DOI: 10.48612/cgma/dgeh-k7b4-kntb

# РОЛЬ ФИЗИЧЕСКИХ УПРАЖНЕНИЙ В СНИЖЕНИИ РИСКА ВОЗРАСТНЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

**Т.П. Клюшник[1*], С.А. Вешнева[2], А.В. Стародубова[3], М.А. Самушия[1]**

[1] ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва

[2] ФГБУ «Клинический санаторий «Барвиха» Управления делами Президента РФ, Москва

[3] ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания и биотехнологии», Москва

# THE ROLE OF PHYSICAL EXERCISES IN REDUCING THE RISK OF AGE-RELATED COGNITIVE IMPAIRMENTS

**T.P. Klyushnik[1*], S.A. Veshneva[2], A.V. Starodubova[3], M.A. Samushia[1]**

[1] Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

[2] Barvikha Clinical Sanatorium of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

[3] Federal Research Center for Nutrition and Biotechnology, Moscow, Russia

***E-mail:** klushnik2004@mail.ru

**Аннотация**

Статья посвящена изучению механизмов формирования когнитивных нарушений и влиянию физической активности на снижение риска их развития. Когнитивные функции, такие как память, внимание и скорость обработки информации, критически важны для повседневной жизни, но могут ухудшаться с возрастом и при различных заболеваниях, что повышает риск развития когнитивных расстройств и деменции. Обзор освещает патогенетические механизмы когнитивных нарушений, включая хроническое нейровоспаление, дисбаланс нейротрансмиттеров, накопление амилоидных бляшек, нарушения микроциркуляции и нейронных сетей, а также генетические и эпигенетические факторы. Особое внимание уделяется роли физической активности. Анализируются клинические исследования, подтверждающие положительное влияние физической активности на когнитивные функции пожилых людей, а также на пациентов с болезнью Альцгеймера. Обсуждаются механизмы, посредством которых физические упражнения оказывают свое воздействие, включая снижение нейровоспаления, улучшение кровоснабжения мозга, стимуляцию нейрогенеза, увеличение уровня нейротрофических факторов и влияние на метаболические процессы. Рассматривается роль экзеркинов, выделяемых мышцами, в улучшении когнитивных функций. Авторы приходят к выводу о важности физической активности для поддержания когнитивного здоровья и необходимости дальнейших исследований для разработки оптимальных протоколов физических упражнений для разных групп населения.

**Ключевые слова:** когнитивные функции, старение, деменция, генетические факторы, образ жизни, нейровоспаление, физическая активность.

**Abstract**

This article discusses mechanisms underlying in the development of cognitive impairments, as well as the positive impact of physical activity at the risk of their progression. Cognitive functions, such as memory, attention, and information processing speed, are critically important for everyday life, but they can worsen with age and various diseases which increases the risk of cognitive disorders and dementia. The present review highlights pathogenetic mechanisms of cognitive impairments, including chronic neuroinflammation, neurotransmitter imbalance, accumulation of amyloid plaques, microcirculation and neural network disorders, as well as genetic and epigenetic factors. A special attention is paid to the role of physical activity. The authors analyze clinical researches which confirm a positive effect of physical activity at the cognitive function in elderly, as well as in patients with Alzheimer disease. The authors also analyze mechanisms by which physical exercises can positively impact cognitive functions in reducing neuroinflammation, in improving blood supply to the brain, stimulating neurogenesis, increasing the level of neurotrophic factors, and influencing metabolic processes. The role of exerkins, secreted by the muscles, in improving cognitive functions is discussed as well. Physical activity is important for maintaining cognitive health. Further researches are needed to develop optimal exercise protocols for different population groups.

**Keywords:** cognitive functions, aging, dementia, genetic factors, lifestyle, neuroinflammation, physical activity.

***Ссылка для цитирования: Клюшник Т.П., Вешнева С.А., Стародубова А.В., Самушия М.А. Роль физических упражнений в снижении риска возрастных когнитивных нарушений. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2025; 3: 62–69.***

## Введение

Когнитивные функции, такие как память, внимание, скорость обработки информации и исполнительные функции, играют решающую роль в повседневной жизни и общем качестве жизни. С возрастом, а также при определенных заболеваниях эти функции могут ухудшаться, что приводит к развитию когнитивных расстройств и повышенному риску развития деменции [1, 2].

Снижение когнитивных функций является нормальной частью процесса старения, однако скорость снижения может быть различной и зависит как от генетических факторов, так и от образа жизни [3, 4].

Согласно определению Министерства здравоохранения РФ, когнитивные расстройства – субъективное и/или объективно выявляемое ухудшение когнитивных функций (внимания, памяти, речи, восприятия, праксиса, управляющих функций) по сравнению с исходным индивидуальным и/или средним возрастным и образовательным уровнями вследствие органической патологии головного мозга и нарушения его функций различной этиологии, влияющее на эффективность обучения, профессиональную, социальную и бытовую деятельность. Деменция – нейропсихиатрический синдром, в структуре которого лежит приобретенное длительное (более шести месяцев) клинически значимое когнитивное снижение (в виде тяжелых когнитивных нарушений), обусловливающее социально-бытовую и профессиональную дезадаптацию и утрату привычного функционирования. Выделяют также легкое (мягкое) и умеренное когнитивное снижение, к которому относят клинически значимое снижение когнитивных функций, не достигающее степени деменции [5, 6].

Возрастное снижение когнитивных функций имеет далеко идущие последствия, затрагивающие не только отдельного человека, но также его семью и общество в целом. Снижение когнитивных функций существенно влияет на качество жизни человека [7]. Более того, уход за людьми с когнитивными нарушениями может быть особенно стрессовым для членов семьи и медицинских работников. Кроме того, снижение когнитивных функций является основной причиной социальных, медицинских и личных расходов, связанных с ограничениями функциональной независимости у пожилых людей, проживающих в обществе [8].

В последние годы наблюдается растущий интерес к немедикаментозным вмешательствам, направленным на поддержание и улучшение когнитивного здоровья, среди которых физическая активность, определяемая как движение тела, производимое скелетными мышцами и приводящее к расходу энергии [9], занимает одно из центральных мест.

*Цель исследования* – рассмотрение механизмов формирования когнитивных нарушений и анализ данных научной литературы, посвященной оценке влияния физических упражнений на снижение риска их развития.

## Патогенетические механизмы формирования когнитивных нарушений

Одним из ключевых патогенетических механизмов формирования когнитивных расстройств является хроническое нейровоспаление (воспаление в головном мозге) [10]. Нейровоспаление связано с активацией микроглии – резидентных иммунных клеток, мигрирующих в мозг на ранних этапах эмбрионального развития [11].

Эти клетки, в нормальных условиях выполняющие функции поддержания гомеостаза и защиты нейронов, в ответ на различные стимулы (инфекции, травмы, токсины, аутоиммунные реакции, нейродегенеративные процессы) переходят в активное состояние. Показано, что функциональный статус микроглиальных клеток тесно связан с состоянием периферической иммунной системы, что делает ее важным фактором в патогенезе заболеваний мозга [12, 13].

Активированная микроглия синтезирует большое количество цитотоксических молекул, а также свободных радикалов кислорода и азота, что приводит к развитию оксидативного стресса, способствующего повреждению мембран клеток и митохондрий, ДНК, белков и развитию нейродегенеративных процессов. Следствием этих процессов может являться снижение пластичности нервной системы и стрессоустойчивости, а также митохондриальная дисфункция, метаболический энергетический дисбаланс. Эти процессы, в свою очередь, могут усиливать нейровоспаление и нейродегенеративные процессы и способствовать усилению когнитивных нарушений [14].

Нейротрансмиттерный дисбаланс, связанный с повышенным синтезом провоспалительных цитокинов микроглией (фактора некроза опухоли α (ФНО-α), интерлейкина (ИЛ) 1β, ИЛ-6 ), определяется их влиянием на фермент индоламин 2,3-диоксигеназа, он направляет катаболизм незаменимой аминокислоты триптофана по кинуреновому пути, что приводит к избыточному образованию кинуреновой кислоты (KYNA), являющейся единственным эндогенным антагонистом NMDA-глутаматных рецепторов, играющих ключевую роль в обучении, памяти и нейропластичности. Другие нейротоксические метаболиты кинуренового пути – хинолиновая кислота (QUIN), являющаяся агонистом NMDA-рецепторов, избыток которой может приводить к эксайтотоксичности – чрезмерной стимуляции нейронов и их гибели; а также 3-гидроксикинуренин (3-НК), который может вызывать окислительный стресс и повреждение нейронов. Показано, что нарушение баланса между KYNA и QUIN, а также повышенный уровень 3-НК являются патогенетическими звеньями болезни Альцгеймера (БА) и других нейродегенеративных заболеваний, связанных со снижением когнитивных функций и деменцией [15–17].

С активацией кинуренового пути ассоциировано также снижение синтеза мозгового нейротрофического фактора (BDNF), вовлеченного в процессы нейропластичности [18]. Снижение уровня BDNF в плазме крови связывают с нейродегенерацией, уменьшением объема гиппокампа и когнитивными нарушениями. BDNF активирует множество сигнальных путей, которые являются неотъемлемой частью нейронной функции, и его уровень положительно влияет на память и замедляет снижение когнитивных функций [19].

Изменение баланса нейротрансмиттеров может также приводить к различным когнитивным нарушениям. Например, снижение уровня ацетилхолина связано с нарушениями памяти при БА, а дефицит дофамина – с нарушениями внимания и мотивации при болезни Паркинсона [20].

В патогенезе возрастных когнитивных нарушений также играет важную роль накопление амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубков, характерное для БА. Эти патологические белковые агрегаты нарушают нормальную функцию нейронов, приводят к их гибели и вызывают прогрессирующее ухудшение когнитивных способностей [21].

Другим важным фактором развития когнитивных расстройств является нарушение церебральной микроциркуляции. Возрастные изменения в сосудах головного мозга, такие как атеросклероз и эндотелиальная дисфункция, приводят к снижению кровоснабжения и гипоксии нейронов. Это может способствовать нарушению синаптической передачи, нейрональной дисфункции и, в конечном итоге, появлению когнитивных нарушений [22, 23].

На уровне нейронных сетей когнитивные нарушения могут быть связаны с дисфункцией определенных мозговых областей и их взаимодействия. Например, поражение гиппокампа приводит к нарушениям памяти [24], в то

время как повреждение префронтальной коры влияет на исполнительные функции [25]. Нарушение связности между различными областями мозга, такими как сеть пассивного режима работы мозга (default mode network), также может способствовать когнитивным нарушениям [26].

Замедление нейрогенеза – процесса образования новых нейронов, активно протекающего в определенных областях мозга (преимущественно в гиппокампе) молодых организмов, также играет роль в снижении возраст-ассоциированных когнитивных функций. Считается, что нейрогенез играет важную роль в обучении, формировании памяти и адаптации к новым условиям. Новые нейроны интегрируются в существующие нейронные сети, обеспечивая пластичность и гибкость мозга [27]. Снижение нейрогенеза с возрастом может приводить к ухудшению памяти, снижению способности к обучению и повышенной уязвимости к нейродегенеративным заболеваниям, таким как БА [28, 29].

Генетические факторы также играют важную роль в развитии когнитивных нарушений. Некоторые гены, такие как ген аполипопротеина Е (*APOE*), связаны с повышенным риском развития БА [30]. *APOE* кодирует белок аполипопротеин Е, который участвует в транспорте липидов и холестерина в мозге. Существуют три основных аллеля гена *APOE*: *ε2, ε3 и ε4*. Аллель *ε3* является наиболее распространенным и считается нейтральным в отношении риска развития БА. Аллель *ε2* связан с пониженным риском развития БА, а аллель *ε4* – с повышенным риском. Механизмы, посредством которых аллель *ε4* гена *APOE* увеличивает риск развития БА, до конца не изучены. Предполагается, что АроЕ4 способствует образованию амилоидных бляшек, нарушает клиренс амилоида из мозга, усиливает нейровоспаление и ухудшает синаптическую функцию. В свою очередь, АроЕ2 может оказывать защитное действие, способствуя клиренсу амилоида и поддерживая здоровье нейронов. Влияние аллелей *APOE* на риск развития БА зависит от этнической принадлежности и других генетических и экологических факторов [31, 32].

Эпигенетические механизмы, такие как метилирование ДНК, модификации гистонов и регуляция микроРНК, также играют значимую роль как в развитии мозга, так и в формировании памяти и обучения. Нарушения этих процессов могут приводить к различным когнитивным нарушениям. В частности, метилирование ДНК – процесс добавления метильной группы к цитозину, может изменять структуру хроматина и влиять на транскрипцию генов. Аберрантное метилирование ДНК было обнаружено в мозге пациентов с БА и другими нейродегенеративными заболеваниями [33, 34]. Модификации гистонов, такие как ацетилирование и метилирование, также влияют на доступность ДНК для транскрипции и могут модулировать синаптическую пластичность, важную для обучения и памяти. МикроРНК, небольшие некодирующие РНК, регулируют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне и играют роль в нейрональном развитии и функционировании [35].

## Клинические исследования влияния физической активности на когнитивные функции пожилых людей

Данные научной литературы, включающие рандомизированные контролируемые проспективные исследования, систематические обзоры и метаанализы, свидетельствуют о том, что физическая активность оказывает благоприятное воздействие на когнитивные способности, повседневную активность и психологическое состояние пациентов с легкими и умеренными когнитивными нарушениями и деменцией.

Вместе с тем наблюдаются некоторые расхождения в оценке эффективности физических упражнений и уровня доказательности результатов, что может быть связано с разнообразием в методологии опубликованных исследований – от дизайна и возрастных групп до размера выборки, времени наблюдения, используемых нейрокогнитивных тестов, различных видов физической активности, а также поправок на потенциальное влияние ряда сопутствующих факторов (например, курение, ожирение, действие лекарств, сопутствующие заболевания и др.) [36].

Большинство исследований физической активности пожилых сосредоточены на здоровых людях, живущих в обществе, однако в ряде работ приводятся данные о пользе физической активности даже для пожилых людей с ограниченными возможностями и/или значительными когнитивными нарушениями [37]. Программы физической активности для пожилых людей включают в себя широкий спектр упражнений, в том числе аэробные (например, ходьба), силовые тренировки, йогу и тайцзи, и показано, что каждая из этих форм активности положительно влияет на различные аспекты когнитивного функционирования [38, 39].

Опубликованы данные лонгитюдных исследований, что физическая активность может предотвращать снижение когнитивных функций и деменцию и что люди с более высоким уровнем физической активности подвержены меньшему риску деменции по сравнению с теми, у кого уровень физической активности ниже [40].

В обзорном исследовании, совмещающем систематические обзоры, метаанализы и объединенные анализы, подготовленном для Консультативного комитета по физической активности Министерства здравоохранения и социальных служб США в 2018 г., авторы приходят к выводу, что физическая активность улучшает когнитивные функции как в раннем, так и позднем периодах жизни, а также в группах населения с когнитивными нарушениями. При этом эффективность воздействия физической активности на когнитивные функции зависит от возраста, а также сопутствующих заболеваний, влияющих на когнитивные способности [41].

Результаты опубликованных метаанализов, посвященных влиянию физической активности на когнитивное функционирование, выявили четкую связь между более высоким уровнем физической активности и снижением риска ухудшения когнитивных способностей [42, 43].

В ряде исследований анализируются вопросы дозировки физической активности (объем, продолжительность, частота и интенсивность), необходимой для улучшения когнитивных функций. В метаанализе S. Colcombe и соавт. сообщалось, что более эффективными оказались занятия физической активностью длительностью 46–60 минут (по сравнению с занятиями продолжительностью 15–30 минут и 31–45 минут) на протяжении не менее шести месяцев [44]. Более поздний метаанализ подтвердил эти данные на группе пациентов старше 50 лет [45].

Результаты недавно опубликованного рандомизированного контролируемого исследования по влиянию физической активности, направленной на увеличение количества шагов у пожилых людей с низким уровнем физической активности, показали, что в группе пожилых людей, которые смогли увеличить свою физическую активность на 35% и более, значительно улучшились скорость ходьбы,

вербальная память, исполнительные функции и общие когнитивные способности по сравнению с теми, кто не достиг увеличения физической активности более чем на 35% [46].

В целом исследования, опубликованные в настоящее время, не позволяют сделать однозначные выводы о частоте, продолжительности или интенсивности физической активности, необходимой для улучшения когнитивных функций в различных возрастных группах, в связи со значительной неоднородностью как видов физической нагрузки, так и параметров их дозировки в разных исследованиях.

Показано также, что физическая активность, направленная на снижение факторов сердечно-сосудистого риска и профилактику инсульта, оказалась эффективной также и в предотвращении дальнейшего снижения когнитивных способностей у лиц с мягким когнитивным снижением [47].

Например, в рандомизированном контролируемом исследовании 170 пожилых участников с умеренными когнитивными проблемами (но без деменции) были разделены на две группы: пациенты одной получали стандартный уход, а другой – 24-недельную программу домашних тренировок. У тех, кто занимался физической активностью, было зафиксировано заметное улучшение общих когнитивных способностей (d = 0.36) и исполнительных функций (d = 0.32), однако память улучшилась незначительно (d = 0.19) по сравнению с группой, получавшей обычный уход [48].

Исследования свидетельствует, что регулярные физические упражнения могут оказывать положительное влияние на когнитивные функции пациентов с БА, замедляя прогрессирование заболевания и улучшая качество их жизни [49].

Вместе с тем в различных исследованиях выявляется различная эффективность физических упражнений для пациентов с БА. Систематический обзор, охватывающий 13 исследований с участием в общей сложности 869 пациентов с БА, выявил значительный эффект в восьми исследованиях, в то время как в пяти исследованиях не было выявлено заметных изменений [50]. Другое комплексное исследование с участием 1145 пациентов с умеренными когнитивными нарушениями и БА выявило благоприятные результаты, связанные с аэробными упражнениями [51].

В недавнем исследовании с участием 14 209 пациентов с умеренными когнитивными нарушениями и деменцией было выявлено положительное влияние физических упражнений на общее когнитивное функционирование, но в тестах на внимание, исполнительные функции и память различий отмечено не было [52].

Различия в результатах оценки влияния физических упражнений на когнитивные функции пациентов с БА могут быть связаны с разнообразием протоколов, применяемых на разных стадиях заболевания, а также с неоднородностью используемых методов оценки и шкал. Применяемые программы тренировок для пациентов с умеренными когнитивными нарушениями и БА отличаются значительной вариативностью, а также часто сочетаются с другими терапевтическими вмешательствами [53–55]. Не существует четких и конкретных рекомендаций по дозировке упражнений для пациентов с умеренными когнитивными нарушениями и БА. Преобладающая рекомендация по продолжительности тренировок – от 30 до 60 минут, от одного до семи раз в неделю в течение трех – шести месяцев; по интенсивности тренировок – умеренные мультимодальные нагрузки, включающее аэробные упражнения и силовые тренировки, а также упражнения на гибкость и координацию [56]. Вместе с тем отмечается, что независимо от выбранного метода подтверждается эффективность физических упражнений как ценного дополнительного метода лечения пациентов с БА и умеренными когнитивными нарушениями, который дает целый спектр положительных результатов [57].

Многочисленные исследования, проведенные на мышиных моделях БА, также подчеркивают положительное влияние физических упражнений и физической активности на задачи, связанные с памятью, а также позволяют оценивать морфологические, молекулярные и физиологические аспекты влияния физических упражнений.

Таким образом, клинические исследования и метаанализы подтверждают положительное влияние физической активности на когнитивные функции пожилых людей и людей с когнитивными нарушениями и деменцией. Физические упражнения способствуют замедлению снижения когнитивных функций, связанных со старением, а также снижению риска развития деменции и БА. В этих исследованиях было показано, что физическая активность улучшает память, внимание, скорость обработки информации и исполнительные функции, такие как планирование, принятие решений и переключение внимания. Вместе с тем остаются вопросы относительно оптимальных режимов физической активности для улучшения когнитивных функций. Необходимы дополнительные исследования для определения наиболее эффективных типов упражнений, их интенсивности, продолжительности и частоты, а также для выявления факторов, которые могут модулировать эффект физической активности, таких как возраст, пол, генетическая предрасположенность и сопутствующие заболевания. Также важно учитывать индивидуальные предпочтения и возможности при разработке программ физической активности для поддержания когнитивного здоровья.

## Механизмы влияния физических упражнений на снижение риска развития возрастных когнитивных нарушений и деменции

В настоящее время механизмы, лежащие в основе улучшения когнитивных функций под воздействием физических упражнений, недостаточно изучены. Положительное влияние физической активности на когнитивные функции связывают с несколькими механизмами, основными из которых являются снижение уровня нейровоспаления/воспаления и окислительного стресса, улучшение кровоснабжения мозга, стимуляция нейрогенеза, увеличение уровня нейротрофических факторов, улучшение метаболических процессов, а также улучшение сна и настроения, положительное влияние на факторы риска.

Для получения данных об изменении клеточных и молекулярных параметров при физической активности исследователи используют молекулярные маркеры воспалительных, оксидативных, метаболических и энергетических процессов, а в экспериментальных моделях на животных также анализируются нейрохимические профили головного мозга.

В исследованиях на пациентах с БА для оценки влияния физических упражнений используются также специализированные инструменты, такие как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с радиоактивными индикаторами и магнитно-резонансная томография, для эффективного выявления отложений бета-амилоида.

На экспериментальных моделях показано, что физические упражнения запускают каскад клеточных и молекулярных

преобразований в мозге. Эти каскады стимулируют нейрогенез и активируют нейротрофические факторы, способствующие долговременной потенциации, играющей ключевую роль в обучении, памяти и нейронной пластичности. Кроме того, физические упражнения способствуют снижению уровня пептидов Аβ, минимизируют образование нейрофибриллярных клубков, подавляют воспалительные процессы и снижают окислительный стресс [58, 59].

На пациентах с БА с помощью ПЭТ с радиоактивным изотопом 11C-PIB показано, что физическая активность может усилить выведение $Aβ_{1–42}$ или уменьшить его отложение [60].

Клинические исследования по влиянию физической активности пожилых людей со здоровыми или нарушенными когнитивными функциями показали изменение уровня $Aβ_{1–42}$ в плазме и спинномозговой жидкости. Наблюдалось увеличение объема гиппокампа, ассоциированное с улучшением когнитивных и исполнительных функций [61, 62]. На мышиных моделях БА показано, что физические упражнения снижают уровень провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1β, ИЛ-6 и ФНО-α, способствуя созданию менее воспалительной среды [63]. На трансгенной мышиной модели AD APP/PS1 показано, что физическая активность улучшает дыхательную функцию митохондрий вследствие повышения активности комплекса дыхательной цепи и снижения способности продуцировать активные формы кислорода [64].

Физические упражнения способствуют усвоению глюкозы, облегчая такие важнейшие процессы, как эффективная доставка глюкозы, транспорт через мышечные мембраны и повышенный внутриклеточный поток через метаболические пути, участвующие в гликолизе и окислении глюкозы [65]. Множество исследований подтверждают способность физических упражнений улучшать кардиометаболическое здоровье, чувствительность к инсулину и липолиз [66]. Физические упражнения стимулируют кровообращение, обеспечивая мозг кислородом и питательными веществами, необходимыми для его нормальной работы. Аэробные упражнения и физическая активность также замедляют атрофию мозга, которая коррелирует с объемом серого вещества и диффузионно-тензорной визуализацией белого вещества, а также с тяжестью когнитивных нарушений [67, 68]. Подобные структурные изменения были продемонстрированы на мышиных моделях БА, где как обогащенная среда, так и физические упражнения вызывали явные структурные изменения в таких областях, как мозжечок, кора головного мозга и гиппокамп, по сравнению с группами, ведущими малоподвижный образ жизни [69].

Отложения β-амилоидного пептида происходят не только в паренхиме головного мозга. Он также накапливается в кровеносных сосудах головного мозга, что приводит к амилоидной ангиопатии головного мозга (ААГМ), которая повреждает церебральные сосуды и вызывает нейротоксичность, приводящую к когнитивным нарушениям. Гистопатологические изменения, наблюдаемые при ААГМ, тесно связаны с дисфункцией нейрососудистого комплекса и гематоэнцефалического барьера. Данные, полученные на модели сосудистого амилоидоза, свидетельствуют о том, что физические упражнения в течение трех месяцев (бег в колесе) нормализуют кровообращение в гиппокампе и уменьшают количество бляшек, нормализуют регуляцию гематоэнцефалического барьера [70]. Хотя исследования влияния физических упражнений на эти изменения в мозге у людей остаются ограниченными, показано, что такие связанные с физической активностью процессы, как повышенный приток крови к головному мозгу, снижение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и усиление ангиогенных факторов, связаны с улучшением памяти [71, 72].

В последние годы исследования влияния физических упражнений на когнитивные способности сосредоточились на взаимодействии между биоактивными веществами, вырабатываемыми во время физических упражнений (так называемыми экзеркинами), и мозгом. Экзеркины обеспечивают взаимодействие между различными системами, органами и тканями, включая регуляцию метаболизма и воспалительных реакций, оказывают защитное воздействие на центральную нервную систему и улучшают когнитивные функции [73, 74].

Динамика этих многочисленных сложных коммуникационных путей пока не изучена. Национальный институт здравоохранения США (NIH) создал в 2020 г. комплексный проект, целью которого является определение молекулярных факторов, участвующих в реакции как на острые, так и на хронические физические нагрузки. В рамках проекта показано, что «физические нагрузки обеспечивают мощный физиологический стимул, который вызывает взаимодействие между различными тканями, что при регулярном повторении улучшает физиологические показатели, приносит пользу многим системам органов и снижает риск преждевременной смерти» [75].

Скелетные мышцы являются одной из наиболее распространенных тканей в организме человека, составляя примерно 40% от общей массы тела. Помимо регуляции различных гомеостатических процессов, недавние исследования показывают, что экзеркины, вырабатываемые мышцами, играют важную роль в изменении когнитивных функций в ответ на физические нагрузки. Сигнальные молекулы, вырабатываемые мышцами, могут воздействовать на центральную нервную систему, вызывая реакцию нейронов и глиальных клеток. В 2003 г. был открыт первый экзеркин, вырабатываемый мышцами, – цитокин ИЛ-6, который назвали «миокином» [76]. С тех пор были обнаружены другие молекулы, вырабатываемые мышцами, что позволило идентифицировать скелетные мышцы как эндокринный орган и расширить понятие «миокин» до «всех цитокинов и других пептидов, экспрессируемых и высвобождаемых мышечными волокнами, которые оказывают паракринное, аутокринное или эндокринное воздействие». На сегодняшний день в ходе исследований было выявлено более 600 миокинов, но их специфическая биологическая активность по большей части не описана и плохо изучена. Известно, что некоторые миокины проникают через гематоэнцефалический барьер и передают сигналы непосредственно клеткам мозга, в то время как другие активируют специфические сигнальные каскады за пределами мозга, оказывая косвенное воздействие на него [77].

Среди миокинов, которые чаще всего связывают с когнитивными функциями, – нейротрофический фактор головного мозга (BDNF), белок 5, содержащий домен фибронектина III (FNDC5)/иризин, катепсин B (CTSB), инсулиноподобный фактор роста 1, ИЛ-6 и L-лактат [78].

## Заключение

Приведенные данные научной литературы свидетельствуют, что физические упражнения играют важнейшую роль в снижении риска развития возрастных когнитивных

нарушений и деменции. Достигнут значительный прогресс в понимании того, как физические упражнения влияют на общие механизмы нейропластичности (нейротрофическую передачу сигналов, нейрогенез, воспаление, реакцию на стресс и механизмы антиоксидантной защиты) в мозге, а также определены новые направления исследований, связанные с изучением взаимодействия между различными тканями и органами, определяющими влияние физических упражнений на когнитивное функционирование.

В целом, приведенные данные подчеркивают важность изменения образа жизни и повышения уровня физической активности для защиты когнитивных функций и здоровья мозга на разных этапах старения и развития заболеваний. Вместе с тем необходимы дальнейшие исследования на отдельных подгруппах, сформированных в зависимости от генетической предрасположенности, возраста, пола, а также тяжести и длительности когнитивных нарушений, что может способствовать разработке оптимальных протоколов (режим, интенсивность и продолжительность физической активности) для биологически различных подгрупп. Интерес представляют также исследования по изучению влияния физических упражнений во взаимодействии с другими модифицируемыми факторами образа жизни (например, факторами питания, когнитивным тренингом и социальной активностью) на риск снижения когнитивных функций и развития деменции.

## Литература


1. Kanaya A.M. et al. Total and regional adiposity and cognitive change in older adults: The Health, Aging and Body Composition (ABC) study // Archives of Neurology. – 2009. – V. 66. – No 3. – P. 329–335. DOI: 10.1001/archneurol.2008.570.
2. Hassing L.B. et al. Overweight in midlife is related to lower cognitive function 30 years later: a prospective study with longitudinal assessments // Dementia and Geriatric Cognitive Disorders. – 2010. – V. 29. – P. 543–552. DOI: 10.1159/000314874.
3. Wu Z. et al. Distinct cognitive trajectories in late life and associated predictors and outcomes: a systematic review // Journal of Alzheimer's Disease Reports. – 2020. – V. 4. – P. 459–478. DOI: 10.3233/ADR-200232.
4. Dominguez L.J. et al. Nutrition, physical activity, and other lifestyle factors in the prevention of cognitive decline and dementia // Nutrients. – 2021. – V. 13. – No 11. – 4080. DOI: 10.3390/nu13114080.
5. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ «Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста». – 2020. [Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation "Cognitive disorders in elderly and senile individuals". – 2020. In Russian].
6. Яхно Н.Н. и др. Предумеренные (субъективные и легкие) когнитивные расстройства // Неврологический журнал. – 2017. – Т. 22. – № 4. – С. 198–204. [Yakhno N.N. et al. Mild (subjective and mild) cognitive impairment // Neurological Journal. – 2017. – V. 22. – No 4. – P. 198–204. In Russian]. DOI: 10.18821/1560-9545-2017-22-4-198-204.
7. Barrios H. et al. Quality of life in patients with mild cognitive impairment // Aging & Mental Health. – 2013. – V. 17. – P. 287–292. DOI: 10.1080/13607863.2012.747083.
8. Falck R.S. et al. International depiction of the cost of functional independence limitations among older adults living in the community: a systematic review and cost-of-impairment study // BMC Geriatrics. – 2022. – V. 22. – 815. DOI: 10.1186/s12877-022-03466-w.
9. Caspersen C.J. et al. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research // Public Health Reports. – 1985.
10. Li J. et al. Editorial: Neuroinflammation and cognitive impairment // Frontiers in Aging Neuroscience. – 2024. – V. 16. –1453772. DOI: 10.3389/fnagi.2024.1453772.
11. Ajami B. et al. Single-cell mass cytometry reveals distinct populations of brain myeloid cells in mouse neuroinflammation and neurodegeneration models // Nature Neuroscience. – 2018. – V. 21. – P. 541–551. DOI: 10.1038/s41593-018-0100-x.
12. Hoogland I.C. et al. Systemic inflammation and microglial activation: systematic review of animal experiments // Journal of Neuroinflammation. – 2015. – V. 12. – P. 114.. DOI: 10.1186/s12974-015-0332-6.
13. Gao C. et al. Microglia in neurodegenerative diseases: mechanism and potential therapeutic targets // Signal Transduction and Targeted Therapy. – 2023. – V. 8. – P. 359.. DOI: 10.1038/s41392-023-01588-0.
14. Sadeghdoust M. et al. Fueling neurodegeneration: metabolic insights into microglia functions // Journal of Neuroinflammation. – 2024. – V. 21. – P. 300. DOI: 10.1186/s12974-024-03296-0.
15. Davis I. et al. What is the tryptophan kynurenine pathway and why is it important to neurotherapy? // Expert Review of Neurotherapeutics. – 2015. – V. 15. – No 7. – P. 719–721. DOI: 10.1586/14737175.2015.1049999.
16. Colabroy K.L. et al. Tryptophan catabolism: identification and characterization // J. Bacteriol. – 2005. – V. 187. – No 22. – P. 7866–7869.
17. Ramos-Chávez L.A. et al. Relevance of alternative routes of kynurenic acid production in the brain // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – 2018. –5272741. DOI: 10.1155/2018/5272741.
18. Hengerer B. et al. Novel blood-based biomarkers of cognition, stress, and physical or cognitive training in older adults at risk of dementia: preliminary evidence for a role of BDNF, Irisin, and the kynurenine pathway // Journal of Alzheimer's Disease. – 2017. – V. 59. – No 3. – P. 1097–1111. DOI: 10.3233/JAD-170447.
19. Campos C. et al. Exercise-induced neuroprotective effects on neurodegenerative diseases: the key role of trophic factors // Expert Review of Neurotherapeutics. – 2016. – V. 16. – P. 723–734. DOI: 10.1080/14737175.2016.1179582.
20. MohanKumar S.M.J., Murugan A., Palaniyappan A., MohanKumar P.S. Role of cytokines and reactive oxygen species in brain aging // Mechanisms of Ageing and Development. – 2023. – V. 214. –111855. DOI: 10.1016/j.mad.2023.111855.
21. Mohamed A.R. et al. Alzheimer's disease: a molecular view of beta-amyloid induced morbific events // Biomedicines. – 2021. – V. 9. –1126. DOI: 10.3390/biomedicines9091126.
22. Iadecola C. et al. Neurovascular and cognitive dysfunction in hypertension // Circulation Research. – 2019. – V. 124. – No 7. – P. 1025–1044. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313260.

23. Monteiro A. et al. Cerebral blood flow regulation and cognitive performance in hypertension // Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. – 2024. – V. 44. – No 11. – P. 1277–1287. DOI: 10.1177/0271678X241254680.
24. Sun Y. et al. Hippocampal iron overload and spatial reference memory impairment: insights from a rat model // Neuroscience Letters. – 2024. – V. 843. –138014. DOI: 10.1016/j.neulet.2024.138014.
25. Ouerchefani R. et al. Role of the prefrontal cortex and executive functions in basic emotions recognition: evidence from patients with focal damage to the prefrontal cortex // Cognitive Neuroscience. – 2023. – V. 14. – No 3. – P. 75–95. DOI: 10.1080/17588928.2023.2211345.
26. Bartoli E. et al. Default mode network electrophysiological dynamics and causal role in creative thinking // Brain. – 2024. – V. 147. – No 10. – P. 3409–3425. DOI: 10.1093/brain/awae199.
27. Anacker C. et al. Adult hippocampal neurogenesis and cognitive flexibility – linking memory and mood // Nature Reviews Neuroscience. – 2017. – V. 18. – No 6. – P. 335–346. DOI: 10.1038/nrn.2017.45.
28. Kim T.A. et al. Adult hippocampal neurogenesis and its impairment in Alzheimer's disease // Zoological Research. – 2022. – V. 43. – No 3. – P. 481–496. DOI: 10.24272/j.issn.2095-8137.2021.479.
29. Geigenmüller J.N. et al. The relationship between adult hippocampal neurogenesis and cognitive impairment in Alzheimer's disease // Alzheimer's & Dementia. – 2024. – V. 20. – No 10. – P. 7369–7383. DOI: 10.1002/alz.14179.
30. Raulin A.C. et al. ApoE in Alzheimer's disease: pathophysiology and therapeutic strategies // Molecular Neurodegeneration. – 2022. – V. 17. – No 1. – P. 72. DOI: 10.1186/s13024-022-00574-4.
31. Liampas I. et al. Apolipoprotein E gene in α-synucleinopathies: a narrative review // International Journal of Molecular Sciences. – 2024. – V. 25. – No 3. –1795. DOI: 10.3390/ijms25031795.
32. Jackson R.J. et al. Multifaceted roles of APOE in Alzheimer disease // Nature Reviews Neurology. – 2024. – V. 20. – No 8. – P. 457–474. DOI: 10.1038/s41582-024-00988-2.
33. Ghosh P. et al. Neurodegeneration and epigenetics: a review // Neurologia (English Edition). – 2023. – V. 38. – No 6. – P. e62–e68. DOI: 10.1016/j.nrleng.2023.05.001.
34. De Plano L.M. et al. Epigenetic changes in Alzheimer's disease: DNA methylation and histone modification // Cells. – 2024. – V. 13. – No 8. – P. 719. DOI: 10.3390/cells13080719.
35. Behl T. et al. Epigenetic biomarkers in Alzheimer's disease: diagnostic and prognostic relevance // Ageing Research Reviews. – 2024. – V. 102. –102556. DOI: 10.1016/j.arr.2024.102556.
36. Demurtas J. et al. Physical activity and exercise in mild cognitive impairment and dementia: an umbrella review of intervention and observational studies // Journal of the American Medical Directors Association. – 2020. – V. 21. – No 10. – P. 1415–1422.e6. DOI: 10.1016/j.jamda.2020.08.031.
37. De Labra C. et al. Effects of physical exercise interventions in frail older adults: a systematic review of randomized controlled trials // BMC Geriatrics. – 2015. – V. 15. – No 1. – P. 154. DOI: 10.1186/s12877-015-0155-4.
38. Rogers C.E. et al. A review of clinical trials of tai chi and qigong in older adults // Western Journal of Nursing Research. – 2009. – V. 31. – No 2. – P. 245–279. DOI: 10.1177/0193945908327529.
39. Chang Y.-K. et al. Effect of resistance-exercise training on cognitive function in healthy older adults: a review // Journal of Aging and Physical Activity. – 2012. – V. 20. – No 4. – P. 497–517. DOI: 10.1123/japa.20.4.497.
40. Blondell S.J. et al. Does physical activity prevent cognitive decline and dementia?: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies // BMC Public Health. – 2014. – V. 14. – No 1. – 510. DOI: 10.1186/1471-2458-14-510.
41. Erickson K.I. et al. Physical activity guidelines advisory committee. Physical activity, cognition, and brain outcomes: a review of the 2018 physical activity guidelines // Medicine & Science in Sports & Exercise. – 2019. – V. 51. – No 6. – P. 1242–1251. DOI: 10.1249/MSS.0000000000001936.

Song D. et al. The effectiveness of physical exercise on cognitive and psychological outcomes in individuals with mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis // International Journal of Nursing Studies. – 2018. – V. 79. – 155–164. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2018.01.002.

42. Guure C.B. et al. Impact of physical activity on cognitive decline, dementia, and its subtypes: meta-analysis of prospective studies // BioMed Research International. – 2017. –9016924. DOI: 10.1155/2017/9016924.
43. Colcombe S. et al. Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study // Psychological Science. – 2003. – V. 14. – No 2. – P. 125–130.
44. Northey J.M. et al. Exercise interventions for cognitive function in adults older than 50: a systematic review with meta-analysis // British Journal of Sports Medicine. – 2018. – V. 52. – No 3. – P. 154–160. DOI: 10.1136/bjsports-2016-096587.
45. Galle S.A. et al. The effects of a moderate physical activity intervention on physical fitness and cognition in healthy elderly with low levels of physical activity: a randomized controlled trial // Alzheimer's Research & Therapy. – 2023. – V. 15. – No 1. – P. 12. DOI: 10.1186/s13195-022-01123-3.
46. Langa K.M. et al. The diagnosis and management of mild cognitive impairment: a clinical review // JAMA – Journal of the American Medical Association. – 2014. – V. 312. – No 23. – P. 2551–2561. DOI: 10.1001/jama.2014.13806.
47. Blumenthal J.A. et al. Lifestyle and neurocognition in older adults with cognitive impairments: a randomized trial // Neurology. – 2019. – V. 92. – No 3. – P. e212–e223. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006784.
48. Andrade-Guerrero J. et al. Advancing Alzheimer's therapeutics: exploring the impact of physical exercise in animal models and patients // Cells. – 2023. – V. 12. – No 21. –2531. DOI: 10.3390/cells12212531.
49. Du Z. et al. Physical activity can improve cognition in patients with Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Clinical Interventions in Aging. – 2018. – V. 13. – P. 1593–1603. DOI: 10.2147/CIA.S169565.

50. Panza G.A. et al. Can exercise improve cognitive symptoms of Alzheimer's disease? // Journal of the American Geriatrics Society. – 2018. – V. 66. – P. 487–495. DOI: 10.1111/jgs.15241.
51. Demurtas J. et al. Physical activity and exercise in mild cognitive impairment and dementia: an umbrella review of intervention and observational studies // Journal of the American Medical Directors Association. – 2020. – V. 21. – P. 1415–1422.e1416. DOI: 10.1016/j.jamda.2020.08.031.
52. De la Rosa A. et al. Physical exercise in the prevention and treatment of Alzheimer's disease // Journal of Sport and Health Science. – 2020. – V. 9. – P. 394–404. DOI: 10.1016/j.jshs.2020.01.004.
53. Villemagne V.L. et al. Effect of a 24-month physical activity program on brain changes in older adults at risk of Alzheimer's disease: the AIBL active trial // Neurobiology of Aging. – 2020. – V. 89. – P. 132–141. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2019.02.030.
54. Aguera Sanchez M.A. et al. Effect of physical exercise on Alzheimer's disease: a systematic review // Atención Primaria. – 2020. – V. 52. – P. 307–318. DOI: 10.1016/j.aprim.2018.09.010.
55. Nascimento C.M.C. et al. Efectos del ejercicio físico y pautas básicas para su prescripción en la enfermedad de Alzheimer // Revista Andaluza de Medicina del Deporte. – 2016. – V. 9. – P. 32–40. DOI: 10.1016/j.ramd.2015.02.003.
56. Li B. et al. An integrative review of exercise interventions among community-dwelling adults with Alzheimer's disease // International Journal of Older People Nursing. – 2020. – V. 15. – e12287. DOI: 10.1111/opn.12287.
57. Ohia-Nwoko O. et al. Long-term treadmill exercise attenuates tau pathology in P301S tau transgenic mice // Molecular Neurodegeneration. – 2014. – V. 9. – P. 54. DOI: 10.1186/1750-1326-9-54.
58. Leem Y.H. et al. Repression of tau hyperphosphorylation by chronic endurance exercise in aged transgenic mouse model of tauopathies // Journal of Neuroscience Research. – 2009. – V. 87. – P. 2561–2570. DOI: 10.1002/jnr.22075.
59. Stojanovic M. et al. Physical exercise and longitudinal trajectories in Alzheimer disease biomarkers and cognitive functioning // Alzheimer Disease and Associated Disorders. – 2020. – V. 34. – P. 212–219. DOI: 10.1097/WAD.0000000000000385.
60. Yokoyama H. et al. The effect of cognitive-motor dual-task training on cognitive function and plasma amyloid β peptide 42/40 ratio in healthy elderly persons: a randomized controlled trial // BMC Geriatrics. – 2015. – V. 15. – No 1. – P. 60. DOI: 10.1186/s12877-015-0058-4.
61. Longobardi A. et al. Cerebrospinal fluid EV concentration and size are altered in Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies // Cells. – 2022. – V. 11. – No 3. – P. 462. DOI: 10.3390/cells11030462.
62. Wang M. et al. Exercise suppresses neuroinflammation for alleviating Alzheimer's disease // Journal of Neuroinflammation. – 2023. – V. 20. – P. 76. DOI: 10.1186/s12974-023-02753-6.
63. Bo H. et al. Exercise-induced neuroprotection of hippocampus in APP/PS1 transgenic mice via upregulation of mitochondrial 8-oxoguanine DNA glycosylase // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – 2014. – 834502. DOI: 10.1155/2014/834502.
64. Sylow L. et al. Exercise-stimulated glucose uptake – regulation and implications for glycaemic control // Nature Reviews Endocrinology. – 2017. – V. 13. – P. 133–148. DOI: 10.1038/nrendo.2016.162.
65. H.J. et al. The effects of physical exercise therapy on weight control: its regulation of adipocyte physiology and metabolic capacity // Journal of Exercise Rehabilitation. – 2023. – V. 19. – P. 141–148. DOI: 10.12965/jer.2346232.116.
66. Erickson K.I. et al. Physical activity, fitness, and gray matter volume // Neurobiology of Aging. – 2014. – V. 35. – Suppl. 2. – P. S20–S28. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.034.
67. Thomas A.G. et al. The effects of aerobic activity on brain structure // Frontiers in Psychology. – 2012. – V. 3. – P. 86. DOI: 10.3389/fpsyg.2012.00086.
68. Frederiksen K.S. et al. Effects of physical exercise on Alzheimer's disease biomarkers: a systematic review of intervention studies // Journal of Alzheimer's Disease. – 2018. – V. 61. – P. 359–372. DOI: 10.3233/JAD-170567.
69. Maliszewska-Cyna E. et al. P1-015: Evaluation of effects of physical exercise on vascular and cerebral pathology, plasticity and function in a mouse model of Alzheimer's disease // Alzheimer's & Dementia. – 2016. – V. 12. – P. 404–405. DOI: 10.1016/j.jalz.2016.06.762.
70. Pedrinolla A. et al. Exercise training improves vascular function in patients with Alzheimer's disease // European Journal of Applied Physiology. – 2020. – V. 120. – P. 2233–2245. DOI: 10.1007/s00421-020-04447-w.
71. Thomas B.P. et al. Brain perfusion change in patients with mild cognitive impairment after 12 months of aerobic exercise training // Journal of Alzheimer's Disease. – 2020. – V. 75. – P. 617–631. DOI: 10.3233/JAD-190977.
72. Liang Y.Y. et al. All roads lead to Rome – a review of the potential mechanisms by which exerkines exhibit neuroprotective effects in Alzheimer's disease // Neural Regeneration Research. – 2022. – V. 17. – P. 1210–1227. DOI: 10.4103/1673-5374.325012.
73. Vints W. et al. Myokines as mediators of exercise-induced cognitive changes in older adults: protocol for a comprehensive living systematic review and meta-analysis // Frontiers in Aging Neuroscience. – 2023. – V. 15. –1213057. DOI: 10.3389/fnagi.2023.1213057.
74. Sanford J.A. et al. Molecular transducers of physical activity consortium (MoTrPAC): mapping the dynamic responses to exercise // Cell. – 2020. – V. 181. – P. 1464–1474. DOI: 10.1016/j.cell.2020.06.004.
75. Pedersen B.K. et al. Searching for the exercise factor: is IL-6 a candidate? // Journal of Muscle Research and Cell Motility. – 2003. – V. 24. – P. 113–119. DOI: 10.1023/A:1026070911202.
76. Chen W. et al. Myokines mediate the cross talk between skeletal muscle and other organs // Journal of Cellular Physiology. – 2021. – V. 236. – P. 2393–2412. DOI: 10.1002/jcp.30033.
77. Scisciola L. et al. Sarcopenia and cognitive function: role of myokines in muscle–brain cross-talk // Life. – 2021. – V. 11. – P. 173. DOI: 10.3390/life11020173.