активность приводит к длительному и передающемуся следующему поколению улучшению некоторых когнитивных функций, и почему такое влияние могло сформироваться в эволюции. Ответ на эти вопросы представляет не только фундаментальный интерес, он необходим для прогнозирования

терапевтических, а также возможных побочных эффектов двигательной нагрузки у человека.

Ряд антропологов (Raichlen, Alexander, 2017) придерживается мнения, что улучшение мозговых функций вследствие двигательной активности у современного человека возникло как адаптация предков людей в борьбе за добывание пищи. Поиск пропитания согласует в себе как моторную активность, так и когнитивную деятельность. Это сочетание аэробной активности с контролем двигательных систем, пространственной навигацией и памятью, принятием решений и планированием, а также контролем сенсорных систем и вниманием. Такая комбинация делает добывание пищи когнитивно-сложным поведением, которое может быть дополнительно усложнено изменением условий среды вследствие передвижения. Антрополог Дэниел Либерман убежден, что человеческое тело по своей биомеханике идеально приспособлено к умеренно интенсивной длительной физической нагрузке, такой как бег на длинные дистанции (Bramble, Lieberman, 2004; Lieberman 2012). Либерман предполагает, что бег на длинные дистанции может быть специфической эволюционной адаптацией к групповой охоте на большие расстояния, что также согласуется с предположениями других авторов. Таким образом, если взглянуть на выше-сказанные предположения с эволюционной перспективы, вывод может быть следующим: древние люди, у которых сильнее активировались когнитивные функции при двигательной нагрузке, подвергались положительному отбору, что и послужило укреплению связки “движение – познавательная деятельность” у потомков.

В.Е. Дьяконова сформулировала гипотезу о том, что эффекты двигательной активности имели место уже на ранних этапах эволюции животных, поэтому распространяются на различные таксономические группы и имеют консервативную нейрохимическую основу (Korshunova et al., 2016; Aonuma et al., 2020). Результаты экспериментов, проведенных на рыбах (Mes et al., 2020), моллюске (Korshunova et al., 2016; Aonuma et al., 2020), насекомых (Mezheritskiy et al., 2020), нематоде (Laranjeiro et al., 2017, 2019; Kumar et al., 2021) согласуются с данной гипотезой. Есть основания полагать, что в общей активации поведения, например, при увеличении скорости передвижения, задействован такой древний, распространенный в живой природе и важный для многих физиологических функций медиатор как серотонин (Aonuma et al., 2020). Очевидно, тема требует дальнейшего исследования и развития. Тем не менее, вышеприведенные публикации свидетельствуют в пользу гипотезы об общем нейрохимическом базисе эффектов двигательной активности.

Как уже было отмечено, мы предполагаем, что эпигенетические механизмы влияния двигатель-

ной активности на функции нервной системы сформировались в эволюции как упреждающая адаптация или преадаптация к возможному попаданию в новую среду. Понятие преадаптации рассматривается как обладание организмом определенными характеристиками, которые делают его более приспособленным к будущим изменениям окружающей среды. Эффекты предшествующей двигательной активности, благоприятствующие освоению в новой среде, обнаружены у далеких в систематическом отношении видов. Так, у мышей после интенсивной локомоции показана активация исследовательского поведения в условиях открытого поля (Yin et al., 2013), облегчение запоминания новой информации и забывания старой (Epp et al., 2016), у пресноводного моллюска выявлена способность лучше ориентироваться в новых условиях, угрожающих выживанию (Kogshunova et al., 2016; Aonuma et al., 2020), у сверчков — быстрее находить конспецификов в новой среде по звуковому сигналу (Mezheritsky et al., 2020) и побеждать их в ритуальных и физических состязаниях (Hofmann, Stevenson, 2000). Эти данные позволяют рассматривать интенсивную локомоцию как один из естественных способов повышения адаптивности поведения к возможным изменениям условий жизни у разных организмов.

Преадаптация к новизне прежде всего предполагает повышение пластичности поведения. В свою очередь повышение пластичности поведения в большой степени связано с пластичностью функционирования генома нервной системы (Espejo-Gil et al., 2021). Полученные данные о характере эпигенетических перестроек вследствие моторной нагрузки как раз согласуются с этими ожиданиями. Результаты говорят о смещении баланса ацетилирования гистонов в сторону гиперацетилирования и смещении баланса метилирования ДНК в сторону деметилирования. Оба процесса сопряжены с повышением экспрессии генов. То, что подобные изменения выявлены у потомков первого поколения, но не следующих, также согласуется с гипотезой об активации биологических механизмов преадаптации к новым условиям, поскольку пребывание в привычных условиях должно уменьшать целесообразность их активации.

Каким образом, через какие механизмы интенсивная локомоция может повышать пластичность генома и влиять на изменчивость потомков? В настоящее время вопрос выбора удачных моделей и объектов для исследования приобретает ключевое значение для решения этой задачи. Идеальным объектом для изучения взаимодействия нейробиологических и репродуктивных механизмов в адаптациях, вызванных изменением условий обитания, было бы быстро и легко размножающееся животное, недорогое в содержании, с хорошо изученными функциями отдельных нейронов и генераторов поведения и доступное для ге-

нетического, транскрипционного и протеомного анализа происходящих изменений. Этим условиям удовлетворяют некоторые представители первичноротых организмов, на которых уже начаты исследования влияния физической нагрузки. Такие модельные объекты, как *C. elegance* и *D. melanogaster*, имеют преимущества в плане генетического анализа, оптогенетики. Брюхоногие моллюски удобны для изучения физиологии идентифицированных нейронов, их протеомики, транскриптомики и пластичности поведения на уровне полностью изолированных нервных клеток. Интересно, что среди многоклеточных деметилирование генома в ответ на резкие изменения среды в естественных условиях быстрой адаптации инвазивных видов впервые было показано именно на моллюсках (Huang 2017; Ardura 2018). Можно ожидать, что с беспозвоночными модельными объектами будут связаны существенные фундаментальные и практически-значимые открытия в этой области.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа поддержана грантом РФФ 22-24-00318, частично поддержана ГЗ 0108-2019-0002.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит описания выполненных авторами исследований с участием людей или использованием животных в качестве объектов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют, что какой-либо конфликт интересов отсутствует.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Abel J.L.B., Rissman E.F. Running-induced epigenetic and gene expression changes in the adolescent brain // International J. Developmental Neuroscience. 2013. V. 31. № 6. P. 382–390.
- Akhavan M.M. et al. Serotonergic and noradrenergic lesions suppress the enhancing effect of maternal exercise during pregnancy on learning and memory in rat pups // Neuroscience. 2008. V. 151. № 4. P. 1173–1183.
- Akhavan M.M. et al. Maternal voluntary exercise during pregnancy enhances the spatial learning acquisition but not the retention of memory in rat pups via a TrkB-mediated mechanism: the role of hippocampal BDNF expression // Iranian J. Basic Medical Sciences. 2013. V. 16. № 9. P. 955.
- Aksu I. et al. Maternal treadmill exercise during pregnancy decreases anxiety and increases prefrontal cortex VEGF and BDNF levels of rat pups in early and late periods of life // Neuroscience Letters. 2012. V. 516. № 2. P. 221–225.
- Alarcón J.M. et al. Chromatin acetylation, memory, and LTP are impaired in CBP+/- mice: a model for the cognitive deficit in Rubinstein-Taybi syndrome and its amelioration // Neuron. 2004. V. 42. № 6. P. 947–959.

- Anacker C., Hen R.* Adult hippocampal neurogenesis and cognitive flexibility – linking memory and mood // *Nature Reviews Neuroscience*. 2017. V. 18. № 6. P. 335–346.
- Anderson B.J. et al.* Exercise influences spatial learning in the radial arm maze // *Physiology & Behavior*. 2000. V. 70. № 5. P. 425–429.
- Aonuma H., Mezheritskiy M., Boldyshev B. et al.* The role of serotonin in the influence of intense locomotion on the behavior under uncertainty in the mollusk *Lymnaea stagnalis* // *Frontiers in Physiology*. 2020. V. 11. P. 221.
- Ardura A., Clusa L., Zaiko A. et al.* Stress related epigenetic changes may explain opportunistic success in biological invasions in Antipode mussels // *Scientific Reports*. 2018. V. 8. № 1. P. 1–10.
- Baganz N., Horton R., Martin K. et al.* Repeated swim impairs serotonin clearance via a corticosterone-sensitive mechanism: organic cation transporter 3, the smoking gun // *J. Neuroscience*. 2010. V. 30. № 45. P. 15185–15195.
- Bannister A.J., Kouzarides T.* Reversing histone methylation // *Nature*. 2005. V. 436. № 7054. P. 1103–1106.
- Bao T.H., Miao W., Han J.H. et al.* Spontaneous running wheel improves cognitive functions of mouse associated with miRNA expressional alteration in hippocampus following traumatic brain injury // *J. Molecular Neuroscience*. 2014. V. 54. № 4. P. 622–629.
- Barrett R.M., Wood M.A.* Beyond transcription factors: the role of chromatin modifying enzymes in regulating transcription required for memory // *Learning & Memory*. 2008. V. 15. № 7. P. 460–467.
- Basso J.C., Suzuki W.A.* The effects of acute exercise on mood, cognition, neurophysiology, and neurochemical pathways: A review // *Brain Plasticity*. 2017. V. 2. № 2. P. 127–152.
- Beckett M.W., Ardern C.I., Rotondi M.A.* A meta-analysis of prospective studies on the role of physical activity and the prevention of Alzheimer's disease in older adults // *BMC Geriatrics*. 2015. V. 15. № 1. P. 1–7.
- Bestor T.H.* The DNA methyltransferases of mammals // *Human Molecular Genetics*. 2000. V. 9. № 16. P. 2395–2402.
- Bick-Sander A., Steiner B., Wolf S.A. et al.* Running in pregnancy transiently increases postnatal hippocampal neurogenesis in the offspring // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2006. V. 103. № 10. P. 3852–3857.
- Binder D.K., Scharfman H.E.* Brain-derived neurotrophic factor // *Growth Factors (Chur, Switzerland)*. 2004. V. 22. № 3. P. 123.
- Benito E., Kerimoglu C., Ramachandran B. et al.* RNA-dependent intergenerational inheritance of enhanced synaptic plasticity after environmental enrichment // *Cell Reports*. 2018. V. 23. № 2. P. 546–554.
- Bousiges O., Vasconcelos A., Neidl R. et al.* Spatial memory consolidation is associated with induction of several lysine-acetyltransferase (histone acetyltransferase) expression levels and H2B/H4 acetylation-dependent transcriptional events in the rat hippocampus // *Neuropsychopharmacology*. 2010. V. 35. № 13. P. 2521–2537.
- Bramble D.M., Lieberman D.E.* Endurance running and the evolution of *Homo* // *Nature*. 2004. V. 432. № 7015. P. 345–352.
- Chayer C., Freedman M.* Frontal lobe functions // *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2001. V. 1. № 6. P. 547–552.
- Chieffi S., Messina G., Villano I. et al.* Exercise influence on hippocampal function: possible involvement of orexin-A // *Frontiers in Physiology*. 2017. V. 8. P. 85.
- Clapp III J.F.* Morphometric and neurodevelopmental outcome at age five years of the offspring of women who continued to exercise regularly throughout pregnancy // *The J. Pediatrics*. 1996. V. 129. № 6. P. 856–863.
- Choi S.H., Bylykbashi E., Chatila et al.* Combined adult neurogenesis and BDNF mimic exercise effects on cognition in an Alzheimer's mouse model // *Science*. 2018. V. 361. № 6406. P. eaan8821.
- Collins A., Hill L.E., Chandramohan Y. et al.* Exercise improves cognitive responses to psychological stress through enhancement of epigenetic mechanisms and gene expression in the dentate gyrus // *PLoS One*. 2009. V. 4. № 1. P. e4330.
- Cosín-Tomás M., Antonell A., Lladó A. et al.* Plasma miR-34a-5p and miR-545-3p as early biomarkers of Alzheimer's disease: potential and limitations // *Molecular Neurobiology*. 2017. V. 54. № 7. P. 5550–5562.
- Curley J.P., Mashoodh R., Champagne F.A.* Epigenetics and the origins of paternal effects // *Hormones and Behavior*. 2011. V. 59. № 3. P. 306–314.
- da Costa Daniele T.M., de Bruin P.F.C., de Matos R.S. et al.* Exercise effects on brain and behavior in healthy mice, Alzheimer's disease and Parkinson's disease model – A systematic review and meta-analysis // *Behavioural Brain Research*. 2020. V. 383. P. 112488.
- Davenport M.H., Meah V.L., Ruchat S.M. et al.* Impact of prenatal exercise on neonatal and childhood outcomes: a systematic review and meta-analysis // *British J. Sports Medicine*. 2018. V. 52. № 21. P. 1386–1396.
- Dietz D.M., Laplant Q., Watts E.L. et al.* Paternal transmission of stress-induced pathologies // *Biological Psychiatry*. 2011. V. 70. № 5. P. 408–414.
- Dietz D.M., Nestler E.J.* From father to offspring: paternal transmission of depressive-like behaviors // *Neuropsychopharmacology*. 2012. V. 37. № 1. P. 311.
- Donga J., Liua Y., Zhana Z. et al.* MicroRNA-132 is associated with the cognition improvement following voluntary exercise in SAMP8 mice // *Brain Research Bulletin*. 2018. V. 140. P. 80–87.
- Dyakonova V.E.* Origin and evolution of the nervous system: new data from comparative whole genome studies of multicellular animals // *Russ. J. Dev. Biol.* 2022. V. 53. P. 55–64.
<https://doi.org/10.1134/S1062360422010088>
- Dyakonova T.L., Sultanakhmetov G.S., Mezheritskiy M.I. et al.* Storage and erasure of behavioural experiences at the single neuron level // *Scientific Reports*. 2019. V. 9. № 1. P. 1–14.
- Elsner V.R., Lovatel G.A., Bertoldi K. et al.* Effect of different exercise protocols on histone acetyltransferases and histone deacetylases activities in rat hippocampus // *Neuroscience*. 2011. V. 192. P. 580–587.
- Elsner V.R., Lovatel G.A., Moysés F. et al.* Exercise induces age-dependent changes on epigenetic parameters in rat hippocampus: a preliminary study // *Experimental Gerontology*. 2013. V. 48. № 2. P. 136–139.
- Elsner V.R., Basso C., Bertoldi K. et al.* Differential effect of treadmill exercise on histone deacetylase activity in rat striatum at different stages of development // *The J. Physiological Sciences*. 2017. V. 67. № 3. P. 387–394.
- Epp J.R., Silva Mera R., Köhler, Epp J.R. et al.* Neurogenesis-mediated forgetting minimizes proactive interference // *Nature Communications*. 2016. V. 7. № 1. P. 1–8.

- Espeso-Gil S., Holik A.Z., Bonnin S. et al.* Environmental enrichment induces epigenomic and genome organization changes relevant for cognition // *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2021. P. 76.
- Esteban-Cornejo I., Martinez-Gomez D., Tejero-González C.M. et al.* Maternal physical activity before and during the prenatal period and the offspring's academic performance in youth. The UP&DOWN study // *The J. Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2016. V. 29. № 9. P. 1414–1420.
- Fabel K., Fabel K., Tam B. et al.* VEGF is necessary for exercise-induced adult hippocampal neurogenesis // *European J. Neuroscience*. 2003. V. 18. № 10. P. 2803–2812.
- Farrelly L.A., Thompson R.E., Zhao S. et al.* Histone serotonylation is a permissive modification that enhances TFIIID binding to H3K4me3 // *Nature*. 2019. V. 567. № 7749. P. 535–539.
- Franjic D., Skarica M., Ma S. et al.* Transcriptomic taxonomy and neurogenic trajectories of adult human, macaque, and pig hippocampal and entorhinal cells // *Neuron*. 2021.
- Fullston T., Palmer N.O., Owens J.A. et al.* Diet-induced paternal obesity in the absence of diabetes diminishes the reproductive health of two subsequent generations of mice // *Human Reproduction*. 2012. V. 27. № 5. P. 1391–1400.
- Fullston T., Ohlsson Teague E.M., Palmer N.O. et al.* Paternal obesity initiates metabolic disturbances in two generations of mice with incomplete penetrance to the F2 generation and alters the transcriptional profile of testis and sperm microRNA content // *The FASEB J*. 2013. V. 27. № 10. P. 4226–4243.
- Fullston T., McPherson N.O., Owens J.A. et al.* Paternal obesity induces metabolic and sperm disturbances in male offspring that are exacerbated by their exposure to an “obesogenic” diet // *Physiological Reports*. 2015. V. 3. № 3. P. e12336.
- Goldberg A.D., Allis C.D., Bernstein E.* Epigenetics: a landscape takes shape // *Cell*. 2007. V. 128. № 4. P. 635–638.
- Gomes da Silva S., de Almeida A.A., Fernandes J. et al.* Maternal exercise during pregnancy increases BDNF levels and cell numbers in the hippocampal formation but not in the cerebral cortex of adult rat offspring // *PLoS One*. 2016. V. 11. № 1. P. e0147200.
- Gomez-Pinilla F., Zhuang Y., Feng J. et al.* Exercise impacts brain-derived neurotrophic factor plasticity by engaging mechanisms of epigenetic regulation // *European J. Neuroscience*. 2011. V. 33. № 3. P. 383–390.
- Grinkevich L.N., Vorobiova O.V.* Role of modulatory mediator serotonin in induction of epigenetic processes during long-term memory formation in *Helix* // *Russian J. Genetics: Applied Research*. 2014. V. 4. № 6. P. 526–532.
- Guan Z., Giustetto M., Lomvardas S. et al.* Integration of long-term-memory-related synaptic plasticity involves bidirectional regulation of gene expression and chromatin structure // *Cell*. 2002. V. 111. № 4. P. 483–493.
- Gupta S., Kim S.Y., Artis S. et al.* Histone methylation regulates memory formation // *J. Neuroscience*. 2010. V. 30. № 10. P. 3589–3599.
- Hart A.K., Fioravante D., Liu R.Y. et al.* Serotonin-mediated synapsin expression is necessary for long-term facilitation of the *Aplysia* sensorimotor synapse // *J. Neuroscience*. 2011. V. 31. № 50. P. 18401–18411.
- He L., Hannon G.J.* MicroRNAs: small RNAs with a big role in gene regulation // *Nature Reviews Genetics*. 2004. V. 5. № 7. P. 522–531.
- Heijnen S., Hommel B., Kibele et al.* Neuromodulation of aerobic exercise – a review // *Frontiers in Psychology*. 2016. V. 6. P. 1890.
- Hernandez-Rapp J., Smith P.Y., Filali M. et al.* Memory formation and retention are affected in adult miR-132/212 knockout mice // *Behavioural Brain Research*. 2015. V. 287. P. 15–26.
- Herz J., Chen Y.* Reelin, lipoprotein receptors and synaptic plasticity // *Nature Reviews Neuroscience*. 2006. V. 7. № 11. P. 850–859.
- Hofmann H.A., Stevenson P.A.* Flight restores fight in crickets // *Nature*. 2000. V. 403. № 6770. P. 613.
- Hu T., Zhou F.J., Chang Y.F. et al.* miR21 is associated with the cognitive improvement following voluntary running wheel exercise in TBI mice // *J. Molecular Neuroscience*. 2015. V. 57. № 1. P. 114–122.
- Huang X., Li S., Ni P. et al.* Rapid response to changing environments during biological invasions: DNA methylation perspectives // *Molecular Ecology*. 2017. V. 26. № 23. P. 6621–6633.
- Ieraci A., Mallei A., Musazzi L. et al.* Physical exercise and acute restraint stress differentially modulate hippocampal brain-derived neurotrophic factor transcripts and epigenetic mechanisms in mice // *Hippocampus*. 2015. V. 25. № 11. P. 1380–1392.
- Ivashkin E., Melnikova V., Kurtova A. et al.* Transglutaminase activity determines nuclear localization of serotonin immunoreactivity in the early embryos of invertebrates and vertebrates // *ACS Chemical Neuroscience*. 2019. V. 10. № 8. P. 3888–3899.
- Jaenisch R., Bird A.* Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals // *Nature Genetics*. 2003. V. 33. № 3. P. 245–254.
- Jang Y., Lee B., Kim E.K. et al.* Involuntary swimming exercise in pregnant rats disturbs ERK1/2 signaling in embryonic neurons through increased cortisol in the amniotic fluid // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2018. V. 495. № 1. P. 1208–1213.
- Jian C., Mengru Lu, Zhao Zhang et al.* miR-34a knockout attenuates cognitive deficits in APP/PS1 mice through inhibition of the amyloidogenic processing of APP // *Life Sciences*. 2017. V. 182. P. 104–111.
- Jones P.A., Takai D.* The role of DNA methylation in mammalian epigenetics // *Science*. 2001. V. 293. № 5532. P. 1068–1070.
- Jukic A.M., Lawlor D.A., Juhl M. et al.* Physical activity during pregnancy and language development in the offspring // *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. 2013. V. 27. № 3. P. 283–293.
- Kang H., Schuman E.M.* Long-lasting neurotrophin-induced enhancement of synaptic transmission in the adult hippocampus // *Science*. 1995. V. 267. № 5204. P. 1658–1662.
- Kim T.W., Park H.S.* Physical exercise improves cognitive function by enhancing hippocampal neurogenesis and inhibiting apoptosis in male offspring born to obese mother // *Behavioural Brain Research*. 2018. V. 347. P. 360–367.
- Kim H., Lee S.H., Kim S.S. et al.* The influence of maternal treadmill running during pregnancy on short-term memory and hippocampal cell survival in rat pups // *In-*

- ternational J. Developmental Neuroscience. 2007. V. 25. № 4. P. 243–249.
- Klempin F., Beis D., Mosienko V. et al. Serotonin is required for exercise-induced adult hippocampal neurogenesis // J. Neuroscience. 2013. V. 33. № 19. P. 8270–8275.
- Kondo M., Shimada S. Serotonin and exercise-induced brain plasticity // Neurotransmitter. 2015. V. 2.
- Konopka W., Kiryk A., Novak M. et al. MicroRNA loss enhances learning and memory in mice // J. Neuroscience. 2010. V. 30. № 44. P. 14835–14842.
- Korshunova T.A., Vorontsov D.D., Dyakonova V.E. Previous motor activity affects the transition from uncertainty to decision making in snails // J. Experimental Biology. 2016. V. 219. № 22. P. 3635–3641.
- Kriaucionis S., Heintz N. The nuclear DNA base 5-hydroxymethylcytosine is present in Purkinje neurons and the brain // Science. 2009. V. 324. № 5929. P. 929–930.
- Kumar S., Behera S., Basu A. et al. Swimming exercise promotes post-injury axon regeneration and functional restoration through AMPK // Eneuro. 2021. V. 8. № 3.
- Lacal I., Ventura R. Epigenetic inheritance: concepts, mechanisms and perspectives // Frontiers in Molecular Neuroscience. 2018. V. 11. P. 292.
- Lakomá J., Garcia-Alonso L., Luque J.M. Reelin sets the pace of neocortical neurogenesis // Development. 2011. V. 138. № 23. P. 5223–5234.
- Laranjeiro R., Harinath G., Burke D. et al. Single swim sessions in *C. elegans* induce key features of mammalian exercise // BMC Biology. 2017. V. 15. № 1. P. 1–17.
- Laranjeiro R., Harinath G., Hewitt J.E. et al. Swim exercise in *Caenorhabditis elegans* extends neuromuscular and gut healthspan, enhances learning ability, and protects against neurodegeneration // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2019. V. 116. № 47. P. 23829–23839.
- Laurence N.C., Labuschagne L.G., Lura B.G. et al. Regular exercise enhances task-based industriousness in laboratory rats // PLoS One. 2015. V. 10. № 6. P. e0129831.
- Lee R.C., Feinbaum R.L., Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14* // Cell. 1993. V. 75. № 5. P. 843–854.
- Lee H.H., Kim H., Lee J.W. et al. Maternal swimming during pregnancy enhances short-term memory and neurogenesis in the hippocampus of rat pups // Brain and Development. 2006. V. 28. № 3. P. 147–154.
- Levenson J.M., Sweatt J.D. Epigenetic mechanisms in memory formation // Nature Reviews Neuroscience. 2005. V. 6. № 2. P. 108–118.
- Lieberman D.E. Those feet in ancient times // Nature. 2012. V. 483. № 7391. P. 550–551.
- Lin T.W., Kuo Y.M. Exercise benefits brain function: the monoamine connection // Brain Sciences. 2013. V. 3. № 1. P. 39–53.
- Liu N., Landreh M., Cao K. et al. The microRNA miR-34 modulates ageing and neurodegeneration in *Drosophila* // Nature. 2012. V. 482. № 7386. P. 519–523.
- Lovatel G., Elsner V., Bertoldi K. et al. Treadmill exercise induces age-related changes in aversive memory, neuroinflammatory and epigenetic processes in the rat hippocampus // Neurobiology of Learning and Memory. 2013. V. 101. P. 94–102.
- McGreevy K.R., Tezanos P., Ferreira-Villar I. et al. Intergenerational transmission of the positive effects of physical exercise on brain and cognition // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2019. V. 116. № 20. P. 10103–10112.
- McPherson N.O., Bakos H.W., Owens J.A. et al. Improving metabolic health in obese male mice via diet and exercise restores embryo development and fetal growth // PLoS One. 2013. V. 8. № 8. P. e71459.
- McPherson N.O., Owens J.A., Fullston T. et al. Preconception diet or exercise intervention in obese fathers normalizes sperm microRNA profile and metabolic syndrome in female offspring // American J. Physiology-Endocrinology and Metabolism. 2015. V. 308. № 9. P. E805–E821.
- Mega F., de Meireles A.L.F., Piazza F.V. et al. Paternal physical exercise demethylates the hippocampal DNA of male pups without modifying the cognitive and physical development // Behavioural Brain Research. 2018. V. 348. P. 1–8.
- Merkley C.M., Jian C., Mosa A. et al. Homeostatic regulation of adult hippocampal neurogenesis in aging rats: long-term effects of early exercise // Frontiers in Neuroscience. 2014. V. 8. P. 174.
- Mes D., Palstra A.P., Henkel C.V. et al. Swimming exercise enhances brain plasticity in fish // Royal Society Open Science. 2020. V. 7. № 1. P. 191640.
- Middleton L.E., Barnes D.E., Lui L.Y. et al. Physical activity over the life course and its association with cognitive performance and impairment in old age // J. American Geriatrics Society. 2010. V. 58. № 7. P. 1322–1326.
- Mezheritskiy M., Vorontsov D., Lapshin D. et al. Previous flight facilitates partner finding in female crickets // Scientific Reports. 2020. V. 10. № 1. P. 1–10.
- Moroz L.L., Nikitin M.A., Poličar P.G. et al. Evolution of glutamatergic signaling and synapses // Neuropharmacology. 2021. V. 199. P. 108740.
- Mychasiuk R., Zahir S., Schmolz N. et al. Parental enrichment and offspring development: modifications to brain, behavior and the epigenome // Behavioural Brain Research. 2012. V. 228. № 2. P. 294–298.
- Mychasiuk R., Harker A., Ilnytskyy S. et al. Paternal stress prior to conception alters DNA methylation and behaviour of developing rat offspring // Neuroscience. 2013. V. 241. P. 100–105.
- Niu S., Yabut O., D'Arcangelo G. The Reelin signaling pathway promotes dendritic spine development in hippocampal neurons // J. Neuroscience. 2008. V. 28. № 41. P. 10339–10348.
- Parnpiansil P., Jutapakdeegul N., Chentanez T. et al. Exercise during pregnancy increases hippocampal brain-derived neurotrophic factor mRNA expression and spatial learning in neonatal rat pup // Neuroscience Letters. 2003. V. 352. № 1. P. 45–48.
- Pasquinelli A.E., Reinhart B.J., Slack F. et al. Conservation of the sequence and temporal expression of *let-7* heterochronic regulatory RNA // Nature. 2000. V. 408. № 6808. P. 86–89.
- Perez M.F., Lehner B. Intergenerational and transgenerational epigenetic inheritance in animals // Nature Cell Biology. 2019. V. 21. № 2. P. 143–151.
- Pietrelli A., Matković L., Vacotto M., Lopez-Costa J. et al. Aerobic exercise upregulates the BDNF-Serotonin systems and improves the cognitive function in rats // Neurobiology of Learning and Memory. 2018. V. 155. P. 528–542.
- Pons-Espinal M., Caterina Gasperini, Matteo J. Marzi et al. MiR-135a-5p is critical for exercise-induced adult neu-

- rogenesis // *Stem Cell Reports*. 2019. V. 12. № 6. P. 1298–1312.
- Raichlen D.A., Alexander G.E. Adaptive capacity: an evolutionary neuroscience model linking exercise, cognition, and brain health // *Trends in Neurosciences*. 2017. V. 40. № 7. P. 408–421.
- Reinhart B.J., Slack F.J., Basson M. et al. The 21-nucleotide let-7 RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans* // *Nature*. 2000. V. 403. № 6772. P. 901–906.
- Remenyi J., van den Bosch M.W., Palygin O. et al. miR-132/212 knockout mice reveal roles for these miRNAs in regulating cortical synaptic transmission and plasticity // *PLoS One*. 2013. V. 8. № 4. P. e62509.
- Reolon G.K., Maurmann N., Werenicz A. et al. Posttraining systemic administration of the histone deacetylase inhibitor sodium butyrate ameliorates aging-related memory decline in rats // *Behavioural Brain Research*. 2011. V. 221. № 1. P. 329–332.
- Rhee I., Jair K.W., Yen R.W. et al. CpG methylation is maintained in human cancer cells lacking DNMT1 // *Nature*. 2000. V. 404. № 6781. P. 1003–1007.
- Rice D.S., Curran T. Role of the reelin signaling pathway in central nervous system development // *Annual Review of Neuroscience*. 2001. V. 24. № 1. P. 1005–1039.
- Robinson A.M., Bucci D.J. Physical exercise during pregnancy improves object recognition memory in adult offspring // *Neuroscience*. 2014. V. 256. P. 53–60.
- Saab B.J., Mansuy I.M. Neuroepigenetics of memory formation and impairment: the role of microRNAs // *Neuropharmacology*. 2014. V. 80. P. 61–69.
- Saha R.N., Pahan K. HATs and HDACs in neurodegeneration: a tale of disconcerted acetylation homeostasis // *Cell Death & Differentiation*. 2006. V. 13. № 4. P. 539–550.
- Sant' Anna G., Elsner V.R., Moysés F. et al. Histone deacetylase activity is altered in brain areas from aged rats // *Neuroscience Letters*. 2013. V. 556. P. 152–154.
- Sarkar S., Engler-Chiurazzi E.B., Cavendish J.Z. et al. Overexpression of miR-34a induces rapid cognitive impairment and Alzheimer's disease-like pathology // *Brain Research*. 2019. V. 1721. P. 146327.
- Segabinazi E., Spindler C., Meireles A.L.F. et al. Effects of maternal physical exercise on global DNA methylation and hippocampal plasticity of rat male offspring // *Neuroscience*. 2019. V. 418. P. 218–230.
- Shevtsova O., Tan Y.F., Merkle C.M. et al. Early-age running enhances activity of adult-born dentate granule neurons following learning in rats // *Eneuro*. 2017. V. 4. № 4.
- Short A.K., Fennell K.A., Perreau V.M. et al. Elevated paternal glucocorticoid exposure alters the small noncoding RNA profile in sperm and modifies anxiety and depressive phenotypes in the offspring // *Translational Psychiatry*. 2016. V. 6. № 6. P. e837.
- Short A., Yeshurun S., Powell R. et al. Exercise alters mouse sperm small noncoding RNAs and induces a transgenerational modification of male offspring conditioned fear and anxiety // *Translational Psychiatry*. 2017. V. 7. № 5. P. e1114.
- Sølvsten C.A., de Paoli F., Christensen J.H. et al. Voluntary physical exercise induces expression and epigenetic remodeling of VegfA in the rat hippocampus // *Molecular Neurobiology*. 2018. V. 55. № 1. P. 567–582.
- Spindler C., Cechinel L.R., Basso C. et al. Treadmill exercise alters histone acetyltransferases and histone deacetylases activities in frontal cortices from wistar rats // *Cellular and Molecular Neurobiology*. 2014. V. 34. № 8. P. 1097–1101.
- Sultan F.A., Sweatt J.D. The role of the Gadd45 family in the nervous system: a focus on neurodevelopment, neuronal injury, and cognitive neuroepigenetics // *Gadd45 Stress Sensor Genes*. 2013. P. 81–119.
- Tozuka Y., Kumon M., Wada E. et al. Maternal obesity impairs hippocampal BDNF production and spatial learning performance in young mouse offspring // *Neurochemistry International*. 2010. V. 57. № 3. P. 235–247.
- Trejo J.L., Carro E., Torres-Aleman I. Circulating insulin-like growth factor I mediates exercise-induced increases in the number of new neurons in the adult hippocampus // *J. Neuroscience*. 2001. V. 21. № 5. P. 1628–1634.
- Uysal N., Sisman A.R., Dayi A. et al. Maternal exercise decreases maternal deprivation induced anxiety of pups and correlates to increased prefrontal cortex BDNF and VEGF // *Neuroscience Letters*. 2011. V. 505. № 3. P. 273–278.
- Valenzuela P.L., Castillo-García A., Morales J.S. et al. Exercise benefits on Alzheimer's disease: State-of-the-science // *Ageing Research Reviews*. 2020. V. 62. P. 101108.
- van Praag H., Christie B.R., Sejnowski T.J. et al. Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1999a. V. 96. № 23. P. 13427–13431.
- van Praag H., Kempermann G., Gage F.H. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus // *Nature Neuroscience*. 1999b. V. 2. № 3. P. 266–270.
- Van Praag H. Neurogenesis and exercise: past and future directions // *Neuromolecular Medicine*. 2008. V. 10. № 2. P. 128–140.
- Vasudevan S., Tong Y., Steitz J.A. Switching from repression to activation: microRNAs can up-regulate translation // *Science*. 2007. V. 318. № 5858. P. 1931–1934.
- Varma V.R., Tang X., Carlson M.C. Hippocampal sub-regional shape and physical activity in older adults // *Hippocampus*. 2016. V. 26. № 8. P. 1051–1060.
- Vertino P.M., Yen R.W., Gao J. et al. De novo methylation of CpG island sequences in human fibroblasts overexpressing DNA (cytosine-5-)-methyltransferase // *Molecular and Cellular Biology*. 1996. V. 16. № 8. P. 4555–4565.
- Voronezhskaya E.E. Maternal serotonin: Shaping developmental patterns and behavioral strategy on progeny in molluscs // *Frontiers in Ecology and Evolution*. 2021. P. 578.
- Wang W., Kwon E.J., Tsai L.H. MicroRNAs in learning, memory, and neurological diseases // *Learning & Memory*. 2012. V. 19. № 9. P. 359–368.
- Wasinski F., Estrela G.R., Arakaki A.M. et al. Maternal forced swimming reduces cell proliferation in the postnatal dentate gyrus of mouse offspring // *Frontiers in Neuroscience*. 2016. V. 10. P. 402.
- Watkins B.A. Endocannabinoids, exercise, pain, and a path to health with aging // *Molecular Aspects of Medicine*. 2018. V. 64. P. 68–78.
- Weissgerber T.L., Wolfe L.A., Davies G.A. et al. Exercise in the prevention and treatment of maternal–fetal disease: a review of the literature // *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2006. V. 31. № 6. P. 661–674.

- Wolfe L.A., Brenner I.K.M., Mottola M.F.* Maternal exercise, fetal well-being and pregnancy outcome // *Exercise and Sport Sciences Reviews*. 1994. V. 22. № 1. P. 145–194.
- Xing L., Kalebic N., Namba T. et al.* Serotonin receptor 2A activation promotes evolutionarily relevant basal progenitor proliferation in the developing neocortex // *Neuron*. 2020. V. 108. № 6. P. 1113–1129. e6.
- Xua Y., Chen P., Wang X. et al.* miR-34a deficiency in APP/PS1 mice promotes cognitive function by increasing synaptic plasticity via AMPA and NMDA receptors // *Neuroscience Letters*. 2018. V. 670. P. 94–104.
- Yang Y., Lagisz M., Foo Y.Z. et al.* Beneficial intergenerational effects of exercise on brain and cognition: a multilevel meta-analysis of mean and variance // *Biological Reviews*. 2021. V. 96. № 4. P. 1504–1527.
- Yau Suk-Yu, Lee Thomas Ho-Yin, Formolo Douglas Affonso et al.* Effects of maternal voluntary wheel running during pregnancy on adult hippocampal neurogenesis, temporal order memory, and depression-like behavior in adult female and male offspring // *Frontiers in Neuroscience*. 2019. V. 13. P. 470.
- Yin M.M., Wang W., Sun J. et al.* Paternal treadmill exercise enhances spatial learning and memory related to hippocampus among male offspring // *Behavioural Brain Research*. 2013. V. 253. P. 297–304.
- Zhong T., Ren F., Huang C.S. et al.* Swimming exercise ameliorates neurocognitive impairment induced by neonatal exposure to isoflurane and enhances hippocampal histone acetylation in mice // *Neuroscience*. 2016. V. 316. P. 378–388.
- Zohar O., Schreiber S., Getslev V. et al.* Closed-head minimal traumatic brain injury produces long-term cognitive deficits in mice // *Neuroscience*. 2003. V. 118. № 4. P. 949–955.

Long-Term and Inherited Behavioral Changes Induced by Intense Locomotion: Epigenetic Mechanisms and Possible Adaptive Implications

M. I. Mezheritskiy^{1,*} and V. E. Dyakonova^{1,**}

¹*Koltsov Institute of Developmental Biology of Russian Academy of Sciences, ul. Vavilova 26, Moscow, 119334 Russia*

**e-mail: labor405@gmail.com*

***e-mail: dyakonova.varvara@gmail.com*

The review is devoted to the analysis of long-term and transmitted to the next generation effects of intense locomotion on the cognitive functions of animals and humans. To date, the anxiolytic and cognitive-enhancing long-term effects of intense locomotion have been demonstrated in humans, rodents, fish, insects, molluscs and nematodes. In rodents, the influence intense locomotion are passed to the offspring of the first generation. These include reduced anxiety, improved spatial learning and memory, and increased levels of brain-derived neurotrophic factor and vascular endothelial growth factor in the hippocampus and frontal cortex. The shift in the balance of histone acetylation in the hippocampus of rodents towards hyperacetylation, and the balance of DNA methylation towards demethylation manifests itself both as a direct effect and as an inherited effect of motor activity by the first generation. Mechanisms linking locomotion with increased plasticity of the brain genome of offspring remain poorly understood. We argue that invertebrate model organisms would be ideal objects for its study. Currently, there is a lack of a theoretical model explaining why physical activity leads to a long-term and transferable to the next generation improvement in some cognitive functions, and why such an influence could form in evolution. The answer to these questions is not only of scientific interest, it is necessary to predict therapeutic, as well as possible side effects of intense physical activity in humans. In this regard, the article pays special attention to the review of ideas related to the evolutionary aspects of the problem. We propose our own hypothesis, according to which the activating effect of intense locomotion on the functioning of the nervous system could have been formed in evolution as a pre-adaptation to a possible entry into a new environment.

Keywords: exercise, physical activity, locomotion, memory, learning, neurogenesis, epigenetics