Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2024, т. 124, №12, с. 7–13
https://doi.org/10.17116/jnevro20241241217

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2024, vol. 124, no. 12, pp. 7–13
https://doi.org/10.17116/jnevro20241241217

Активация эндогенных механизмов саногенеза при когнитивных нарушениях при болезни церебральных мелких сосудов

© Р.Г. ЕСИН[1, 2], Д.Э. ЭРКИНОВА[1], О.Р. ЕСИН[1, 3]

[1]ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» Минобрнауки, Казань, Россия;
[2]Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Россия;
[3]ООО «Клиника оториноларингологии», Казань, Россия

Резюме

Цереброваскулярные болезни являются второй по частоте причиной когнитивных нарушений (деменции). Кроме того, болезнь церебральных мелких сосудов (БЦМС) вносит существенный вклад в клиническую картину нейродегенеративных заболеваний. Поскольку в настоящее время не существует доказанно эффективных фармакологических методов лечения БЦМС, постольку перспективным методом является активация эндогенных механизмов саногенеза. В статье представлен обзор клинических исследований, оценивавших эффект физических упражнений на клиническую и МРТ-картину БЦМС. Установлено, что механизмы саногенеза при выполнении физических упражнений включают контроль сосудистых факторов риска, улучшение эндотелиальной функции и регуляцию секреции эксеркинов. Эффективность физических упражнений зависит от типа упражнений (аэробные или силовые тренировки) и пола человека. Более высокий терапевтический потенциал имеют силовые тренировки. Понимание этих аспектов поможет усовершенствовать программу физических упражнений для достижения максимального эффекта у пациентов с БЦМС.

Ключевые слова: *болезнь церебральных мелких сосудов, когнитивные нарушения, деменция, физическая активность, аэробный тренинг, силовой тренинг.*

Информация об авторах:
Есин Р.Г. — https://orcid.org/0000-0001-6762-8845
Эркинова Д.Э. — https://orcid.org/0009-0000-6527-596X
Есин О.Р. — https://orcid.org/0000-0003-4244-4446
Автор, ответственный за переписку: Есин Р.Г. — e-mail: radyesin@mail.ru

Как цитировать:
Есин Р.Г., Эркинова Д.Э., Есин О.Р. Активация эндогенных механизмов саногенеза при когнитивных нарушениях при болезни церебральных мелких сосудов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(12):7–13. https://doi.org/10.17116/jnevro20241241217

Activation of endogenous mechanisms of sanogenesis in cognitive impairment in cerebral small vessel disease

© R.G. ESIN[1, 2], D.E. ERKINOVA[1], O.R. ESIN[1, 3]

[1]Kazan (Volga region) Federal University, Kazan, Russia;
[2]Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia;
[3]Clinic of Otorhinolaryngology, Kazan, Russia

Abstract

Cerebrovascular diseases themselves are the second most common cause of cognitive impairment (dementia). In addition, cerebral small vessel disease (CSVD) makes a significant contribution to the clinical picture of neurodegenerative diseases. Since there are currently no pharmacological treatments for CSVD, a promising method is the activation of the endogenous mechanisms of sanogenesis. The article provides an overview of clinical studies that assess the effect of physical exercise on the clinical and MRI picture of CSVD. It has been established that the mechanisms of sanogenesis during exercise include control of vascular risk factors, improvement of endothelial function and regulation of exerkine secretion. The effectiveness of exercise depends on the type of exercise (aerobic or resistance training) and the gender of the person. Resistance training has a higher therapeutic potential. Understanding these aspects will help improve the exercise program to achieve maximum benefit in patients with CSVD.

Keywords: *cerebral small vessel disease, cognitive impairment, dementia, physical activity, aerobic training, resistance training.*

Information about the authors:
Esin R.G. — https://orcid.org/0000-0001-6762-8845
Erkinova D.E. — https://orcid.org/0009-0000-6527-596X
Esin O.R. — https://orcid.org/0000-0003-4244-4446
Corresponding author: Esin R.G. — e-mail: radyesin@mail.ru

To cite this article:
Esin RG, Erkinova DE, Esin OR. Activation of endogenous mechanisms of sanogenesis in cognitive impairment in cerebral small vessel disease. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(12):7–13. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro20241241217

Бремя деменции во всех странах растет высокими темпами. По оценкам аналитиков, число людей с деменцией увеличится с 57,4 млн случаев в мире в 2019 году до 152,8 млн к 2050 году [1]. Самой частой причиной деменции является болезнь Альцгеймера, а сосудистые факторы являются второй по частоте причиной деменции, но сосудистая патология отягчает течение всех нейродегенеративных заболеваний. В общей сложности сосудистый вклад в когнитивные нарушения и деменцию составляет около 50% [2].

Болезнь церебральных мелких сосудов (БЦМС) является наиболее частой формой сосудистой патологии, вызывающей когнитивные нарушения и деменцию [3]. При нейровизуализации БЦМС чаще всего проявляется гиперинтенсивностью белого вещества (ГИБВ), лакунами предположительно сосудистой этиологии, изменением объема мозга [2]. В настоящее время отсутствуют специфические фармакологические методы лечения БЦМС [4], поэтому перспективным направлением, способным предотвратить и смягчить последствия БЦМС, может быть активация эндогенных механизмов саногенеза — физическая активность (ФА) и упражнения [5].

Под ФА понимается любое движение, осуществляемое скелетными мышцами и требующее затрат энергии. Упражнения — это вариант ФА, которая является запланированной, структурированной, повторяющейся, направленной на улучшение или поддержание физической формы. Физические упражнения можно разделить на два основных типа: 1) аэробные тренировки (АТ), направленные на улучшение состояния сердечно-сосудистой системы, и 2) силовые тренировки (СТ) с сопротивлением/отягощением, направленные на увеличение мышечной массы и силы [6.].

В обзоре представлены результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ) о влиянии ФА и упражнений на когнитивные функции, в том числе при БЦМС и современные данные о физиологических механизмах эффекта физических упражнений. Поиск публикаций проводился по базам данных РИНЦ, «Российская медицина», PubMed (включая Medline), Web of Science, Embase, Scopus, Web of Science, Google Scholar, по ключевым словам: когнитивные нарушения, деменция, физическая активность, аэробный тренинг, силовой тренинг, болезнь церебральных мелких сосудов. Глубина поиска составила 40 лет.

Влияние ФА и упражнений на БЦМС

Крупные популяционные исследования показали, что ФА оказывает протективный эффект на головной мозг при БЦМС [7—9]. Исследование Atherosclerosis Risk in Communities показало, что высокий уровень ФА в среднем возрасте может защитить от цереброваскулярных осложнений в позднем возрасте [7]. В 9-летнем проспективном исследовании пациентов с БЦМС обнаружено, что более высокая ФА на исходном уровне ассоциирована с лучшими клиническими исходами (более низкой смертностью от всех причин и снижением частоты цереброваскулярных событий) по сравнению с более низким уровнем ФА на исходном уровне [8]. Хотя некоторые исследования не обнаружили значимой связи между ФА и МРТ-картиной БЦМС [8, 10, 11], общей рекомендацией систематических обзоров и крупных популяционных исследований является необходимость ФА для профилактики или замедления прогрессирования БЦМС [7, 9, 12, 13].

Результаты РКИ по АТ неоднозначны. В исследовании Generation 100 не обнаружено влияния непрерывных тренировок умеренной интенсивности и высокоинтенсивных интервальных тренировок на состояние белого вещества [14]. Исследование Imaging, Biomarkers and Lifestyle Active показало, что 24-месячная домашняя программа умеренной ФА, в которой основной нагрузкой была ходьба, не повлияла на объем ГИБВ у лиц с риском деменции [15]. Авторы обоих исследований сделали вывод о том, что для уменьшения объема ГИБВ нужны более энергичные и частые физические упражнения. Поскольку мужчины и женщины по-разному адаптируются к физическим нагрузкам, пол может влиять на эффективность физических упражнений при БЦМС [16]. Половые различия эффективности АТ могут быть еще одной причиной того, что эти РКИ не выявили эффекта упражнений [14, 15].

Исследование эффекта 6-месячной программы ходьбы (АТ умеренной интенсивности) у пациентов с БЦМС и легкими когнитивными нарушениями не обнаружило влияния АТ на прогрессирование ГИБВ. Однако у мужчин наблюдалось меньшее прогрессирование ГИБВ по сравнению с женщинами, что подтверждает зависимость эффекта АТ на ГИБВ от пола [17]. Причиной различий эффективности, возможно, являются разные реакции сосудистой системы на АТ [16]. Эту гипотезу подтверждает исследование, установившее связь высокого уровня ФА с уменьшением ГИБВ у мужчин, но не у женщин [9]. Причиной различий может быть предрасположенность женщин к артериальной гипертонии, которая усугубляет ГИБВ [18].

Меньшее число исследований оценивало влияние СТ на БЦМС. Имеющиеся данные подтверждают, что СТ в течение 12 и 6 месяцев снижают прогрессирование БЦМС [19,20]. Физиологическая реакции, связанные с СТ, особенно благоприятны для белого вещества головного мозга, и СТ рассматриваются как перспективная стратегия для профилактики или замедления прогрессирования ГИБВ [21].

Влияние ФА на структуру белого вещества

При БЦМС изменения белого вещества подтверждаются диффузионно-тензорной МРТ, которая отражает плотность аксонов, миелинизацию и целостность белого вещества [22]. Проспективный анализ показал, что умеренный и высокий уровень ФА в среднем возрасте ассоциирован с большей целостностью белого вещества в пожилом возрасте, а длительная ходьба в течение 10 лет сохраняет целостность белого вещества у пожилых людей [7]. В то же время у пожилых с БЦМС не было выявлено связи между исходным уровнем ФА и целостностью белого вещества в проспективном 9-летнем исследовании [8], что подтверждает необходимость длительной ФА для сохранности белого вещества.

РКИ показали, что однолетняя программа ходьбы и пятилетняя программа высокоинтенсивных интервальных или непрерывных умеренных тренировок показали положительную корреляцию интенсивности ходьбы с сохранностью белого вещества [23, 24]. Более высокий уровень кардиореспираторной подготовки ассоциирован с большей сохранностью белого вещества при легких когнитивных нарушениях и болезни Альцгеймера, особенно в участках, подверженных нейродегенерации [25].

Целостность проводящих путей можно оценить с помощью МРТ-соотношения T1w/T2w, отражающего состояние миелина, коррелирующего с плотностью и диаметром аксонов [26]. Обнаружено, что ФА увеличивает соотношение T1w/T2w белого вещества и улучшает эпизодическую память у здоровых пожилых людей [27]. СТ может восстанавливать микроструктурные повреждения белого вещества при БЦМС увеличивая соотношение T1w/T2w в белом веществе при ГИБВ, а увеличение ФА ассоциируется с более высоким содержанием миелина в головном мозге [23, 24, 27]. Таким образом, увеличение ФА ассоциировано со снижением вероятности когнитивных нарушений при БЦМС [28, 29].

Влияние ФА и упражнений на функциональное состояние мозга

Анализ 24 РКИ, проведенный F.T. Chen и соавт., подтвердил позитивное влияние физических упражнений на активность мозга у пожилых людей, определяемую функциональной МРТ [30]. У лиц с БЦМС или высоким сердечно-сосудистым риском при выполнении когнитивной задачи обычно выявляется избыточная нейрональная активность, которая считается компенсаторной [31]. Исследование PROMOTE показало, что ФА снижает излишнюю нейрональную активность и может рассматриваться как показатель оптимизации нейрональных функций у пожилых с БМЦС [32]. Эту гипотезу подтверждают данные, показывающие, что у пациентов с БМЦС снижение избыточной активации мозга коррелирует с улучшением исполнительных функций [31].

Исследование влияния СТ на нейронную активность у пожилых женщин с ГИБВ показало, что тренировки дважды в неделю в течение 12 месяцев вызывают положительные функциональные изменения областей коры, отвечающих за исполнительные функции [33]. Кроме того, СТ дважды в неделю у пациентов с ГИБВ значительно улучшали функциональные связи сенсомоторной сети по сравнению с контрольной группой. Также отмечена тенденция к улучшению состояния дорсальной и вентральной сетей внимания, что ассоциировано с улучшением управляющих функций и снижением риска падений [34]. Эти результаты согласуются с данными другого исследования, объясняющего нарушение функциональных связей основных сетей мозга наличием ГИБВ, и предполагающих позитивное влияние СТ на этот процесс [35].

Влияние ФА и упражнений на объем мозга

Атрофия мозга является характерной особенностью и значимым прогностическим маркером БЦМС [36]. Атрофия может выявляться в подкорковых (увеличение объема желудочков и уменьшение объема гиппокампа) или кортикальных (уменьшение объема серого вещества) областях. Имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что объем мозга положительно реагирует на ФА: увеличивается объем серого и белого вещества в областях атрофии, ассоциируемых с деменцией; увеличивается объем гиппокампа у пациентов с легкими когнитивными нарушениями; шестимесячный аэробный треннинг пациентов с БЦМС не только улучшает функцию сердечно-сосудистой системы, но и способствует сохранению объема коры, что коррелирует с улучшением скорости реакции [20, 37—43].

Влияние СТ на объем мозга изучено меньше, чем АТ. T. Liu-Ambrose и соавт. обнаружили, что 12-месячные СТ один и два раза в неделю у пожилых женщин привели к уменьшению объема всего мозга, но в обеих группах обнаружено улучшение исполнительных и двигательных функций, что позволило авторам предположить, что причиной позитивных изменений является улучшение работы глимфатической системы и уменьшением объема мозга вследствие элиминации β-амилоида [41]. В ходе последующего двухлетнего наблюдения у участников программы СТ 2 раза в неделю наблюдалось замедление атрофии белого вещества, но изменений в объеме серого вещества или гиппокампа не было отмечено [42]. В исследовании Study of Mental Activity and Resistance Training пациентов с БЦМС СТ не увеличивали объем гиппокампа, но приводили к увеличению толщины коры каудальных отделов поясной извилины [20].

Влияние ФА и упражнений на когнитивные функции при БМЦС

Совет по снижению риска когнитивных нарушений и деменции Всемирной организации здравоохранения рекомендует использовать АТ для поддержания когнитивных функций у пожилых людей с нормальным уровнем когнитивных функций или легкими когнитивными нарушениями [44].

В исследовании PROMOTE 6-месячная ходьба с умеренной интенсивностью улучшала когнитивные функции, оцениваемые по когнитивной субшкале оценки болезни Альцгеймера, что оказалось ассоциировано со снижением диастолического артериального давления, и позволяет рассматривать его как один из путей влияния АТ на когнитивные функции [45]. Вторичный анализ данных показал значительное улучшение исполнительных функций у женщин, но не у мужчин, что сохранялось в течение как минимум 6 месяцев после АТ [46].

В РКИ A. Wong и соавт. 24-месячная танцевальная программа АТ у пациентов с БЦМС продемонстрировала стабильность когнитивных функций у активной группы и снижение у лиц контрольной группы. Примечательно, что аэробная танцевальная программа не привела к значительному снижению диастолического давления (что играет важную роль по данным PROMOTE) и не привела к значительному улучшению сердечно-сосудистых показателей. Таким образом, для улучшения когнитивных функций, вероятно, необходимы более интенсивные АТ [47].

Изучение влияния СТ на когнитивные функции у лиц с БМЦС, занимавшихся по шестимесячной программе «Фитнес и упражнения на мобильность», выявило улучшение показателей по когнитивной подшкале болезни Альцгеймера (ADAS-Cog-Plus), но не по шкале памяти по сравнению с группой контроля (выполняли только упражнения на растяжку) [48].

Пожилые люди с саркопенией имеют высокий риск кардиометаболических заболеваний, артериальной ригидности, ишемического повреждения мозга. Снижение силы сжатия пальцев кисти на 5 кг ассоциируется с увеличением объема ГИБВ и снижением когнитивных способностей [49]. Примечательно, что риски для здоровья, связанные с саркопенией, выше у женщин, поскольку гормональные изменения после менопаузы могут усугубить атрофию мышц. Очень важно, что СТ могут способствовать регрессу саркопении и восстановлению силы для активации двунаправленной связи мышцы—мозг.

Механизмы саногенеза физических упражнений при БЦМС

Один из ключевых путей, по которому физические упражнения влияют на БЦМС, — контроль сосудистых факторов риска, включая ожирение, сахарный диабет 2-го типа, дислипидемию и артериальную гипертензию. Эффекты АТ в отношении кардиометаболических параметров известны. СТ обладают такими же кардиометаболическими эффектами, как и АТ, а также предотвращает возрастную саркопению. Скелетные мышцы являются важным органом гликемического контроля, выполняя центральную роль в утилизации глюкозы и триглицеридов, а потеря мышечной массы повышает риск нарушения утилизации глюкозы и связанных с этим последствий. Саркопения ассоциирована с митохондриальной дисфункцией, системным воспалением, оксидантным стрессом и ригидностью артерий [50]. Таким образом, СТ могут быть особенно эффективны для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, так как имеют преимущество в виде поддержания или увеличения мышечной массы, обеспечивая дополнительное снижение кардиометаболического риска и риска сердечно-сосудистых заболеваний [49].

Крупные популяционные исследования показали связь между высоким артериальным давлением и более быстрым прогрессированием ГИБВ. До недавнего времени АТ были основным методом физических упражнений для контроля артериального давления, но в настоящее время в качестве эффективных стратегий рассматриваются СТ и статические изометрические упражнения. АТ более эффективны для снижения артериального давления у взрослых с гипертонией, а СТ показывают более значимый эффект у лиц с артериальной нормотензией и предгипертензией [51].

Рецепторы половых гормонов экспрессируются во всей сосудистой сети и играют важную роль в модуляции артериального давления. У мужчин распространенность гипертонии выше, чем у женщин в пременопаузе; после наступления менопаузы распространенность гипертонии выше у женщин. Женский половой гормон эстрадиол обладает кардиопротективными свойствами, а снижение эстрадиола после менопаузы способствует увеличению частоты артериальной гипертензии. Для снижения артериального давления у женщин в постменопаузе эффективны либо силовые, либо сочетанные АТ и СТ, но не изолированные АТ [52]. Таким образом, ассоциация между артериальной гипертензией и прогрессированием ГИБВ сильнее у женщин, чем у мужчин, что указывает на то, что пол является значимым фактором связи между физическими упражнениями, контролем артериального давления и БЦМС.

Влияние ФА и упражнений на функцию эндотелия

Эндотелиальная дисфункция ассоциирована с увеличением объема ГИБВ и церебральными микрокровоизлияниями [53]. Наиболее важным мессенджером, вырабатываемым эндотелием, является оксид азота, который обладает вазодилатирующим, антикоагулянтным, антипролиферативным и противовоспалительным эффектами. Наиболее распространенный метод оценки эндотелиальной дисфункции — поток-опосредованная дилатация плечевой артерии.

Установлена положительная связь интенсивности и частоты АТ и СТ с поток-опосредованной дилатацией [54], а сочетание АТ и СТ более эффективно для людей с сердечно-сосудистым риском [55]. Механизм, посредством которого физические упражнения могут улучшить поток-опосредованную дилатацию, включает повышение активности эндотелиальной синтазы оксида азота — ключевого фермента синтеза оксида азота, который таже является нейропротектором. Эти результаты объясняют связь между физическими упражнениями, функцией эндотелия и БЦМС.

Эндотелиальная дисфункция имеет половые различия. Эстрадиол может усиливать эндотелий-зависимую вазодилатацию, а его снижение обусловливает больший риск эндотелиальной дисфункции у женщин в постменопаузе. Поток-опосредованная дилатация снижается в период менопаузы, и АТ не улучшают эндотелиальную функцию у женщин в постменопаузе так, как это происходит у мужчин [56]. РКИ, оценивающее эффект 12 недель АТ умеренной интенсивности у женщин, получавших плацебо, перорально или трансдермально эстрадиол, показало увеличение поток-опосредованной дилатации у женщин, прошедших терапию эстрадиолом, но не у женщин, принимавших плацебо [57].

Влияние ФА и упражнений на синтез и секрецию эксеркинов

Влияние упражнений на морфологию и функцию мозга опосредуется секрецией эксеркинов, в частности миокинов [58]. Эксеркины — сигнальные молекулы, секретируемые при физической нагрузке разными органами и тканями, включая скелетные мышцы. Выделяемые скелетными мышцами гормоны называются миокинами, которые могут передавать команды непосредственно на нейроны и глиальные клетки или оказывать влияние

на мозг опосредованно через активацию сигнальных каскадов на периферии [59]. Секретом — класс белков контролирующих многие биологические и физиологические процессы. Секретом является потенциальной мишенью новых терапевтических вмешательств или выявления новых биомаркеров. Секретом скелетных мышц включает сотни миокинов, из которых для функции мозга важны такие, как мозговой нейротрофический фактор (BDNF), иризин, катепсин В и инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1) [60].

BDNF важен для регенерации нейронов. После физических упражнений, особенно АТ, уровень BDNF повышается как в мозге, так и в скелетных мышцах. BDNF, секретируемый скелетными мышцами, может проходить через гематоэнцефалический барьер, влиять на нейрогенез гиппокампа, улучшая обучение и память [61]. Десятилетнее наблюдение показало, что более высокий уровень BDNF ассоциирован с меньшим объемом ГИБВ [62].

Ирисин — гормон, выделяющийся из скелетных мышц во время физических упражнений, способный преодолевать гематоэнцефалический барьер и индуцировать экспрессию BDNF в нейронах коры и гиппокампа. Ирисин оказывает нейропротективное действие, уменьшая нейродегенерацию, нейровоспаление, оксидантный стресс и митохондриальную дисфункцию [63]. У пожилых мужчин в 5-летнем наблюдении более высокие исходные уровни ирисина сыворотки крови были ассоциированы со снижением поражения мозга при БЦМС и более низкими шансами возникновения перивентрикулярной ГИБВ, лакунарных инфарктов и церебральных микрокровоизлияний, но отсутствовала ассоциация с глубинной ГИБВ [64]. Более высокие уровни ирисина сыворотки крови ассоциированы с лучшими когнитивными функциями у пациентов с сосудистой деменцией [65]. Показано, что СТ или комбинированный АТ/СТ повышают уровень ирисина у взрослых [66].

Катепсин В, проходя через гематоэнцефалический барьер, активирует экспрессию BDNF в гиппокампе, стимулируя нейрогенез и улучшая обучение и память у мышей [60]. Исследования на животных и людях показали повышение уровня катепсина В после АТ, которое ассоциировано с улучшением когнитивных функций [67].

IGF-1 в основном секретируется печенью, но также экспрессируется при сокращении мышц, интенсивнее после СТ, чем после АТ [21]. IGF-1 стимулирует нейро- и синаптогенез, прогениторные клетки олигодендроцитов, способствует регенерации олигодендроцитов после травмы и инициирует миелинизацию, более высокий уровень IGF-1ассоциирован с меньшим объемом ГИБВ [58, 68].

Заключение

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что физические упражнения являются перспективной стратегией борьбы с повреждениями мозга при БЦМС и когнитивными нарушениями. Эффекторные пути физических упражнений включают контроль сосудистых факторов риска, улучшение эндотелиальной функции и регуляцию эксеркинов. Влияние физических упражнений на эти пути зависит от типа упражнений и пола. Будущие исследования могут ответить на вопросы о том, кому (мужчинам или женщинам, в каком возрасте) и какие упражнения следует назначать (т. е., АТ, СТ или сочетание АТ и СТ), их частоту, интенсивность и продолжительность для оптимизации терапевтических результатов профилактики или замедления когнитивных нарушений.

Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета (Приоритет-2030).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health*. 2022;7(2):e105-e125. https://doi.org/10.1016/S2468-2667(21)00249-8
2. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications. *Lancet Neurol*. 2019;18(7):684-696. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30079-1
3. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. STandards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging (STRIVE v1). Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*. 2013;12(8):822-38. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70124-8
4. Wardlaw JM, Debette S, Jokinen H, et al. ESO Guideline on covert cerebral small vessel disease. *Eur Stroke J*. 2021;6(2):CXI-CLXII. https://doi.org/10.1177/23969873211012132
5. Dao E, Barha CK, Zou J, et al. Prevention of Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia: The Role of Physical Activity and Exercise. *Stroke*. 2024;55(4):812-821. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.123.044173
6. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep*. 1985;100:126—131
7. Palta P, Sharrett AR, Gabriel KP, et al. Prospective Analysis of Leisure-Time Physical Activity in Midlife and Beyond and Brain Damage on MRI in Older Adults. *Neurology*. 2021;96(7):e964-e974. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000011375
8. Landman TR, Thijssen DH, Tuladhar AM, de Leeuw FE. Relation between physical activity and cerebral small vessel disease: A nine-year prospective cohort study. *Int J Stroke*. 2021;16(8):962-971. https://doi.org/10.1177/1747493020984090
9. Sen A, Gider P, Cavalieri M, et al. Association of cardiorespiratory fitness and morphological brain changes in the elderly: results of the Austrian Stroke Prevention Study. *Neurodegener Dis*. 2012;10(1-4):135-7. https://doi.org/10.1159/000334760
10. Soldan A, Alfini A, Pettigrew C, et al. Actigraphy-estimated physical activity is associated with functional and structural brain connectivity among older adults. *Neurobiol Aging*. 2022;116:32-40. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2022.04.006
11. Bangen KJ, Calcetas AT, Thomas KR, et al. Greater accelerometer-measured physical activity is associated with better cognition and cerebrovascular health in older adults. *J Int Neuropsychol Soc*. 2023;29(9):859-869. https://doi.org/10.1017/S1355617723000140

12. Torres ER, Hoscheidt SM, Bendlin BB, et al. Lifetime Physical Activity and White Matter Hyperintensities in Cognitively Intact Adults. *Nurs Res*. 2019;68(3):210-217. https://doi.org/10.1097/NNR.0000000000000341
13. Sexton CE, Betts JF, Demnitz N, et al. A systematic review of MRI studies examining the relationship between physical fitness and activity and the white matter of the ageing brain. *Neuroimage*. 2016;131:81-90. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.09.071
14. Arild A, Vangberg T, Nikkels H, et al. Five years of exercise intervention at different intensities and development of white matter hyperintensities in community dwelling older adults, a Generation 100 sub-study. *Aging (Albany NY)*. 2022;14(2):596-622. https://doi.org/10.18632/aging.203843
15. Venkatraman VK, Sanderson A, Cox KL, 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. *Neurobiol Aging*. 2020;89:132-141. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.02.030
16. Barha CK, Liu-Ambrose T. Exercise and the Aging Brain: Considerations for Sex Differences. *Brain Plast*. 2018;4(1):53-63. https://doi.org/10.3233/BPL-180067
17. Dao E, Barha CK, Best JR, et al. The Effect of Aerobic Exercise on White Matter Hyperintensity Progression May Vary by Sex. *Can J Aging*. 2019;38(2):236-244. https://doi.org/10.1017/S0714980818000582
18. Scharf EL, Graff-Radford J, Przybelski SA, et al. Cardiometabolic Health and Longitudinal Progression of White Matter Hyperintensity: The Mayo Clinic Study of Aging. *Stroke*. 2019;50(11):3037-3044. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.025822
19. Bolandzadeh N, Tam R, Handy TC, et al. Resistance Training and White Matter Lesion Progression in Older Women: Exploratory Analysis of a 12-Month Randomized Controlled Trial. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(10):2052-2060. https://doi.org/10.1111/jgs.13644
20. Suo C, Singh MF, Gates N, et al. Therapeutically relevant structural and functional mechanisms triggered by physical and cognitive exercise. *Mol Psychiatry*. 2016;21(11):1633-1642. https://doi.org/10.1038/mp.2016.19
21. Rodríguez-Gutiérrez E, Torres-Costoso A, Pascual-Morena C, et al. Effects of Resistance Exercise on Neuroprotective Factors in Middle and Late Life: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Aging Dis*. 2023;14(4):1264-1275. https://doi.org/10.14336/AD.2022.1207
22. Pasi M, van Uden IW, Tuladhar AM, et al. White Matter Microstructural Damage on Diffusion Tensor Imaging in Cerebral Small Vessel Disease: Clinical Consequences. *Stroke*. 2016;47(6):1679-1684. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.012065
23. Voss MW, Heo S, Prakash RS, et al. The influence of aerobic fitness on cerebral white matter integrity and cognitive function in older adults: results of a one-year exercise intervention. *Hum Brain Mapp*. 2013;34(11):2972-2985. https://doi.org/10.1002/hbm.22119
24. Pani J, Eikenes L, Reitlo LS, et al. Effects of a 5-Year Exercise Intervention on White Matter Microstructural Organization in Older Adults. A Generation 100 Substudy. *Front Aging Neurosci*. 2022;14:859383. https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.859383
25. Perea RD, Vidoni ED, Morris JK, et al. Cardiorespiratory fitness and white matter integrity in Alzheimer's disease. *Brain Imaging Behav*. 2016;10(3):660-668. https://doi.org/10.1007/s11682-015-9431-3
26. Arshad M, Stanley JA, Raz N. Test-retest reliability and concurrent validity of in vivo myelin content indices: Myelin water fraction and calibrated T1 w/T2 w image ratio. *Hum Brain Mapp*. 2017;38(4):1780-1790. https://doi.org/10.1002/hbm.23481
27. Mendez Colmenares A, Voss MW, Fanning J, et al. White matter plasticity in healthy older adults: The effects of aerobic exercise. *Neuroimage*. 2021;239:118305. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118305
28. Boa Sorte Silva NC, Dao E, Liang Hsu C, et al. Myelin and Physical Activity in Older Adults With Cerebral Small Vessel Disease and Mild Cognitive Impairment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2023;78(3):545-553.
29. Dao E, Tam R, Hsiung GR, et al. Exploring the Contribution of Myelin Content in Normal Appearing White Matter to Cognitive Outcomes in Cerebral Small Vessel Disease. *J Alzheimers Dis*. 2021;80(1):91-101. https://doi.org/10.3233/JAD-201134
30. Chen FT, Hopman RJ, Huang CJ, et al. The Effect of Exercise Training on Brain Structure and Function in Older Adults: A Systematic Review Based on Evidence from Randomized Control Trials. *J Clin Med*. 2020;9(4):914. https://doi.org/10.3390/jcm9040914
31. Li C, Zheng J, Wang J. An fMRI study of prefrontal cortical function in subcortical ischemic vascular cognitive impairment. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2012;27(7):490-5. https://doi.org/10.1177/1533317512455841
32. Hsu CL, Best JR, Davis JC, et al. Aerobic exercise promotes executive functions and impacts functional neural activity among older adults with vascular cognitive impairment. *Br J Sports Med*. 2018;52(3):184-191. https://doi.org/10.1136/bjsports-2016-096846
33. Liu-Ambrose T, Nagamatsu LS, Voss MW, et al. Resistance training and functional plasticity of the aging brain: a 12-month randomized controlled trial. *Neurobiol Aging*. 2012;33(8):1690-8. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.05.010
34. Crockett RA, Hsu CL, Dao E, et al. Weight for It: Resistance Training Mitigates White Matter Hyperintensity-Related Disruption to Functional Networks in Older Females. *J Alzheimers Dis*. 2022;90(2):553-563. https://doi.org/10.3233/JAD-220142
35. Crockett RA, Hsu CL, Dao E, et al. Painting by lesions: White matter hyperintensities disrupt functional networks and global cognition. *Neuroimage*. 2021;236:118089. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118089
36. Duering M, Biessels GJ, Brodtmann A, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease-advances since 2013. *Lancet Neurol*. 2023;22(7):602-618. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(23)00131-X
37. Colcombe SJ, Erickson KI, Scalf PE, et al. Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006;61(11):1166-1170. https://doi.org/10.1093/gerona/61.11.1166
38. Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(7):3017-3022. https://doi.org/10.1073/pnas.1015950108
39. ten Brinke LF, Bolandzadeh N, Nagamatsu LS, et al. Aerobic exercise increases hippocampal volume in older women with probable mild cognitive impairment: a 6-month randomised controlled trial. *Br J Sports Med*. 2015;49(4):248-254. https://doi.org/10.1136/bjsports-2013-093184
40. ten Brinke LF, Hsu CL, Best JR, et al. Increased Aerobic Fitness Is Associated with Cortical Thickness in Older Adults with Mild Vascular Cognitive Impairment. *J Cogn Enhanc*. 2018;2:157—169. https://doi.org/10.1007/s41465-018-0077-0
41. Liu-Ambrose T, Nagamatsu LS, Graf P, et al. Resistance training and executive functions: a 12-month randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 2010;170(2):170-178. https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.494
42. Best JR, Chiu BK, Liang Hsu C, et al. Long-Term Effects of Resistance Exercise Training on Cognition and Brain Volume in Older Women: Results from a Randomized Controlled Trial. *J Int Neuropsychol Soc*. 2015;21(10):745-756. https://doi.org/10.1017/S1355617715000673
43. Farhani F, Shahrbanian S, Auais M, et al. Effects of Aerobic Training on Brain Plasticity in Patients with Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Brain Sci*. 2022;12(6):732. https://doi.org/10.3390/brainsci12060732
44. World Health Organization. Risk Reduction of Cognitive Decline and Dementia: WHO Guidelines. World Health Organization; 2019. Accessed Febr 15, 2024. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/312180/9789241550543-eng.pdf?sequence=17
45. Liu-Ambrose T, Best JR, Davis JC, et al. Aerobic exercise and vascular cognitive impairment: A randomized controlled trial. *Neurology*. 2016;87(20):2082-2090. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003332
46. Barha CK, Hsiung GR, Best JR, et al. Sex Difference in Aerobic Exercise Efficacy to Improve Cognition in Older Adults with Vascular Cognitive Impairment: Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. *J Alzheimers Dis*. 2017;60(4):1397-1410. https://doi.org/10.3233/JAD-170221
47. Wong A, Lam BYK, Mak MKY, et al. Aerobic exercise in older people with subclinical sporadic cerebral small vessel disease: a randomized clinical trial. *Alzheimers Dement (NY)*. 2021;7:e12224. https://doi.org/10.1002/trc2.12224
48. Liu-Ambrose T, Falck RS, Dao E, et al. Effect of Exercise Training or Complex Mental and Social Activities on Cognitive Function in Adults

With Chronic Stroke: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2022;5(10):e2236510. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.36510

49. Duchowny KA, Ackley SF, Brenowitz WD, et al. Associations Between Handgrip Strength and Dementia Risk, Cognition, and Neuroimaging Outcomes in the UK Biobank Cohort Study. *JAMA Netw Open*. 2022;5(6):e2218314. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.18314
50. Westcott WL. Resistance training is medicine: effects of strength training on health. *Curr Sports Med Rep*. 2012;11(4):209-16. https://doi.org/10.1249/JSR.0b013e31825dabb8
51. Liang M, Pan Y, Zhong T, et al. Effects of aerobic, resistance, and combined exercise on metabolic syndrome parameters and cardiovascular risk factors: a systematic review and network meta-analysis. *Rev Cardiovasc Med*. 2021;22(4):1523-1533. https://doi.org/10.31083/j.rcm2204156
52. Loaiza-Betancur AF, Chulvi-Medrano I, Díaz-López VA, Gómez-Tomás C. The effect of exercise training on blood pressure in menopause and postmenopausal women: A systematic review of randomized controlled trials. *Maturitas*. 2021;149:40-55. https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2021.05.005
53. Nezu T, Hosomi N, Aoki S, et al. Endothelial dysfunction is associated with the severity of cerebral small vessel disease. *Hypertens Res*. 2015 Apr;38(4):291-297. https://doi.org/10.1038/hr.2015.4
54. Ashor AW, Lara J, Siervo M, Celis-Morales C, et al. Exercise modalities and endothelial function: a systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Sports Med*. 2015;45(2):279-296. https://doi.org/10.1007/s40279-014-0272-9
55. Silva JKTNF, Menêses AL, Parmenter BJ, et al. Effects of resistance training on endothelial function: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2021;333:91-99. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.07.009
56. Serviente C, Witkowski S. Follicle-stimulating hormone, but not cardiorespiratory fitness, is associated with flow-mediated dilation with advancing menopausal stage. *Menopause*. 2019;26(5):531-539. https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001267
57. Moreau KL, Stauffer BL, Kohrt WM, et al. Essential role of estrogen for improvements in vascular endothelial function with endurance exercise in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(11):4507-4515. https://doi.org/10.1210/jc.2013-2183
58. Pedersen BK. Physical activity and muscle-brain crosstalk. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(7):383-392. https://doi.org/10.1038/s41574-019-0174-x
59. Chow LS, Gerszten RE, Taylor JM, et al. Exerkines in health, resilience and disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2022;18(5):273-289. https://doi.org/10.1038/s41574-022-00641-2
60. Vints WAJ, Gökçe E, Langeard A, et al. Myokines as mediators of exercise-induced cognitive changes in older adults: protocol for a comprehensive living systematic review and meta-analysis. *Front Aging Neurosci*. 2023;15:1213057. https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1213057
61. Vints WAJ, Levin O, Fujiyama H, et al. Exerkines and long-term synaptic potentiation: Mechanisms of exercise-induced neuroplasticity. *Front Neuroendocrinol*. 2022;66:100993. https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2022.100993
62. Pikula A, Beiser AS, Chen TC, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor and vascular endothelial growth factor levels are associated with risk of stroke and vascular brain injury: Framingham Study. *Stroke*. 2013;44(10):2768-2775. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.001447
63. Sadier NS, El Hajjar F, Al Sabouri AAK, et al. Irisin: An unveiled bridge between physical exercise and a healthy brain. *Life Sci*. 2024;339:122393. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2023.122393
64. Moniruzzaman M, Kadota A, Hisamatsu T, et al. Relationship between Serum Irisin Levels and MRI-Measured Cerebral Small Vessel Disease in Japanese Men. *J Atheroscler Thromb*. 2023;30(8):1045-1056. https://doi.org/10.5551/jat.63824
65. Zhang F, Hou G, Hou G, et al. Serum Irisin as a Potential Biomarker for Cognitive Decline in Vascular Dementia. *Front Neurol*. 2021;12:755046. https://doi.org/10.3389/fneur.2021.755046
66. Mohammad Rahimi GR, Hejazi K, Hofmeister M. The effect of exercise interventions on Irisin level: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *EXCLI J*. 2022;21:524-539. https://doi.org/10.17179/excli2022-4703
67. Kim J, McKenna CF, Salvador AF, et al. Cathepsin B and Muscular Strength are Independently Associated with Cognitive Control. *Brain Plast*. 2022;8(1):19-33. https://doi.org/10.3233/BPL-210136
68. Cao Z, Min J, Tan Q, et al. Circulating insulin-like growth factor-1 and brain health: Evidence from 369,711 participants in the UK Biobank. *Alzheimers Res Ther*. 2023;15(1):140. https://doi.org/10.1186/s13195-023-01288-5

Поступила 06.08.2024
Received 06.08.2024
Принята к печати 14.08.2024
Accepted 14.08.2024