

УДК 616-092

Пластичность мозга

Пальцын А.А.^{1,2}, Свиридкина Н.Б.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии».
125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

² Федеральное Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская Академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
123995, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

Пластичность мозга – способность изменяться под действием внутренних и внешних факторов и, в качестве следствия, изменять тело. Мозг – посредник, между организмом (телом) и средой. Среда и условия жизни постоянно изменяются. Через мозг осуществляются приспособления к этим изменениям организма, направленные на сохранение жизни в изменившихся условиях. Диапазон пластических возможностей мозга иллюстрируется способностью осязания заменить зрение, или способностью когнитивных и физических нагрузок, диеты, сна существенно замедлить возрастную деградацию физического и умственного здоровья. Пластичность мозга – главное условие здоровья и долголетия. Другого «эликсира молодости» сегодня нет и, по-видимому, никогда не будет. Способ поддержания пластичности мозга – его занятость. Путь к деградации мозга – интеллектуальный и физический покой.

Ключевые слова: мозг; пластичность мозга; физические нагрузки; кетоновые тела; сенсорное замещение; нейрогенез.

Для цитирования: Пальцын А.А., Свиридкина Н.Б. Пластичность мозга. *Патогенез*. 2020; 18(3): 68-76.

DOI: 10.25557/2310-0435.2020.03.68-76

Для корреспонденции: Пальцын Александр Александрович, e-mail: lrrp@mail.ru

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 26.04.2020

Brain plasticity

Paltsyn A.A.^{1,2}, Sviridkina N.B.

¹ Institute of General Pathology and Pathophysiology,
Baltiyskaya Str. 8, Moscow 125315, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education,
Barrikadnaya Str. 2/1, Moscow 123995, Russian Federation

Plasticity of the brain is an ability to change under the influence of internal and external factors and, as a consequence, to change the body. The brain is a mediator between the organism (body) and the environment. The environment, living conditions, is continuously changing. Adaptation to these changes in the body aimed at preserving life in the changed conditions occurs via the brain. The range of plastic capabilities of the brain is illustrated by the ability of touch to replace vision or the ability of cognitive and physical exercise, diet, and sleep to slow down significantly the age-related decline of physical and mental health. Plasticity of the brain is the main condition for health and longevity. There is no other “elixir of youth” today and, apparently, will never be. A way to maintain brain plasticity is to keep it busy. The path to brain degradation is mental and physical quiescence.

Key words: brain; plasticity of the brain; physical exercise; ketone bodies; sensory substitution; neurogenesis.

For citation: Paltsyn A.A., Sviridkina N.B. [Brain plasticity]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2020; 18(3): 68-76. (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2020.03.68-76

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

Funding. The study had no sponsorship.

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

Received: 26.04.2020

Страницы «пластичность мозга» нет в русскоязычной Википедии. В англоязычной Википедии (Wikipedia) есть такой текст: «brain plasticity, or neural plasticity, is the ability of the brain to change continuously throughout an individual’s life».

Нам такое определение кажется разумным, и под него мы будем строить лекцию. Отметим только, что пластичность мозга выражается на многих уровнях, по сути, *бесчисленном их числе*. Следовательно, одномоментное рассмотрение на каком-то одном уровне всегда и неизбежно будет неполно-схематичным. Огром-

ность и даже неисчерпаемость темы, тем более не для многотомного издания, а всего лишь для лекции, очевидна, и мы старались выбирать сюжеты научно интересные и практически значимые.

Прогресс науки быстро расширяет сферу знаний, подпадающих под «шапку» пластичности мозга. Сегодня наиболее яркими, вызывающими восхищение мудростью природы и умом её исследователей, представляются работы, начатые Bach-у-Rita с сотрудниками [1]. Они не постеснялись задать природе, как тогда казалось, глупый и дерзкий вопрос: не обладает ли мозг

такой неправдоподобно огромной пластичностью, что может компенсировать отсутствие одной сенсорной системы, передачей этой функции другой сенсорной системе? Теперь ими доказано, что способность мозга к изменениям настолько велика, что даже если речь касается такой сложнейшей сенсорной системы, как зрение, можно уверенно сказать — «да»!

Речь идет о сенсорной замене. Справедливости ради, следует вспомнить, что величайшее достижение в этой области, как и в области информатики (теперь считающейся исключительно компьютерным занятием), принадлежит изобретателю или изобретателям письменности. Видя всего лишь текст, мы представляем не только зрительные (без сенсорной замены) образы. Но также звуки, вес, температуру, запахи. Иными словами: образы, создаваемые другими сенсорными системами.

Понятно, что наиболее «жгучей» задачей сенсорной замены предстает компенсация самой тяжелой сенсорной утраты — зрения. Важный момент на пути её решения заключается в том, что почти всегда человек, утративший зрение, утрачивает не центральный анализатор в мозге, а периферическую его часть — сетчатку. Следовательно, для регенерации сенсорной системы необходимо создать искусственный рецептор и соединить его с центральным анализатором.

Задачу пытаются решить преобразованием визуальной информации в звуковую или тактильную. Но может ли и с какой степенью адекватности мозг видеть через слух или осязание? Замещение зрения осязанием было использовано Bach-у-Rita с сотрудниками в раннее указанной работе, оно описано во многих других его статьях и книгах и детально изложено в обзоре 2003 года [2]. Авторы называют своё устройство тактильно-видео сенсорным замещением. Схематически это выглядит следующим образом. Закрепленная на голове слепого человека маленькая CCD камера создает изображение окружающего пространства, разложенное на 144 пикселя. Это изображение через дисплей и гибкий 144 канальный кабель передается на 144 точки языка слепого человека. Понятно, что в первый момент использования этой конструкции никакого представления об окружающем пространстве у человека не возникает. Нужен опыт движений в таких условиях. Чтобы поток ощущений с языка (очень чуткого органа) воспринимался как изображение окружающего пространства. Способность мозга к пластической перестройке, эффективность создаваемой им замены видения осязанием демонстрируется таким фактом. При достаточном опыте обучающийся «видит» языком настолько четко, что слепой человек может ударить рукой по падающему со стола мячу!

Мы не станем дальше уходить в этом направлении потому, что основную свою задачу видим в рассмотрении пластичности мозга в области, не столь поражающей воображение, как сенсорная замена, но зато многократно сильнее поражающей здравоохранение

своей распространенностью, а именно: при старении людей и «возрастных» болезнях. Однако прежде, чем расстаться с великолепными работами Bach-у-Rita и его последователей, сообщаем, что на русском языке издана по этой теме популярная, но интересная и врачам, книга Нормана Дойджа «Пластичность мозга».

Диеты и долголетие

Главный фактор эволюции — способность добывать пищу. Но эта способность стала фактором отбора только потому, что не всегда оказывалась достаточной для сохранения жизни. Продолжали жить те, кто больше пищи добывал и те, кто успешнее переносил недостаток пищи, рациональнее её расходовал. Представители последней категории животных преуспели в эволюции созданием интересных и актуальных для современной медицины механизмов. Очень важный момент! Если способность добыть много пищи просто сохраняет жизнь, то для способности выжить при недостатке пищи необходимо изменить себя. Этим приемом пользуются все живые существа, начиная с бактерий. Но на создание таких изменений эволюция под действием факторов среды «тратит» тысячи лет. На столь медленный темп эволюция реагировала созданием ускорителя эволюции — мозга. Этот важнейший для приспособления всех живых существ орган у человека многократно усилил свою приспособительную мощь возможностью обмениваться опытом приспособлений, в частности, путем написания научных статей.

Современный «среднестатистический» человек ест 3 раза (иногда чаще) в сутки, поддерживая этим высокое содержание гликогена в печени. Столь часто пополняемые запасы гликогена становятся постоянным (непрерываемым) источником глюкозы как энергетического субстрата для незанятого физическим трудом (поэтому мало расходующего энергию) человека. Только при достаточно продолжительном сроке после приема пищи, сокращающем запасы гликогена в печени, в адипоцитах развивается процесс липолиза. Очень важный момент: истощению гликогена и переключению на липолиз одинаково способствуют *голодание* и *движение*. Образующиеся в ходе липолиза жирные кислоты при конечном разложении до углекислого газа и воды гораздо более эффективны как производители АТФ и энергии, чем углеводы. Все животные запасают энергию в виде жира, потому, что по энергоемкости 4,6 кг жира равны 31 кг гликогена. Такая энергоемкость жира дает возможность императорским пингвинам оставаться живыми в очень холодном месте и без еды в течение 5 месяцев [3]. У нормальных по запасам жира, сравнительно с пингвинами и тучными людьми, индивидуумов, уже несколько часов голодания стимулируют образование в печени из жирных кислот кетонных тел (КТ): β-оксималяной кислоты (β-гидроксипутирата), ацетоуксусной кислоты (ацето-

ацетата) и ацетона. Не менее важным, стимулом образования КТ является физическая нагрузка [4]. Без физической и пищевой нагрузки концентрация в плазме человека КТ составляет 0,05-0,10 мМ [5].

Продукция КТ в печени, астроцитах (в низкой концентрации) и Т-клетках усиливается при физических нагрузках, голодании, ограничении углеводов в пище (кетогенной диете), низком содержании инсулина. В таких случаях концентрация КТ может возрастать до 5-7 мМ. Если эти величины кетонемии регистрируются при кетогенных диетах, физических нагрузках, умеренном питании, то их следует воспринимать как свидетельство благоприятного, способствующего здоровью метаболизма, поскольку КТ – энергоноситель для мозга, сердца, скелетных мышц. В то же время, биологическая роль КТ выходит далеко за рамки энергетических дублеров углеводов. И при достаточности углеводов они выполняют важные метаболические и сигнальные функции. КТ – медиаторы, регулирующие посттрансляционную модификацию белков, воспаление и оксидативный стресс. Обнаружено терапевтическое действие КТ при болезнях нервной системы, раке, заболеваниях сердечно-сосудистой системы и, конечно, необъятном комплексе патологических состояний, связанных с ожирением [6]. Есть сообщения о нейропротективном и улучшающем когнитивные функции действии КТ [7]. Около 70% КТ составляет β -гидроксибутират (β -hydroxybutyrate (ВНВ)). Он способен проникать через ГЭБ, заменять глюкозу в питании мозга и действовать как сигнальная молекула в клетке – регулятор транскрипции и антиоксидант с протективным действием при ишемиях и неврологических болезнях [5]. КТ – жиропроизводный энергоноситель не только для мозга, но также для сердечной и скелетных мышц, включающийся при недостатке питательных веществ и интенсивной нагрузке.

В 2000 году была опубликована работа японо-американского коллектива, создавшего в культуре нейронов изменения, сходные с изменениями этих клеток при болезнях Альцгеймера и Паркинсона и приводящие к гибели клеток в культуре. Добавление в среду культивирования 4 мМ ВНВ предотвращало гибель культур [8]. Сегодня есть и клинические (из Японии) сообщения о благоприятном действии кетогенной диеты при болезни Альцгеймера [9]. Двадцать больных ($73,4 \pm 6,0$ лет, 11 мужчин) ежедневно получали по 50 г еды, содержащей 20 г КТ. Контроль: такое же по виду, объему, вкусу и калорийности плацебо. Длительность наблюдения – 12 недель. Исследования ежемесячно. Хотя концентрации в крови КТ увеличивались уже через 2 часа после кетогенного приема, первые признаки улучшения логической памяти сравнительно со стартовым уровнем отмечены через 8 недель. Они стали значительно больше через 12 недель.

Переядание и малоподвижность у человека сопровождается 1) оксидативными повреждениями белков,

ДНК и липидов; 2) воспалениями; 3) увеличением содержания поврежденных белков и органелл; 4) повышением уровня глюкозы, инсулина; 5) нарушением содержания инсулиноподобного фактора роста 1 (Insulin-Like Growth Factor 1[†] – IGF-1). Описаны различные варианты благотворных изменений при ограничениях питания. Известность таких изменений на уровне «народных» знаний измеряется веками. Вполне квалифицированное научное сообщение и, наверняка не самое раннее мы нашли, например, в статье 1987 года [10]. Сравнивали мышей, содержащихся после разлучения с матерями до возраста 35 месяцев на пищевых режимах 95 и 55 ккал в неделю. Ограничение питания увеличивало подвижность и обучаемость животных.

Исследования на животных показали надежные и воспроизводимые положительные эффекты фастинага (ограничения питания) на показатели здоровья, включая инсулин-чувствительность, снижение кровяного давления, телесного жира, IGF-1, инсулина, глюкозы, атерогенных липидов и воспаления. Выбирают различные режимы фастинага. Есть сведения, что уже через 12 часов после приема пищи происходит (конечно, постепенное) метаболическое переключение с использования в качестве источника энергии глюкозы на энергию кетонов. Важно, что это означает переключение метаболизма с синтеза липидов/холестерина и их запасаение, на мобилизацию и истощение запасов [11].

Прием пищи через день в течение 2-4 недель снижал показатели оксидативного стресса и воспаления у больных астмой. Такие же благоприятные изменения наблюдали у женщин с избыточным весом и риском рака молочной железы при соблюдении режима: 2 «голодных» дня в неделю. У пожилых мужчин в таком режиме наблюдали: снижение веса, массы жира и улучшение настроения. Во всех, указанных группах снижался уровень IGF-1 [3].

Главный механизм фастинага – стресс-ответ, по механизму гормезиса. Он включает: защиту от ДНК-повреждений, подавление избыточного клеточного роста, усиление апоптоза поврежденных клеток, замедление или предотвращение формирования и роста раковых клеток. Фастинг нельзя применять у детей, очень старых и худых людей. Фастинг дольше 24 часов следует проводить под наблюдением врача или в клинике. Желательно фастинг комбинировать с физическими нагрузками.

Простое и легко выполнимое условие организации суточного режима: прием всей потребляемой за сутки еды в течение 10 часов (выбранных каждым участником по его желанию) и «голодание» в оставшиеся 14 часов. Продолжительность эксперимента 12 недель. Это позволило 19 участникам – пациентам с метаболическим синдромом – достигнуть многих улучшений здоровья. Уменьшить массу тела, общее содержание жира и содержание висцерального жира, снизить кровяное давление, содержание атерогенных липидов,

гликированного гемоглобина, сократить окружность талии, улучшить сон [12].

Сон и долголетие

Чередование дней и ночей на Земле равно по долголетию Планете. Столь долго существующие и столь резко отличающиеся состояния, конечно, создали много циркадных особенностей в характеристиках живой материи. Суточные вариации освещенности, температуры обусловили соответствующие особенности двигательной активности и питания. Они отразились в структуре и функции всех систем и органов, в ритмах метаболических процессов, гармонизируемых супрахиазматическим ядром гипоталамуса [13]. И в нарушениях здоровья при активности в темное время суток [14].

У мышей, дефицитных по циркадному фактору BMAL1 (белок мозга и мышц) нарушался нормальный ритм экспрессии нескольких генов. На уровне организма это проявлялось преждевременным старением, малым ростом, ранней смертностью, саркопенией, катарактами, уменьшением размера органов (кроме печени, величина мозга не указана), малым содержанием подкожного жира, медленным ростом шерсти, повышенным содержанием активных форм кислорода в почках, сердце и селезенке [15].

При черепно-мозговой травме у животных с ночной активностью – крыс – обнаружено отставленное (через 28 дней) влияние данного воздействия на показатели цикла «сон-бодрствование»: повышение продолжительности сна за счёт возрастания длительности периодов сна в темное время суток в часы активного бодрствования [16].

Датские ученые опубликовали результаты исследования, показавшего влияние на когнитивные способности регулятора циркадных функций – мелатонина. У пятидесяти мужчин в возрасте 57-59 лет (24 – когнитивно здоровых и 26 – когнитивно дефектных) определяли каждые 4 часа в течение суток содержание в слюне мелатонина и кортизола. Содержание кортизола большую часть суток было сравнительно низким. Узкий пик резкого увеличения приходился на 8 часов утра и по динамике концентрации этого вещества группы почти не отличались. Существенное различие групп выявилось по динамике концентрации мелатонина. У когнитивно уязвимых пик – около 7 пкг/мл в 24 часа; у когнитивно-нормальных пик – около 11 пкг/мл в 4 часа. Различия статистически достоверны [17].

Разумное использование циркадных ритмов порой позволяет простым способом добиться результатов, не достижимых для дорогой фармакохимии. Так, увеличение освещённости помещений в часы бодрствования улучшило объективные и субъективные показатели качества сна пациентов с деменцией и болезнью Альцгеймера [18]. Есть подтверждение этих данных недавним исследованием [19].

Физические и когнитивные нагрузки и нейропластичность

Нарушение сна не единственное и не самое тяжелое проявление болезни Альцгеймера. Каковы сегодня результаты ориентированных на пластичность мозга усилий в этой самой трудной морально и материально, как для семей, так и для общества проблеме? Актуальность вопроса усугубляется крайне неблагоприятной динамикой развития ситуации. Сегодня среди американцев 65 лет и старше указывается число больных 5,8 миллиона, к середине века прогнозируется 13,8 миллиона [20]. Статистика по болезни пессимистична. Между 2000 и 2018 годами смертность от инсульта, СПИДа и болезней сердца снижалась, а смертность от болезни Альцгеймера увеличилась на 146,2% [20].

Поскольку болезнь Альцгеймера поражает пожилых и старых людей, контролем для неё должны быть исследования пластичности мозга в старости, не отягощенной этой болезнью. Мы бы не называли старость старостью, если бы она не связывалась с ухудшением всех способностей и функций организма. Это жизненным опытом ощущаемое положение, конечно, многократно подтверждено научными исследованиями. Также вероятно не стоит тратить пространство статьи и время читателя на сообщения о замедлении физической деградации движением, а умственной – интеллектуальной занятостью. Но заслуживает упоминания и размышлений следующий важный и *a priori* не очевидный факт: снижение смертности от всех причин на 20-30% людей физически активных – сравнительно с людьми пассивными [21, 22]. Одно из популярных исследований (962 цитирований к 28.05.2020) по этой теме провели Эриксон с соавторами [23]. У шестидесяти участников исследования (73% женщин, средний возраст – 67,6 года) в результате аэробных тренировок умеренной интенсивности 3 раза в неделю, обнаружили увеличение гиппокампа на 1% (в контроле объем снижался на такую же величину), повышение концентрации BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor – нейротрофический фактор мозга), в сыворотке и улучшение пространственной памяти.

Выборку 4945 жителей Рейкьявика обоего пола физически более или менее активных в средние годы жизни исследовали в старости – через 26 лет. Нашли у бывших активными лучшее сохранение когнитивной функции и меньше случаев старческой деменции [24]. В исследовании Erickson'a с соавторами [25] было показано, что нагрузки меняют структуру мозга даже у пожилых людей (средний возраст 78 лет). После 9 лет достаточно продолжительной еженедельной ходьбы увеличивался объем фронтальной, окципитальной, энторинальной коры и гиппокампа. Через 13 лет была выявлена положительная связь морфологического увеличения мозга с сохранением когнитивной функции.

Недавние исследования методом позитронно-эмиссионной томографии с лигандом для бета-амилоида

обнаружили его у молодых взрослых людей. Мета-анализ показал, что бета-амилоид может появиться приблизительно за 20 лет до каких-либо клинических признаков деменции. Около 20% людей без деменции содержат бета-амилоид в мозге [26]. Эти данные можно использовать как прием выявления зоны риска деменции. Можно раньше начать профилактику.

Известно, что у женщин болезнь Альцгеймера развивается чаще, чем у мужчин и протекает с раньше и больше выраженными когнитивными изменениями, чем у мужчин [27]. Эстроген снижает риск развития болезни, замедляет появление и выраженность когнитивных изменений. Влияние эстрогена на когнитивные и даже двигательные способности выявляется многочисленными изменениями, развивающимися в менопаузе: памяти, внимания, умственной и физической ориентировки, ловкости [27]. Следует отметить, что у многих женщин таких изменений в постменопаузе не бывает.

Мрачность ситуации с болезнью Альцгеймера повышает значение физических и когнитивных нагрузок в проблеме «нейропластичность». Дело в том, что из огромного числа разнообразных приемов профилактики и лечения болезни, только *нагрузки*, конечно в меньшей, чем желательно степени, но всё же *реально действенный* фактор. Без побочных эффектов при разумном назначении. Так мета-анализ 117 410 исследуемых со сроком наблюдения от 1 года до 23 лет показал, что защитный эффект физкультуры при болезни Альцгеймера не только проявляется, но даже более выражен, чем при других видах деменции [28]. Увеличение пластичности мозга физической и когнитивной «гимнастикой» имеет ряд положительных следствий в аспекте болезни Альцгеймера. Физическая активность уменьшает риск возникновения болезни [29]. Нагрузки физические, а ещё лучше, и когнитивные, не способны вылечить больного, но способны «отодвинуть» в более поздний возраст появление неврологических и психиатрических симптомов и уменьшить тяжесть их проявления. Учитывая трудности, если не сказать — мучения, испытываемые больным и, в не меньшей степени, ухаживающими за ним людьми, такой сдвиг дорогого стоит [30, 31].

Нейрогенез и пластичность мозга

Пластичность мозга — проблема первостепенного значения для всей неврологии. Но пластичность мозга при болезни Альцгеймера отличается особенностью, значение которой, пока не ясное, будучи выясненным, существенно повлияет на понимание механизмов работы мозга в норме и в болезни не только Альцгеймера, но любой. Излагаем по статье Moreno-Jiménez с соавт. (не единственной по результатам и их трактовке), описывающей патологию гиппокампа при болезни Альцгеймера [32]. Констатируя, как и другие исследователи, значительные нарушения функции гиппо-

кампа, авторы объясняют развившуюся патологию тем, что в гиппокампе, являющемся в норме областью пожизненного нейрогенеза (так они считают), этот процесс прекращается или существенно замедляется. Свое объяснение авторы аргументируют литературными ссылками, демонстрирующими положительное действие нейрогенеза в гиппокампе на когнитивные способности *мышей*. Другое, уже собственное доказательство трактовки результатов Moreno-Jiménez с соотр: они исследовали зубчатые извилины 13 неврологически здоровых людей до девятого десятилетия жизни и обнаружили «тысячи незрелых нейронов на различных стадиях дифференцировки». Авторы заключают, что нарушение пролиферации и дифференцировки нейронов зубчатой извилины является причиной когнитивных расстройств при болезни Альцгеймера. Нормализацию нейрогенеза в зубчатой извилине называют целью «с выдающимся (outstanding)» терапевтическим потенциалом», новым направлением лечебной стратегии. Такая же мысль об одном из существенных моментов патогенеза болезни Альцгеймера высказывается и в ряде других публикаций. Она интересна для нас тем, что выражает мнение о пластичности мозга и тем, что это мнение неверное.

Первая претензия к направлению, которое назовем «пластичность мозга в нейрогенезе» — техническая. Многими исследованиями отрицается факт появления в мозге взрослого человека вновь образованных, зрелых нейронов. Из большого числа статей с таким содержанием выбираем для ссылки, во-первых, международную (Испания, США, Китай), во-вторых, подписанную 19 авторами, среди которых корифеи проблемы, в-третьих, опубликованную в Nature [33]. Авторы исследовали образцы человеческого мозга от 14-го дня внутриутробного развития до 77 лет после рождения. Анализировали и операционный материал — участки гиппокампа удаленные при хирургическом лечении эпилепсии. Использовали цитохимические маркеры пролиферирующих и нейральных прогениторных клеток: Ki-67⁺, SOX1⁺, SOX2⁺ а также маркеры незрелых нейронов: DCX⁺, PSA-NCAM⁺. Пытались идентифицировать юные нейроны по форме клетки в электронно-микроскопическом изображении: длинные, стройные, простой (малоотростчатой) формы. Обнаружили, что содержание юных нейронов снижается от 1618 клеток/мм² при рождении, до 12 клеток/мм² в возрасте 7 лет и 2 клеток/мм² в 13 лет. После 18 лет юные (DCX⁺) нейроны «почти не встречались».

Испанские нейробиологи (земляки Кахалы) публикуют возражения на статью Sorrells с соавторами [32]. Есть возражения и из других стран. Литературы (разноречивой) по этому вопросу много. Однако есть причины думать, что эти большие исследовательские и писательские усилия направлены на решение, может быть, второстепенного вопроса неврологии. После Дарвина мы все эволюционисты. Но по создавшейся традиции склонны гораздо больше замечать поражаю-

щие воображение «мудростью природы» соответствия изменений организма условиям среды. Но среда и её обитатели меняются и что-то прежде «мудрое» может стать ненужным и даже вредным. Эволюция это устранил, но потратит время, измеряемое не одним поколением носителей утратившего актуальность признака. Степень сохранения исчезающего признака у представителей одного поколения не может быть одинаковой. Эту спекуляцию мы предлагаем, как смягчающий вариант сурового объяснения находок нейрогенеза у взрослых людей методическим несовершенством исследования.

Огромны этические и технические трудности интересующих нас неврологических исследований на человеке. Может быть, ещё более трудны исследования на других млекопитающих с большим мозгом: дельфинах и китах. Эти трудности позволили материалу, полученному на грызунах, оказывать существенное и, порой, доминирующее влияние на представления о регенерации мозга вообще. И переносить эти представления на мозг человека, в частности. Однако в самые последние годы жизнь вновь убедила в справедливости закона перехода количества в качество. Увеличение мозга (числа нейронов) меняет один из механизмов пластичности. Нагрузки и повреждения теперь (в большом мозге) компенсируются не пролиферацией и включением в функцию новых нейронов, а включением в функцию дополнительных связей между исходно многочисленными нейронами [34]. Кроме того, сравнительно недавно открыли у млекопитающих с большим мозгом популяцию незрелых (DCX⁺ и PSA-NCAM⁺) нейронов. Слово «незрелых» не означает, что они появились недавно и к моменту анализа не успели созреть. Незрелые нейроны образуются внутриутробно, но по цитохимическим маркерам и морфологии остаются незрелыми до старости. Есть существенные поводы считать их регенераторным резервом мозга. У животных с малым мозгом и короткой жизнью (например, мышей) их немного в количестве и в распространенности: небольшой участок палеокортекса. У живущих дольше и имеющих больший мозг овец, незрелые нейроны, наряду с палеокортексом распространились на значительном пространстве неокортекса и в подкорке [35]. Пока функция этих клеток неизвестна, и нет данных об их интеграции в предсуществующие нейронные связи. Но увеличение распространенности с увеличением мозга и срока жизни млекопитающего, пробуждает подозрения и стимулирует интерес к исследованию. Понятно, что есть соблазн предположить у них заместительную функцию без нейрогенеза (только путем дифференцировки) у взрослых.

Заключение

Отсутствие окончательного решения вопроса о нейрогенезе у взрослых людей не препятствует разра-

ботке достаточно обоснованных и успешных современных путей медицинского использования пластичности мозга. Ситуация, возможно парадоксальная, но она такая, какая есть. Главная забота современного, явно избыточного для планеты человечества, жить дольше без тяжелых болезней. Цель медицины – всемерно этому способствовать, не обращая внимания на избыточность. Каждому – своё. Как предотвратить, замедлить, или даже уменьшить возрастной когнитивный ущерб нормального старения? Когнитивное старение – не деменция, не результат потери нейронов, но изменение связей, нарушающее функцию мозга. Для продления жизни, да ещё в приемлемом состоянии, необходима стимуляция пластичности мозга, которая в данном контексте есть сохранение связей и даже образование новых. Очевидно, что в решении столь масштабной «пожизненной» задачи маловероятна действенность кратковременных мероприятий, необходим образ жизни, ориентированный на пластичность мозга. Сегодня доказана действенность таких факторов образа жизни как физические и когнитивные нагрузки, сон, диета и стресс-защита. Исследованием Verghyuan с сотрудниками [36] было показано улучшение исполнительных функций в итоге 2-месячного курса силовых и аэробных нагрузок (3 раза в неделю в течение часа) у 47, закончивших полный курс, мужчин 60–85 лет. Мы не станем приводить конкретные примеры действенности других, указанных выше, факторов образа жизни. Они достаточно известны. Посвященные им публикации многочисленны. Но хотим обратить внимание читателя на следующий принципиальный момент. Редко можно найти исследование на эту тему с продолжительностью наблюдений больше полугода. Конечно, даже при самых благоприятных результатах таких сообщений, реальным фактором здоровья они станут только при использовании не в срок, указанных в статье, а в течение *всей жизни*.

Законы философии не регулируются эмоциями. Поэтому, сдерживая чувство горечи, попытаемся холодно представить развивающуюся по закону отрицания отрицания судьбу пластичности мозга. Без неё не было бы современной цивилизации. Человечеству не достичь бы такого уровня технологического развития. Но сегодня, используя пластичность мозга, масс-медиа заставляют людей острее воспринимать формируемое манипуляционными технологиями представление о мире, сравнительно с реальными, непосредственными впечатлениями от него. Под «наркотом» телевидения человечество более массово и остро реагирует на брак или развод «раскрученных» медийных однодневок, чем на уничтожение вида растений или животных, исчезновение или несовместимое с жизнью загаживание территорий, водоемов, воздуха. Конечный результат таких превращений пластичности мозга – её исчезновение вместе с жизнью на Земле.

Список литературы

- Bach-y-Rita P., Collins C.C., Saunders F.A., White B., Scadden L. Vision substitution by tactile image projection. *Nature*. 1969; 221(5184): 963-964. DOI: 10.1038/221963a0
- Bach-y-Rita P., Kercel S.W. Sensory substitution and the human-machine interface. *Trends Cogn. Sci.* 2003; 7(12): 541-546. DOI: 10.1016/j.tics.2003.10.013
- Longo V.D., Mattson M.P. Fasting: Molecular Mechanisms and Clinical Applications. *Cell Metab.* 2014; 19(2): 181-192. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.12.008
- Mattson M.P., Moeh K., Ghena N., Schmaedick M., Cheng A. Intermittent metabolic switching, neuroplasticity and brain health. *Nat. Rev. Neurosci.* 2018; 19(2): 63-80. DOI: 10.1038/nrn.2017.156
- Dąbek A., Wojtala M., Pirola L., Balcerczyk A. Modulation of Cellular Biochemistry, Epigenetics and Metabolomics by Ketone Bodies. Implications of the Ketogenic Diet in the Physiology of the Organism and Pathological States. *Nutrients*. 2020; 12(3): 788. DOI: 10.3390/nu12030788
- Puchalska P., Crawford P.A. Multi-dimensional Roles of Ketone Bodies in Fuel Metabolism, Signaling, and Therapeutics. *Cell Metab.* 2017; 25(2): 262-284. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.12.022
- Paoli A., Bianco A., Damiani E., Bosco G. Ketogenic diet in neuromuscular and neurodegenerative diseases. *Biomed. Res. Int.* 2014; 2014: 474296. DOI: 10.1155/2014/474296
- Kashiwaya Y., Takeshima T., Mori N., Nakashima K., Clarke K., Veech R.L. D-beta-hydroxybutyrate protects neurons in models of Alzheimer's and Parkinson's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2000; 97: 5440-5444. DOI: 10.1073/pnas.97.10.5440
- Ota M., Matsuo J., Ishida I., Takano H., Yokoi Y., Hori H., Yoshida S., Ashida K., Nakamura K., Takahashi T., Kunugi H. Effects of a medium-chain triglyceride-based ketogenic formula on cognitive function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Neurosci. Lett.* 2019; 690: 232-236. DOI: 10.1016/j.neulet.2018.10.048
- Ingram D.K., Weindruch R., Spangler E.L., Freeman J.R., Walford R.L. Dietary restriction benefits learning and motor performance of aged mice. *J. Gerontol.* 1987; 42(1): 78-81. DOI: 10.1093/geronj/42.1.78
- Anton S.D., Moehl K., Donahoo W.T., Marosi K., Lee S., Mainous A.G., Leeuwenburgh C., Mattson M.P. Flipping the Metabolic Switch: Understanding and Applying Health Benefits of Fasting. *Obesity (Silver Spring)*. 2018; 26(2): 254-268. DOI: 10.1002/oby.22065
- Wilkinson M.J., Manoogian E.N.C., Zadorian A., Lo H., Fakhouri S., Shoghi A., Wang X., Fleischer J.G., Navlakha S., Panda S., Taub P.R. Ten-Hour Time-Restricted Eating Reduces Weight, Blood Pressure, and Atherogenic Lipids in Patients with Metabolic Syndrome. *Cell Metab.* 2020; 31(1): 92-104. DOI: 10.1016/j.cmet.2019.11.004
- Manoogian E.N.C., Panda S. Circadian rhythms, time-restricted feeding, and healthy aging. *Ageing Res Rev.* 2017; 39: 59-67. DOI: 10.1016/j.arr.2016.12.006
- Артеменков А.А. Этиопатогенетические механизмы возникновения дезадаптивных расстройств у человека в процессе обучения. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2018; 62(2): 122-128. DOI: 10.25557/0031-2991.2018.02.122-128
- Kondratov R.V., Kondratova A. A., Gorbacheva V.Y., Vykhoanets O. V., Antoch M. P. Early aging and age-related pathologies in mice deficient in BMAL1, the core component of the circadian clock. *Genes Dev.* 2006; 20(14): 1868-1873. DOI: 10.1101/gad.1432206
- Гаврилов Ю.В., Деревцова К.З., Корнева Е.А. Функциональные изменения цикла «сон-бодрствование» после черепно-мозговой травмы в эксперименте. *Патогенез*. 2019; 17(1): 50-56. DOI: 10.25557/2310-0435.2019.01.50-56
- Waller K.L., Mortensen E.L., Avlund K., Fagerlund B., Lauritzen M., Gammeltoft S., Jennum P. Melatonin and cortisol profiles in late midlife and their association with age-related changes in cognition. *Nat. Sci. Sleep.* 2016; 8: 47-53. DOI: 10.2147/NSS.S75946
- Ancoli-Israel S., Gehrman P., Martin J.L., Shochat T., Marler M., Corey-Bloom J., Levi L. Increased light exposure consolidates sleep and strengthens circadian rhythms in severe Alzheimer's disease patients. *Behav. Sleep Med.* 2003; 1(1): 22-36. DOI: 10.1207/S15402010BSM0101_4
- Ferini-Strambi L., Galbiati A., Casoni F., Salsone M. Therapy for Insomnia and Circadian Rhythm Disorder in Alzheimer Disease. *Curr. Treat. Options Neurol.* 2020; 22(2): 4. DOI: 10.1007/s11940-020-0612-z
- 2020 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement.* 2020; 16(3): 391-460. DOI: 10.1002/alz.12068
- Katzmarzyk P.T., Janssen I., Ardern C.I. Physical inactivity, excess adiposity and premature mortality. *Obes. Rev.* 2003; 4(4): 257-290. DOI: 10.1046/j.1467-789x.2003.00120.x
- Samitz G., Egger M., Zwahlen M. Domains of physical activity and all-cause mortality: systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *Int. J. Epidemiol.* 2011; 40(5): 1382-1400. DOI: 10.1093/ije/dyr112
- Erickson K.I., Voss M.W., Prakash R.S., Basak C., Szabo A., Chaddock L., Kim J.S., Heo S., Alves H., White S.M., Wojcicki T.R., Mailey E., Vieira V.J., Martin S.A., Pence B.D., Woods J.A., McAuley E., Kramer A.F. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2011; 108(7): 3017-3022. DOI: 10.1073/pnas.1015950108
- Chang M., Jonsson P.V., Snaedal J., Bjornsson S., Saczynski J.S., Aspelund T., Eiriksdottir G., Jonsdottir M.K., Lopez O.L., Harris T.B., Gudnason V., Launer L.J. The Effect of Midlife Physical Activity on Cognitive Function Among Older Adults: AGES – Reykjavik Study. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2010; 65(12): 1369-1374. DOI: 10.1093/gerona/gdq152
- Erickson K.I., Raji C.A., Lopez O.L., Becker J.T., Rosano C., Newman A.B., Gach H.M., Thompson P.M., Ho A.J., Kuller L.H. Physical Activity Predicts Gray Matter Volume in Late Adulthood: The Cardiovascular Health Study. *Neurology*. 2010; 75(16): 1415-1422. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181f88359
- Jansen W.J., Ossenkuppe R., Knol D.L., Tijms B.M., Scheltens P., Verhey F.R., Visser P.J., Amyloid Biomarker Study Group; Aalten P., Aarsland D., Alcolea D., Alexander M., Almdahl I.S., Arnold S.E., Baldeiras I., Barthel H., van Berckel B.N.M., Bibeau K., Blennow K., Brooks D.J., van Buchem M.A., Camus V., Cavado E., Chen K., Chetelat G., Cohen A.D., Drzezga A., Engelborghs S., Fagan A.M., Fladby T., Fleisher A.S., van der Flier W.M., Ford L., Förster S., Fortea J., Foskett N., Frederiksen K.S., Freund-Levi Y., Frisoni G.B., Froelich L., Gabryelewicz T., Gill K.D., Gkatzima O., Gómez-Tortosa E., Gordon M.F., Grimmer T., Hampel H., Hausner L., Hellwig S., Herukka S.-K., Hildebrandt H., Ishihara L., Ivanoiu A., Jagust W.J., Johannsen P., Kandimalla R., Kapaki E., Klimkiewicz-Mrowiec A., Klunk W.E., Köhler S., Koglin N., Kornhuber J., Kramberger M.G., Van Laere K., Landau S.M., Lee D.Y., de Leon M., Lisetti V., Lleó A., Madsen K., Maier W., Marcusson J., Mattsson N., de Mendonça A., Meulenbroek O., Meyer P.T., Mintun M.A., Mok V., Molinuevo J.L., Møllergård H.M., Morris J.C., Mroczko B., Van der Mussele S., Na D.L., Newberg A., Nordberg A., Nordlund A., Novak G.P., Paraskevas G.P., Parnetti L., Perera G., Peters O., Popp J., Prabhakar S., Rabinovic G.D., Ramakers I.H.G.B., Rami L., Resende de Oliveira C., Rinne J.O., Rodrigue K.M., Rodriguez-Rodriguez E., Roe C.M., Rot U., Rowe C.C., Rütger E., Sabri O., Sanchez-Juan P., Santana I., Sarazin M., Schröder J., Schütte C., Seo S.W., Soetewey F., Soininen H., Spuru L., Struyfs H., Teunissen C.E., Tsolaki M., Vandenbergh R., Verbeek M.M., Villemagne V.L., Vos S.J.B., van Waalwijk van Doorn L.J.C., Waldeemar G., Wallin A., Wallin Å.K., Wiltfang J., Wolk D.A., Zboch M., Zetterberg H. Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis. *JAMA*. 2015; 313(19): 1924-1938. DOI: 10.1001/jama.2015.4668
- Dumas J.A. Strategies for Preventing Cognitive Decline in Healthy Older Adults. *Can. J. Psychiatry*. 2017; 62(11): 754-776. DOI: 10.1177/0706743717720691
- Guire C.B., Ibrahim N.A., Adam M.B., Said S.M. Impact of physical activity on cognitive decline, dementia and its subtypes: meta-analysis of prospective studies. *Biomed. Res. Int.* 2017; 2017: 9016924. DOI: 10.1155/2017/9016924
- Buchman A.S., Boyle P.A., Yu L., Shah R.C., Wilson R.S., Bennett D.A. Total daily physical activity and the risk of AD and cognitive decline in older adults. *Neurology*. 2012; 24; 78(17): 1323-1329. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182553d35
- Foster P.P., Rosenblatt K.P., Kuljis R.O. Exercise-induced cognitive plasticity, implications for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Front. Neurol.* 2011; 2: 28. DOI: 10.3389/fneur.2011.00028
- Fonte C., Smania N., Pedrinolla A., Munari D., Gandolfi M., Picelli A., Varalta V., Benetti M.V., Brugnera A., Federico A., Muti E., Tamburin S., Schena F., Venturelli M. Comparison between physical and cognitive treatment in patients with MIC and Alzheimer's

- disease. *Aging (Albany NY)*. 2019; 11(10): 3138-3155. DOI: 10.18632/aging.101970
32. Moreno-Jiménez E.P., Flor-García M., Terreros-Roncal J., Rábano A., Cafini F., Pallas-Bazarrá N., Ávila J., Llorens-Martín M. Adult Hippocampal Neurogenesis Is Abundant in Neurologically Healthy Subjects and Drops Sharply in Patients With Alzheimer's Disease. *Nat. Med.* 2019; 25(4): 554-560. DOI: 10.1038/s41591-019-0375-9
 33. Sorrells S.F., Paredes M.F., Cebrian-Silla A., Sandoval K., Qi D., Kelley K.W., James D., Mayer S., Chang J., Auguste K.I., Chang E.F., Gutierrez A.J., Kriegstein A.R., Mathern G.W., Oldham M.C., Huang E.J., Garcia-Verdugo J.M., Yang Z., Alvarez-Buylla A. Human hippocampal neurogenesis drops sharply in children to undetectable levels in adults. *Nature*. 2018; 555(7696): 377-381. DOI: 10.1038/nature25975
 34. Пальцын А.А., Свиридкина Н.Б. О регенерации мозга. *Патогенез*. 2018; 16(1): 83-91. DOI: <https://doi.org/10.25557/2310-0435.2018.01.83-91>
 35. Piumatti M., Palazzo O., La Rosa C., Crociara P., Parolisi R., Luzzati F., Lévy F., Bonfanti L. Non-newly generated, "immature" neurons in the sheep brain are not restricted to cerebral cortex. *J. Neurosci.* 2018; 38(4): 826-842. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1781-17.2017
 36. Berryman N., Bherer L., Nadeau S., Lauzière S., Lehr L., Boeuf F., Lussier M., Kergoat M.J., Vu T.T.M., Bosquet L. Multiple roads lead to Rome: combined high-intensity aerobic and strength training vs. gross motor activities leads to equivalent improvement in executive functions in a cohort of healthy older adults. *Age (Dordr)*. 2014; 36(5): 9710. DOI: 10.1007/s11357-014-9710-8
- ## References
1. Bach-y-Rita P., Collins C.C., Saunders F.A., White B., Scadden L. Vision substitution by tactile image projection. *Nature*. 1969; 221(5184): 963-964. DOI: 10.1038/221963a0
 2. Bach-y-Rita P., Kercel S.W. Sensory substitution and the human-machine interface. *Trends Cogn. Sci.* 2003; 7(12): 541-546. DOI: 10.1016/j.tics.2003.10.013
 3. Longo V.D., Mattson M.P. Fasting: Molecular Mechanisms and Clinical Applications. *Cell Metab.* 2014; 19(2): 181-192. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.12.008
 4. Mattson M.P., Moeh K., Ghena N., Schmaedick M., Cheng A. Intermittent metabolic switching, neuroplasticity and brain health. *Nat. Rev. Neurosci.* 2018; 19(2): 63-80. DOI: 10.1038/nrn.2017.156
 5. Dąbek A., Wojtala M., Pirola L., Balcerzyk A. Modulation of Cellular Biochemistry, Epigenetics and Metabolomics by Ketone Bodies. Implications of the Ketogenic Diet in the Physiology of the Organism and Pathological States. *Nutrients*. 2020; 12(3): 788. DOI: 10.3390/nu12030788
 6. Puchalska P., Crawford P.A. Multi-dimensional Roles of Ketone Bodies in Fuel Metabolism, Signaling, and Therapeutics. *Cell Metab.* 2017; 25(2): 262-284. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.12.022
 7. Paoli A., Bianco A., Damiani E., Bosco G. Ketogenic diet in neuromuscular and neurodegenerative diseases. *Biomed. Res. Int.* 2014; 2014: 474296. DOI: 10.1155/2014/474296
 8. Kashiwaya Y., Takeshima T., Mori N., Nakashima K., Clarke K., Veech R.L. D-beta-hydroxybutyrate protects neurons in models of Alzheimer's and Parkinson's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2000; 97: 5440-5444. DOI: 10.1073/pnas.97.10.5440
 9. Ota M., Matsuo J., Ishida I., Takano H., Yokoi Y., Hori H., Yoshida S., Ashida K., Nakamura K., Takahashi T., Kunugi H. Effects of a medium-chain triglyceride-based ketogenic formula on cognitive function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Neurosci. Lett.* 2019; 690: 232-236. DOI: 10.1016/j.neulet.2018.10.048
 10. Ingram D.K., Weindruch R., Spangler E.L., Freeman J.R., Walford R.L. Dietary restriction benefits learning and motor performance of aged mice. *J. Gerontol.* 1987; 42(1): 78-81. DOI: 10.1093/geronj/42.1.78
 11. Anton S.D., Moehl K., Donahoo W.T., Marosi K., Lee S., Mainous A.G., Leeuwenburgh C., Mattson M.P. Flipping the Metabolic Switch: Understanding and Applying Health Benefits of Fasting. *Obesity (Silver Spring)*. 2018; 26(2): 254-268. DOI: 10.1002/oby.22065
 12. Wilkinson M.J., Manoogian E.N.C., Zadorian A., Lo H., Fakhouri S., Shoghi A., Wang X., Fleischer J.G., Navlakha S., Panda S., Taub P.R. Ten-Hour Time-Restricted Eating Reduces Weight, Blood Pressure, and Atherogenic Lipids in Patients with Metabolic Syndrome. *Cell Metab.* 2020; 31(1): 92-104. DOI: 10.1016/j.cmet.2019.11.004
 13. Manoogian E.N.C., Panda S. Circadian rhythms, time-restricted feeding, and healthy aging. *Ageing Res Rev.* 2017; 39: 59-67. DOI: 10.1016/j.arr.2016.12.006
 14. Artemenkov A.A. [Etiopathogenetic mechanisms of maladaptive disorders in humans in the learning process]. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya [Pathological physiology and experimental therapy]*. 2018; 62(2): 122-128. DOI: 10.25557/0031-2991.2018.02.122-128 (in Russian)
 15. Kondratov R.V., Kondratova A. A., Gorbacheva V.Y., Vykhovanets O. V., Antoch M. P. Early aging and age-related pathologies in mice deficient in BMAL1, the core component of the circadian clock. *Genes Dev.* 2006; 20(14): 1868-1873. DOI: 10.1101/gad.1432206
 16. Gavrillov Yu.V., Derevtsova K.Z., Korneva E.A. [Functional changes in the sleep-wake cycle after experimental traumatic brain injury]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2019; 17(1): 50-56. DOI: 10.25557/2310-0435.2019.01.50-5 (in Russian)
 17. Waller K.L., Mortensen E.L., Avlund K., Fagerlund B., Lauritzen M., Gammeltoft S., Jennum P. Melatonin and cortisol profiles in late midlife and their association with age-related changes in cognition. *Nat. Sci. Sleep.* 2016; 8: 47-53. DOI: 10.2147/NSS.S75946
 18. Ancoli-Israel S., Gehrman P., Martin J.L., Shochat T., Marler M., Corey-Bloom J., Levi L. Increased light exposure consolidates sleep and strengthens circadian rhythms in severe Alzheimer's disease patients. *Behav. Sleep Med.* 2003; 1(1): 22-36. DOI: 10.1207/S15402010BSM0101_4
 19. Ferini-Strambi L., Galbiati A., Casoni F., Salsone M. Therapy for Insomnia and Circadian Rhythm Disorder in Alzheimer Disease. *Curr. Treat. Options Neurol.* 2020; 22(2): 4. DOI: 10.1007/s11940-020-0612-z
 20. 2020 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement.* 2020; 16(3): 391-460. DOI: 10.1002/alz.12068
 21. Katzmarzyk P.T., Janssen I., Ardern C.I. Physical inactivity, excess adiposity and premature mortality. *Obes. Rev.* 2003; 4(4): 257-290. DOI: 10.1046/j.1467-789x.2003.00120.x
 22. Samitz G., Egger M., Zwahlen M. Domains of physical activity and all-cause mortality: systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *Int. J. Epidemiol.* 2011; 40(5): 1382-1400. DOI: 10.1093/ije/dyr112
 23. Erickson K.I., Voss M.W., Prakash R.S., Basak C., Szabo A., Chaddock L., Kim J.S., Heo S., Alves H., White S.M., Wojcicki T.R., Mailey E., Vieira V.J., Martin S.A., Pence B.D., Woods J.A., McAuley E., Kramer A.F. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2011; 108(7): 3017-3022. DOI: 10.1073/pnas.1015950108
 24. Chang M., Jonsson P.V., Snaedal J., Björnsson S., Sacczynski J.S., Aspelund T., Eiriksdóttir G., Jónsdóttir M.K., López O.L., Harris T.B., Gudnason V., Launer L.J. The Effect of Midlife Physical Activity on Cognitive Function Among Older Adults: AGES – Reykjavik Study. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2010; 65(12): 1369-1374. DOI: 10.1093/gerona/gdq152
 25. Erickson K.I., Raji C.A., Lopez O.L., Becker J.T., Rosano C., Newman A.B., Gach H.M., Thompson P.M., Ho A.J., Kuller L.H. Physical Activity Predicts Gray Matter Volume in Late Adulthood: The Cardiovascular Health Study. *Neurology*. 2010; 75(16): 1415-1422. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181f88359
 26. Jansen W.J., Ossenkoppele R., Knol D.L., Tijms B.M., Scheltens P., Verhey F.R., Visser P.J., Amyloid Biomarker Study Group, Aalten P., Aarsland D., Alcolea D., Alexander M., Almdahl I.S., Arnold S.E., Baldeiras I., Barthel H., van Berckel B.N.M., Bibeau K., Blennow K., Brooks D.J., van Buchem M.A., Camus V., Cavedo E., Chen K., Chetelat G., Cohen A.D., Drzezga A., Engelborghs S., Fagan A.M., Fladby T., Fleisher A.S., van der Flier W.M., Ford L., Förster S., Fortea J., Foskett N., Fredericks K.S., Freund-Levi Y., Frisoni G.B., Froelich L., Gabrielewicz T., Gill K.D., Gkatzima O., Gómez-Tortosa E., Gordon M.F., Grimmer T., Hampel H., Hausner L., Hellwig S., Herukka S.-K., Hildebrandt H., Ishihara L., Ivanoiu A., Jagut W.J., Johannsen P., Kandimalla R., Kapaki E., Klimkiewicz-Mrowiec A., Klunk W.E., Köhler S., Koglin N., Kornhuber J., Kramerberger M.G., Van Laere K., Landau S.M., Lee D.Y., de Leon M., Lisetti V., Lleó A., Madsen K., Maier W., Marcussen J., Mattsson N., de Mendonça A., Meulenbroek O., Meyer P.T., Míntun M.A., Mok V., Molinuevo J.L., Møllergård H.M., Morris J.C., Mroczko B., Van der Mussele S., Na D.L., Newberg A., Nordberg A., Nordlund A., Novak G.P., Paraskevas G.P., Parnetti L., Perera G., Peters O.,

- Popp J., Prabhakar S., Rabinovici G.D., Ramakers I.H.G.B., Rami L., Resende de Oliveira C., Rinne J.O., Rodrigue K.M., Rodríguez-Rodríguez E., Roe C.M., Rot U., Rowe C.C., Rütther E., Sabri O., Sanchez-Juan P., Santana I., Sarazin M., Schröder J., Schütte C., Seo S.W., Soetewey F., Soininen H., Spuru L., Struyfs H., Teunissen C.E., Tsolaki M., Vandenberghe R., Verbeek M.M., Villemagne V.L., Vos S.J.B., van Waalwijk van Doorn L.J.C., Waldemar G., Wallin A., Wallin Å.K., Wiltfang J., Wolk D.A., Zboch M., Zetterberg H. Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis. *JAMA*. 2015; 313(19): 1924-1938. DOI: 10.1001/jama.2015.4668
27. Dumas J.A. Strategies for Preventing Cognitive Decline in Healthy Older Adults. *Can. J. Psychiatry*. 2017; 62(11): 754-776. DOI: 10.1177/070674371720691
 28. Guure C.B., Ibrahim N.A., Adam M.B., Said S.M. Impact of physical activity on cognitive decline, dementia and its subtypes: meta-analysis of prospective studies. *Biomed. Res. Int*. 2017; 2017: 9016924. DOI: 10.1155/2017/9016924
 29. Buchman A.S., Boyle P.A., Yu L., Shah R.C., Wilson R.S., Bennett D.A. Total daily physical activity and the risk of AD and cognitive decline in older adults. *Neurology*. 2012; 24; 78(17): 1323-1329. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182535d35
 30. Foster P.P., Rosenblatt K.P., Kuljis R.O. Exercise-induced cognitive plasticity, implications for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Front. Neurol*. 2011; 2: 28. DOI: 10.3389/fneur.2011.00028
 31. Fonte C., Smania N., Pedrinolla A., Munari D., Gandolfi M., Picelli A., Varalta V., Benetti M.V., Brugnera A., Federico A., Muti E., Tamburin S., Schena F., Venturelli M. Comparison between physical and cognitive treatment in patients with MIC and Alzheimer's disease. *Aging (Albany NY)*. 2019; 11(10): 3138-3155. DOI: 10.18632/aging.101970
 32. Moreno-Jiménez E.P., Flor-García M., Terreros-Roncal J., Rábano A., Cafini F., Pallas-Bazarra N., Ávila J., Llorens-Martín M. Adult Hippocampal Neurogenesis Is Abundant in Neurologically Healthy Subjects and Drops Sharply in Patients with Alzheimer's Disease. *Nat. Med*. 2019; 25(4): 554-560. DOI: 10.1038/s41591-019-0375-9
 33. Sorrells S.F., Paredes M.F., Cebrian-Silla A., Sandoval K., Qi D., Kelley K.W., James D., Mayer S., Chang J., Auguste K.I., Chang E.F., Gutierrez A.J., Kriegstein A.R., Mathern G.W., Oldham M.C., Huang E.J., Garcia-Verdugo J.M., Yang Z., Alvarez-Buylla A. Human hippocampal neurogenesis drops sharply in children to undetectable levels in adults. *Nature*. 2018; 555(7696): 377-381. DOI: 10.1038/nature2597
 34. Paltsyn A.A., Sviridkina N.B. [About regeneration of the brain]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2018; 16(1): 83-91. DOI: <https://doi.org/10.25557/2310-0435.2018.01.83-91> (in Russian)
 35. Piumatti M., Palazzo O., La Rosa C., Crociara P., Parolisi R., Luzzati F., Lévy F., Bonfanti L. Non-newly generated, "immature" neurons in the sheep brain are not restricted to cerebral cortex. *J. Neurosci*. 2018; 38(4): 826-842. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1781-17.2017
 36. Berryman N., Bherer L., Nadeau S., Lauzière S., Lehr L., Bobeuf F., Lussier M., Kergoat M.J., Vu T.T.M., Bosquet L. Multiple roads lead to Rome: combined high-intensity aerobic and strength training vs. gross motor activities leads to equivalent improvement in executive functions in a cohort of healthy older adults. *Age (Dordr)*. 2014; 36(5): 9710. DOI: 10.1007/s11357-014-9710-8

Сведения об авторах:

Пальцын Александр Александрович — доктор биологических наук, профессор, лауреат Государственной премии СССР, главный научный сотрудник лаборатории регуляции репаративных процессов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; профессор кафедры общей патологии и патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская Академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Сviridкина Надежда Борисовна — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории регуляции репаративных процессов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»