

© Пальцын А.А., 2016
УДК 616-092

Пальцын А.А.

Физические нагрузки и возрастные когнитивные изменения

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8
Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования
«Российская медицинская академия последилового образования», 123995, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

Возрастная деградация когнитивных способностей ухудшает качество жизни как самих стариков, так и их родственников, и становится существенной проблемой для общества. Тенденция демографических изменений в мире свидетельствует о предстоящем обострении этой проблемы. На такой вызов общественного развития медицина должна и может ответить улучшением профилактики и лечения старческой деменции. В качестве подтверждения возможностей современной науки в обзоре представлены медицинские наблюдения и результаты экспериментальных исследований, свидетельствующие, что физические нагрузки тормозят развитие многих проявлений старческой деградации мозга. Снижаются: оксидативный стресс, проницаемость гематоэнцефалического барьера, активация миелоидных клеток, активация комплемента; повышаются: нейрогенез в зубчатой извилине гиппокампа, экспрессия нейротрофических факторов, синаптогенез, нейральная пластичность, пролиферация эндотелиальных клеток и ангиогенез, количество перicytes. Естественность нагрузок как профилактического и лечебного фактора подсказывает, что у него при разумном применении не может быть побочного действия.

Ключевые слова: физические упражнения; мозг; возраст; когнитивная недостаточность; сенильная деменция.

Для корреспонденции: Пальцын Александр Александрович, доктор биол. наук, проф., лауреат Государственной премии СССР, гл. науч. сотр. ФГБНУ НИИОПП, проф. каф. общей патологии и патофизиологии РМАПО, e-mail: lrrp@mail.ru

Для цитирования: Пальцын А.А. Физические нагрузки и возрастные когнитивные изменения. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2016; (2): 87–93.

Поступила 28.01.16

Paltsyn A.A.

Exercise and age-related cognitive decline

Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, 125315, Russia
Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, 125315, Russia

Cognitive abilities degradation induced by aging impairs the quality of life of the victims themselves, their families and becomes an essential difficulty for the society. The tendency of demographic changes in the world testifies to the forthcoming escalation of this problem. On such call of social development the medicine should and can respond by improving the prevention and treatment of senile dementia. As confirmation of opportunities of modern science medical observations and experimental results are presented in the review. They indicate that the exercise slow down the development of many manifestations of senile brain degradation. Are reduced: oxidative stress, the permeability of the blood-brain barrier, the activation of myeloid cells, activation of complement; are raised: neurogenesis in the dentate gyrus of the hippocampus, expression of neurotrophic factors, synaptogenesis, neural plasticity, proliferation of endothelial cells and angiogenesis, pericytes content. Naturalness of exercise as a prophylactic and therapeutic factor suggests that it at reasonable application can have no adverse effect.

Keywords: exercises; brain; age; cognitive decline; senile dementia

For citation: Paltsyn A.A. Exercise and age-related cognitive decline. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal).* 2016; 60 (2): 87–93. (in Russ).

For correspondence: Paltsyn A.A., e-mail: lrrp@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 28.01.16

Замедление физическими нагрузками когнитивной деградации и развития деменции — факт, известный сегодня далеко за пределами медицинской специальности. В связи с быстрым ростом доли пожилых и старых людей в населении планеты целенаправленное внедрение физических нагрузок в образ жизни становится всё более актуальной социальной, медицинской и экономической проблемой. Обзор посвящен медицинской стороне вопроса и, главным образом, механизмам полезного действия физических нагрузок.

Рассмотрим, что известно сейчас об изменениях мозга, возникающих при старении и приводящих к снижению когнитивной функции. По мере старения мозг атрофируется: уменьшается объем серого и белого вещества, увеличивается объем цереброспинальной жидкости [1]. По томографическим данным, ежегодное уменьшение объема мозга у взрослых людей составляет 0,2—0,5% [2]. На микроскопическом уровне эти данные расшифровываются как, прежде всего, снижение массы нейропиля и незначительное, не во всех зонах мозга выявляемое сокращение числа нейронов [3—6]. Относительно возрастных изменений нейронов Пуркинье есть сообщение, в котором представлены результаты экспериментального исследования свидетельствующие, что они уменьшались в числе на 11% и в размере на 9% у старых крыс с малоподвижным образом жизни, а у крыс такого же возраста с регулярными физическими нагрузками не найдено изменений ни в числе, ни в размере клеток Пуркинье [7].

По данным прижизненного магнитно-резонансного исследования, физические нагрузки замедляют возрастное уменьшение объема мозга в области фронтальной, париетальной и темпоральной коры [8]. Снижение массы нейропиля и атрофия белого вещества, начинается раньше (23—40 лет), чем атрофия серого вещества (41—59 лет). Атрофия нейропиля и белого вещества означает, в конечном счете, деградацию связей: уменьшение разветвленности дендритов, числа шипиков и бутонов, демиелинизацию аксонов [9—11].

Хорошо известное неблагоприятное действие на мозг стресса в значительной мере обусловлено действием глюкокортикоидов, а точнее, подавлением ими продукции нейротрофического фактора мозга (BDNF). По этой причине снижается, нейрогенез, плотность расположения шипиков, долговременная потенциация — LTP [12]. Психологический стресс через посредство глюкокортикоидов повреждает нейроны гиппокампа [13].

При наиболее распространенной форме сенильной деменции — болезни Альцгеймера к упомянутым изменениям добавляются: существенная потеря нейронов в височных долях и фронтальной коре. Более вы-

ражена, чем при неосложненной деменции, потеря синапсов. Отмечается накопление в мозге, особенно в височных долях, бета-амилоида и . Последний, будучи связанным с микротрубочками, нарушает внутриклеточный (аксональный) транспорт и проведение импульса. Отложение бета-амилоида происходит и в стенках сосудов мозга, что выражается церебральной амилоидной ангиопатией [14]. Уменьшение диаметра и эластичности пораженных сосудов становятся причиной церебральной гипоперфузии, и усугубляет нейродегенерацию. Конечно, кроме собственно нейральных, сосудистые факторы риска (мерцательная аритмия, гипотония, диабет, гиперлипидемия, высокий уровень гомоцистеина и др.) с возрастающей частотой поражают стареющих людей и способствуют нарастанию когнитивных расстройств [14].

Старение клеток традиционно представляется как исчерпание предельного числа клеточных поколений [15]. Факторы такого старения — укорочение теломера и действие некоторых онкогенов, конечно, действуют на обновляющиеся клетки мозга (глиальные, васкулярные) как и на все пролиферирующие клетки. Особо актуален для мозга вопрос старения неделящихся клеток — нейронов [16]. Старение нейронов обуславливается повреждением ДНК окислительным стрессом, циркулирующими генетическими элементами [17], дисрегуляцией обмена кальция, нарушением фолдинга белка [18]. Изменения могут осуществляться посредством микроРНК [19]. Увеличение внутриклеточного содержания Ca^{2+} и нарушение способности удалять избыток Ca^{2+} в ответ на глутаматную стимуляцию обнаружены при старении нейронов гиппокампа [20]. Возможно, что нарушение гомеостаза кальция является нейрон-специфическим проявлением старости. В микроглиоцитах при старении обнаружены морфологические изменения и укорочение теломера [21]. Старческие изменения: укорочение теломера, повышенное содержание реактивных форм кислорода (reactive oxygen species, ROS) наблюдали в нейральных стволовых клетках [22]. Нарушения в работе мозга, в том числе и когнитивные, могут быть обусловлены процессами, совершающимися не только в нейрональных элементах. Хронические воспалительные изменения резидентных и пришлых клеток (микроглиоцитов/макрофагов, астроцитов) могут проявляться у стариков нейрональной патологией вообще и когнитивной недостаточностью, в частности [23].

В качестве доказательства факта благотворного влияния постоянных физических нагрузок на сохранение когнитивных способностей, приводим лишь одну публикацию из необозримого их количества [24]. Психиатрические исследования проводили у 18 766 женщин в возрасте 70—81 года в течение

7 лет. По окончании исследования выборку разделили на пять частей соответственно нарастанию физической нагрузки выполняемой испытуемыми. Пятая часть этой выборки, отличавшаяся максимальной физической активностью, сохраняла когнитивную способность на 20% выше, чем пятая часть с минимальной физической активностью. К этому наблюдению, сделанному на людях, добавим результат эксперимента, с моделированием болезни Альцгеймера [25]. Постоянные нагрузки в виде бега предотвращали развитие патологии, тогда как у не бежавших крыс отмечены похожие на болезнь Альцгеймера изменения.

Считается, что накопление ошибок в структуре ядерной и митохондриальной ДНК является главной причиной (определяемой геномом) нарушения функций мозга в старости [26—29]. Ошибки преимущественно возникают из-за окислительного стресса — действия ROS: супероксидного аниона, гидроксила, перекиси водорода, других окислителей и свободных радикалов. Они являются продуктами нормального метаболизма, но содержание их может увеличиваться под влиянием сверхнагрузки или некоторых факторов среды: ультрафиолета, ионизирующего излучения, промышленных загрязнений. ROS конечно вызывают повреждения ДНК и в физиологических концентрациях при действии не чрезвычайных, а обычных факторов среды. Отмечено увеличение числа двухцепочечных разрывов (double-strand breaks — DSBs) ДНК у молодых взрослых мышей под действием физиологической нагрузки — исследования незнакомо-го окружения [30]. Наибольшее число DSB было в зубчатой извилине — области ответственной за обучение и память. Возврат к исходному уровню DSB происходил в 24 ч. Увеличение нейрональной активности сенсорной стимуляцией, увеличивало выраженность DSB. Физические нагрузки, конечно, увеличивают содержание реактивных форм кислорода и азота [31]. Разумеется, при интенсивном разрушении ядерной ДНК нормальными и, тем более, экстремальными раздражителями жизнь была бы невозможна, если бы не существовала система репарации ДНК с различными молекулярными механизмами [32, 33]. В частности, острые повышения ROS при достаточном числе повторений приводят к адаптации к такого рода повреждениям, путем повышения активности антиоксидантных ферментов [34]. Упражнения стимулируют биогенез митохондрий. Однако эффективность системы репарации ДНК снижается с возрастом [35].

В исследовании транскрипционного профиля фронтальной коры людей от 26 до 106 лет [36] обнаружено, что после 40 лет формируется группа генов со сниженной скоростью экспрессии. Это оказались гены, определяющие синаптическую пластичность,

везикулярный транспорт и митохондриальную функцию. В промоторах таких генов отмечались выраженные повреждения ДНК. Эти изменения сочетались с повышением уровня экспрессии антистрессорных, антиоксидантных генов и генов репарации ДНК. Иными словами, проявлялись признаки интенсификации процесса репарации ДНК в ответ на усиление разрушающего процесса.

Kohman с соавторами [37] сравнивая взрослых (3,5 мес.) и старых (18 мес.) мышей обнаружили различия в экспрессии 1193 генов: 596 — повышение, 597 — снижение уровня экспрессии. Статистически значимые различия отмечены для многих генов реорганизации хроматина, антиген-презентации, регуляторов клеточного цикла, гормонального ответа, синаптической структуры, синаптической функции, липидного метаболизма. Физическая нагрузка состояла в 8-недельном ежедневном беге в колесе. Она изменяла уровень транскрипции 838 генов. Для рассматриваемой темы наиболее интересно то, что для 117 генов изменения экспрессии при старении и физической нагрузке были противоположны. Старение понижало уровень транскрипции генов митотической активности, клеточного роста и миграции, внутриклеточного транспорта, а бег увеличивал скорость транскрипции этих генов, как у взрослых, так и у старых мышей. Связь транскрипции со структурой хроматина не нуждается в доказательствах. Обсуждаемый эксперимент показал, что нагрузка восстанавливает модифицирующие хроматин возрастные изменения, сохраняет «молодое» состояние ДНК и соответственный режим транскрипции.

Принципиальная связь работы мозга с окислительно-восстановительными (митохондриальными) процессами, столь же очевидна, как и с кровообращением. Недавно опубликована статья [38] о влиянии 12-недельной физической нагрузки на следующие показатели состояния митохондрий: белки окислительного фосфорилирования, регуляторные белки, белки биогенеза митохондрий, маркеры окислительного стресса, сигнальные белки апоптоза, маркеры ауто(мито)фагии. Исследовали кору и мозжечок. Нагрузки снижали концентрацию маркеров стресса и апоптоза, уровень остальных белков повышался. От того же коллектива появились еще 2 статьи об экспериментах проведенных по той же схеме, но определяющих влияние токсического вещества на те же показатели митохондрий при нагрузках, полученных перед курсом интоксикации и в течение курса интоксикации. В обоих вариантах эксперимента нагрузки ослабляли все проявления оксидативного стресса в сравнении с неподвергавшимся нагрузкам контролем [39, 40]. Регулярные физические нагрузки оказывают нейропротективное действие увеличением

продукции антиоксидантных ферментов: супероксиддисмутазы (SOD), эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), а также факторов роста: нейротрофического фактора мозга (BDNF), фактора роста нервов (NGF) инсулиноподобного фактора роста (IGF-1), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Уменьшается продукция ROS [41]. Индуцируется продукция нейромедиаторов (дофамина, серотонина, норэпинефрина), действующих разнообразно и, в том числе, стимулирующих нейрогенез, ангиогенез, синаптогенез и ингибирующих каспазы [42].

Одним из первых исследований механизма благотворного действия нагрузок на мозг была работа Van Praag и соавт. [43]. Авторы описали увеличение нейрогенеза в зубчатой извилине бежавших взрослых мышей.

В мышечной работе участвуют наряду с моторной зоной также ассоциативная и лимбическая зоны, повышается продукция дофамина, опиоидов и каннабиоидов, что обеспечивает чрезвычайно важный анксиолитический и «радостный» эффект упражнений [44, 45].

Наиболее очевидной связью мышечного движения с работой мозга представляется связь через афферентные и эфферентные нервные сигналы и изменение циркуляции крови. В последние годы для объяснения влияния циркуляции на мозг используется понятие нейроваскулярный комплекс [46]. Имеется в виду особенность капилляров мозга — примыкание ножек астроцитов к базальной мембране. Эта анатомическая особенность обеспечивает особо тесное взаимодействие нервной и микроциркуляторной систем. Было показано [47], что такое взаимодействие осуществляется с участием аполиipoproteина E (ApoE). Эти авторы описали развивающуюся с возрастом структурно-функциональную недостаточность гематоэнцефалического барьера у мышей. Данные изменения сопровождались нейровоспалением, общим нарушением поведения и конкретными видами движения. Физические нагрузки со среднего (12 мес.) до старого (18 мес.) возраста мышей способствовали сохранению цереброваскулярных структур, предотвращали нарушения поведения и уменьшали проявления нейровоспаления в коре и гиппокампе старых мышей. Методом РНК-секвенирования авторы исследовали транскрипцию многих сотен генов в разных областях мозга старых (21 мес.) мышей сравнительно с молодыми (4 мес.). Возрастные различия заключались как в увеличении, так и в уменьшении скорости транскрипции отдельных генов. Транскрипционный профиль фронтотриентальной коры старых мышей показал значительное снижение транскрипции матрикс-ассоциированных генов и генов перицитов, что

в какой-то мере объясняло нарушение работы нейроваскулярных единиц.

В этом эксперименте нагрузки (упражнения) обеспечивались свободным доступом мышей к медленно вращающемуся диску с 12 мес. (стареющие) до 18 мес. (старые) возраста. Периодическое включение диска заставляло животных днем и ночью некоторое время бегать по нему. От принудительного помещения на такой диск авторы отказались во избежание стресса. Бегающие мыши в возрасте 18 мес. обладали такой же силой сцепления с проволочным потолком и способностью строить гнезда, как и в возрасте 12 мес. В контроле (мыши, не имеющие доступа к диску) эти качества в возрасте 18 мес. статистически значимо снижались. Благоприятное действие упражнений сочеталось со стабилизацией синапсов и нейропластичности. У бегающих мышей, в сравнении с контрольными, не снижался уровень синаптофизина, т.е. не было признаков ослабления или утраты синаптических связей. Нейральная пластичность оценивалась также по экспрессии гена *Arc* (activity-regulated cytoskeletal gene). *Arc* транскрипция индуцируется нейрональной активностью [48]. Для функционального контроля транскрипции этого гена была исследована скорость извлечения пищевых комочков из искусственной норы (burrowing behavior) [47]. Бегающие старые мыши не только быстрее контрольных сверстников выполняли задание, у них выявлялась и более интенсивная цитохимическая окраска париетальной коры на ген *Arc* и большее число клеток с совмещением метки *Arc* и *NeuN* (маркер зрелых нейронов). Таким образом, было показано, что в выполнении данной поведенческой реакции у тренированных животных участвует большее число нейронов.

Объем отложений фибрина у бегающих старых мышей оказался в 2 с лишним раза меньше, чем в контроле. Физическая нагрузка обеспечивала лучшее сохранение базальной мембраны в микрососудах, что выявлялось статистически значимо более интенсивной окраской микрососудов коры и гиппокампа (CA1) на коллаген IV. В коре бегающих старых мышей содержание перицитов по экспрессии PDGFR α ⁺ (platelet-derived growth factor receptor subunit) было значительно больше, чем у контрольных сверстников и практически не отличалось от этого показателя у стареющих (12-мес.) животных. Иными словами, возрастных изменений по содержанию перицитов у бежавших мышей не было. По существу такая же динамика цитохимической окраски выявлена при исследовании входящих в нейроваскулярные элементы концевых ножек астроцитов (маркер: аквапорин-4). Интенсивность метки у бежавших старых мышей более чем в 2 раза превышала таковую у контрольных сверстников.

Недавно в клиническом исследовании магнитно-резонансным методом было показано возрастное повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера в области гиппокампа, сочетающееся с когнитивной дисфункцией [49].

Продукты комплемента существенно влияют на работу мозга. Есть данные, свидетельствующие, что содержание компонентов распада комплемента может изменяться с возрастом. Так содержание белка C1q при нормальном старении мышей и человека может увеличиваться до 300 раз [50]. Такое увеличение распределяется по мозгу крайне неравномерно и наиболее выражено по локализации, раннему сроку проявления и высоте концентрации вещества в окологиппокампической зоне гиппокампа (зубчатой извилины) и черной субстанции. Вредное влияние C1q авторы аргументируют тем, что C1q — дефицитные мыши показали в гиппокамп-зависимых поведенческих тестах гораздо меньшее снижение когнитивной функции сравнительно с дикими сверстниками.

Исследование транскрипционного профиля [47] показало увеличение экспрессии многих компонентов классического пути активации комплемента в гиппокампе старых мышей. Поскольку нагрузки предотвращали дисфункцию нейроваскулярных элементов, деградацию синапсов и поведенческие нарушения, авторы, прежде всего, исследовали действие нагрузок на продуцентов комплемента микроглиоциты/моноциты в мозге старых мышей. Плотность сети микрососудов несущих цитохимическую метку микроглиоцитов/моноцитов в коре у бегавших старых мышей была существенно ниже, чем у сверстников, лишенных специальной физической нагрузки. Обратное соотношение количества микроглиоцитов/моноцитов и перицитов указывало на прямую связь потери перицитов с активацией миелоидных клеток. Перициты — важный компонент, обеспечивающий стабильную функцию сосудов, уровень кровотока, состояние ГЭБ [51]. Нагрузки уменьшали на 35% содержание в коре C1q⁺ клеток, т.е. снижали уровень активации комплемента. Таким образом, при старении показана прямая связь между потерей перицитов и увеличением содержания C1q — инициатора классического пути активации комплемента. Независимо от того является ли увеличение численности C1q⁺ клеток результатом пролиферации местной микроглии или инфильтрации пришлыми моноцитами, оно указывает на участие в процессе старения врожденного иммунного ответа.

Есть основания предполагать, что аполипопротеин E может быть посредником в торможении старческой нейроваскулярной дисфункции. Так ген APOE рассматривается в качестве кандидата в генетические факторы влияния на продолжительность жизни чело-

века [52]. Есть указания на связь APOE с атеросклерозом и риском развития болезни Альцгеймера [53]. Наконец, магниторезонансным исследованием обнаружено влияние APOE на энторинальную кору — объект наиболее раннего поражения при развитии болезни Альцгеймера [54].

Soto и соавт. [47] обнаружили, что у APOE-дефицитных мышей тормозящее действие нагрузок на развитие возрастной нейроваскулярной патологии не проявляется. Тренированные APOE-дефицитные животные к 18-мес. возрасту по поведенческим, силовым проявлениям и показателям состояния микрососудистого русла не отличались от нетренированных сверстников.

Физическая активность увеличивает также пролиферацию эндотелиальных клеток и ангиогенез в мозге [55]. Бег увеличивает экспрессию в гиппокампе факторов роста IGF и VEGF, стимулирующих не только ангиогенез, но и нейрогенез в гиппокампе [56, 57].

Полагают, что когнитивная ущербность и ухудшение моторной функции в старости, в конечном счете, обусловлены синаптической недостаточностью [58]. В рассмотренной выше работе [47] есть указание на благоприятное действие тренировок на состояние синапсов и нейропластичность — более высокий, чем без нагрузок, уровень синаптофизина и экспрессии гена Arc.

Электронно-микроскопическое исследование [59] обнаружило у мышей нарастающую по мере старения (от 2 до 24 мес.) утрату сенсорных синапсов в гломерулярном слое обонятельных луковиц. Объем слоев и число нейронов с возрастом не изменялись. Есть сведения, что нагрузки могут увеличивать плотность расположения шипиков, т.е. восстанавливать количество синапсов. Наблюдение сделано на крысах при исследовании гиппокампа (зубчатая извилина и CA1) и слоя Ш в энторинальной коре [60].

Приведенные выше сведения о механизмах и результатах действия физических нагрузок убеждают, что они могут изменить течение старости, перевести её из старости болезненной в старость здоровую или хотя бы отодвинуть срок наступления болезненной старости.

References

1. Lemaitre H., Goldman A.L., Sambataro F., Verchinski B.A., Meyer-Lindenberg A., Weinberger D.R. et al. Normal age-related brain morphometric changes: Nonuniformity across cortical thickness, surface area and grey matter volume? *Neurobiol. Aging.* 2012; 33(3): 617.e1-617.e9.
2. Salthouse T.A. . *Psychol. Bull.* 2011; 137(5): 753-84.
3. Pakkenberg B., Pelvig D., Marner L., Bundgaard M.J., Gundersen H.J., Nyengaard J.R. et al. Aging and the human neocortex. *Exp. Gerontol.* 2003; 38(1-2): 95-9.

4. West M.J., Gundersen H.J. Unbiased stereological estimation of the number of neurons in the human hippocampus. *J. Comp. Neurol.* 1990; 296: 1-22.
5. West M.J., Coleman P.D., Flood D.G., Troncoso J.C. Differences in the pattern of hippocampal neuronal loss in normal ageing and Alzheimer's disease. *Lancet.* 1994; 344: 769-72.
6. Rutten B.P., Korr H., Steinbusch H.W., Schmitz C. The aging brain: less neurons could be better. *Mech Ageing Dev.* 2003 Mar; 124(3):349-55. Saver JL. Time is brain-quantified. *Stroke.* 2006; 37: 263-6.
7. Larsen J.O., Skalicky M., Viidik A. Does long-term physical exercise counteract age-related Purkinje cell loss? A stereological study of rat cerebellum. *J Comp Neurol.* 2000 Dec 11; 428(2): 213-22.
8. Colcombe SJ, Erickson KI, Raz N, Webb AG, Cohen NJ, McAuley E, Kramer AF Aerobic fitness reduces brain tissue loss in aging humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2003 Feb;58(2):176-80.
9. Giorgio A., Santelli L., Tomassini V., Bosnell R., Smith S., De Stefano N. et al. . *Neuroimage.* 2010; 51: 943-51.
10. Bergado J.A., Almaguer W. Aging and synaptic plasticity: a review. *Neural Plast.* 2002; 9: 217-32.
11. Kelly KM, Nadon NL, Morrison JH, Thibault O, Barnes CA, Blalock EM. The neurobiology of aging. *Epilepsy Res.* 2006; 68(Suppl 1): 5-20.
12. Rothman S.M., Mattson M.P. Activity-dependent, stress-responsive BDNF signaling and the quest for optimal brain health and resilience throughout the lifespan. *Neuroscience.* 2013 June 3; 239: 228-40.
13. Hasan KM, Rahman MS, Arif KM, Sobhani ME. Psychological stress and aging: role of glucocorticoids (GCs) Age (Dordr) 2012;34:1421-1433).
14. Lange-Asschenfeldt C, Kojda G. Alzheimer's disease, cerebrovascular dysfunction and the benefits of exercise: from vessels to neurons. *Exp Gerontol.* 2008;43:499-504
15. Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Experimental cell research.* 1961;25:585-621
16. Tan F.C., Hutchison E.R., Eitan E., Mattson M.P. Are there roles for brain cell senescence in aging and neurodegenerative disorders? *Biogerontology.* 2014 Dec; 15(6): 643-60.
17. Mitra Circulating nucleic acids: a new class of physiological mobile genetic elements. *F1000Res.* 2015 Sep 30; 4: 924.
18. Golde T.E., Miller V.M. Proteinopathy-induced neuronal senescence: a hypothesis for brain failure in Alzheimer's and other neurodegenerative diseases. *Alzheimer's research & therapy.* 2009; 1: 5.
19. Abe M., Bonini N.M. MicroRNAs and neurodegeneration: role and impact. *Trends in cell biology.* 2013; 23: 30-6.
20. Raza M., Deshpande L.S., Blair R.E., Carter D.S., Sombati S., DeLorenzo R.J. Aging is associated with elevated intracellular calcium levels and altered calcium homeostatic mechanisms in hippocampal neurons. *Neuroscience letters.* 2007; 418: 77-81.
21. Miller K.R., Streit W.J. The effects of aging, injury and disease on microglial function: a case for cellular senescence. *Neuron glia biology.* 2007; 3: 245-53.
22. Ferron S.R., Marques-Torreyon M.A., Mira H., Flores I., Taylor K., Blasco M.A., Farinas I. Telomere shortening in neural stem cells disrupts neuronal differentiation and neurogenesis. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience.* 2009; 29: 14394-407.
23. Ownby R.L., Neuroinflammation and cognitive aging. *Curr Psychiatry Rep.* 2010. 12(1): p. 39-45.
24. Weuve J, Kang JH, Manson JE, Breteler MM, Ware JH, Grodstein F. Physical activity, including walking, and cognitive function in older women. *JAMA.* 2004; 292: 1454-61.
25. Dao AT, Zagaar MA, Levine AT, Salim S, Erikson JL, Alkadhi KA Treadmill exercise prevents learning and memory impairment in Alzheimer's disease-like pathology. *Curr Alzheimer Res.* 2013 Jun; 10(5): 507-15.
26. Brasnjevic I., Hof P.R., Steinbusch H.W.M., Schmitz C. Accumulation of nuclear DNA damage or neuron loss: Molecular basis for a new approach to understanding selective neuronal vulnerability in neurodegenerative diseases. *DNA Repair (Amst).* 2008; 7(7): 1087-97.
27. Rutten B.P., Schmitz C., Gerlach O.H., Oyen H.M., de Mesquita E.B., Steinbusch H.W. et al. The aging brain: accumulation of DNA damage or neuron loss? *Neurobiol. Aging.* 2007; 28: 91-8.
28. Luk'janova L.D. Mitochondrial dysfunction — molecular mechanism of hypoxia. *Patogenez.* 2003; 1: 52-67. (in Russian)
29. Luk'janova L.D. Modern problems of adaptation to hypoxia. Signal pathways and their role in the system of regulation. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya.* 2011; 1: 3-19. (in Russian)
30. Suberbielle E., Sanchez P.E., Kravitz A.V., Wang X., Ho K., Eilertson K. et al. Physiologic brain activity causes DNA double-strand breaks in neurons, with exacerbation by amyloid- β . *Nat. Neurosci.* 2013; 16(5): 613-21.
31. Wagner KH, Reichhold S, Neubauer O. Impact of endurance and ultraendurance exercise on DNA damage. *Ann NY Acad Sci.* 2011 Jul; 1229: 115-23.
32. Caldecott K.W. DNA single-strand breaks and neurodegeneration. *DNA Repair.* 2004; 3: 875-82.
33. Bosshard M., Markkanen E., van Loon B. . *Int. J. Mol. Sci.* 2012; 13(12): 16172-222.
34. Radak Z, Chung HY, Goto S. Systemic adaptation to oxidative challenge induced by regular exercise. *Free Radic Biol Med.* 2008; 44: 153-910.
35. Li W., Vijg J. Measuring Genome Instability in Aging — A Mini-Review. *Gerontology.* 2012; 58(2): 129-38.
36. Lu T., Pan Y., Kao S.Y., Li C., Kohane I., Chan J. et al. Gene regulation and DNA damage in the ageing human brain. *Nature.* 2004; 429(6994): 883-91.
37. Kohman R.A., Rodriguez-Zas S.L., Southey B.R., Kelley K.W., Dantzer R., Rhodes J.S. Voluntary wheel running reverses age-induced changes in hippocampal gene expression. *PLoS One.* 2011; 6(8):e22654.
38. Marques-Aleixo I, Santos-Alves E, Balza MM, Rizo-Roca D, Moreira PI, Oliveira PJ et al. Physical exercise improves brain cortex and cerebellum mitochondrial bioenergetics and alters apoptotic, dynamic and auto(mito)phagy markers. *Neuroscience.* 2015 Aug 20; 301: 480-95.
39. Marques-Aleixo I, Santos-Alves E, Mariani D, Rizo-Roca D, Padrao AI, Rocha-Rodrigues S, et al. Physical exercise prior and during treatment reduces sub-chronic doxorubicin-induced mitochondrial toxicity and oxidative stress. *Mitochondrion.* 2015 Jan; 20: 22-33.
40. Marques-Aleixo I, Santos-Alves E, Balza MM, Moreira PI, Oliveira PJ, Magalhães J, Ascensão A. Physical exercise mitigates doxorubicin-induced brain cortex and ce-

rebellum mitochondrial alterations and cellular quality control signaling. *Mitochondrion*. 2015 Dec 8; 26: 43-57.

41. Paillard T. Preventive effects of regular physical exercise against cognitive decline and the risk of dementia with age advancement. *Sports Med Open*. 2015; 1(1): 4

42. Matta Mello Portugal E, Cevada T, Sobral Monteiro R, Jr, Teixeira Guimaraes T, da Cruz Rubini E, Lattari E, et al. Neuroscience of exercise: from neurobiology mechanisms to mental health. *Neuropsychobiology*. (2013) 68:1-1410.1159/000350946.

43. Van Praag H, Kempermann G, Gage FH. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nat Neurosci*. 1999; 2: 266-7010.

44. Raichlen DA, Foster AD, Gerdeman GL, Seillier A, Giuffrida A. Wired to run: exercise-induced endocannabinoid signaling in humans and cursorial mammals with implications for the «runner's high». *J Exp Biol*. 2012; 215: 1331-610.

45. Silveira H, Moraes H, Oliveira N, Coutinho ESF, Laks J, Deslandes A. Physical exercise and clinically depressed patients: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychobiology* (2013) 67:61-810

46. Zlokovic BV. Neurodegeneration and the neurovascular unit. *Nature medicine*. 2010. December; 16(12): 1370-1.

47. Soto I, Graham LC, Richter HJ, SN, Radell JE, Grabowska W1, Funkhouser WK et al. APOE Stabilization by Exercise Prevents Aging Neurovascular Dysfunction and Complement Induction. *PLoS Biol*. 2015 Oct 29;13(10):e1002279

48. Korb E, Finkbeiner S. Arc in synaptic plasticity: from gene to behavior. *Trends in neurosciences*. 2011. November;34(11): 591-8.

49. Montagne A, Barnes SR, Sweeney MD, Halliday MR, Sagare AP, Zhao Z, et al. Blood-brain barrier breakdown in the aging human hippocampus. *Neuron*. 2015 Jan 21; 85(2):296-302.

50. Stephan AH, Madison DV, Mateos JM, Fraser DA, Lovelett EA, Coutellier L et al. A dramatic increase of C1q

protein in the CNS during normal aging. *J Neurosci*. 2013 Aug 14; 33(33): 13460-74.

51. Obermeier B, Daneman R, Ransohoff RM. Development, maintenance and disruption of the bloodbrain barrier. *Nature medicine*. 2013. December; 19(12): 1584-96.

52. Brooks-Wilson AR Genetics of healthy aging and longevity. *Hum Genet*. 2013 Dec; 132(12): 1323-38.

53. de Chaves EP, Narayanaswami V. Apolipoprotein E and cholesterol in aging and disease in the brain. *Future lipidology*. 2008. October;3(5):505-30.

54. DiBattista AM, Stevens BW2, Rebeck GW, Green AE. Two Alzheimer's disease risk genes increase entorhinal cortex volume in young adults. *Front Hum Neurosci*. 2014 Oct 6; 8: 779.

55. Cotman CW, Berchtold NC, Christie LA. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends Neurosci*. 2007 Sep; 30(9): 464-72.

56. Carro E, Nunez A, Busiguina S, Torres-Aleman Circulating insulin-like growth factor I mediates effects of exercise on the brain. *J Neurosci*. 2000 Apr 15; 20(8): 2926-33.

57. Fabel K, Fabel K, Tam B, Kaufer D, Baiker A, Simmons N, et al. VEGF is necessary for exercise-induced adult hippocampal neurogenesis. *Eur J Neurosci*. 2003 Nov; 18(10): 2803-12.

58. Petralia R.S., Mattson M.P., Yao P.J. (2014). Communication breakdown: the impact of ageing on synapse structure. *Ageing Res. Rev.* March 2014; Vol. 14, 31-42.

59. Richard M.B., Taylor S.R., Greer C.A. (2010). Age-induced disruption of selective olfactory bulb synaptic circuits. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 107, 15613-8.

60. Stranahan AM, Khalil D, Gould E Running induces widespread structural alterations in the hippocampus and entorhinal cortex. *Hippocampus*. 2007; 17(11): 1017-22.