



Когнитивные нарушения, деменция и саркопения у гериатрических пациентов — есть ли взаимосвязь?

Шиrolапов И. В., Курмаев Д. П., Булгакова С. В., Тренева Е. В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Чапаевская, д. 89, г. Самара, 443099, Самарская область, Россия)

Для цитирования: Шиrolапов И. В., Курмаев Д. П., Булгакова С. В., Тренева Е. В. Когнитивные нарушения, деменция и саркопения у гериатрических пациентов — есть ли взаимосвязь? Экспериментальная клиническая гастроэнтерология. 2024;(8):181–195. doi:10.31146/1682-8658-ecg-228-8-181-195

✉ Для переписки:
Шиrolапов
Игорь Викторович

Шиrolапов Игорь Викторович, к.м.н., доцент кафедры физиологии, заведующий лабораторией НИИ нейронаук
Курмаев Дмитрий Петрович, к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии и гериатрии
Булгакова Светлана Викторовна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой эндокринологии и гериатрии
Тренева Екатерина Вячеславовна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии

Резюме

В настоящее время продолжается демографическое старение населения, растет частота различной возраст-ассоциированной патологии. Саркопения и когнитивные нарушения часто встречаются у пациентов старших возрастных групп, приводят к развитию старческой астении (хрупкости), снижению качества жизни, инвалидизации и преждевременной смерти. Существует связь между саркопенией, хрупкостью и когнитивными нарушениями. Когнитивная и физическая хрупкость взаимосвязаны: когнитивные проблемы и деменция чаще встречаются у людей со старческой астенией, а люди с когнитивными нарушениями более склонны становиться астеничными. Как хрупкость, так и снижение когнитивных способностей имеют общие механизмы патогенеза. Известна роль медиаторов мышечного происхождения (миокинов) в возникновении перекрестных взаимосвязей между мышцами и мозгом. Важную роль для поддержания не только скелетной мускулатуры, но и когнитивных функций играет достаточная физическая активность. Напротив, гиподинамия — это один из важнейших факторов риска саркопении, старческой астении и деменции. Однако взаимосвязь между саркопенией и снижением когнитивных способностей, а также лежащие в ее основе механизмы еще предстоит рассмотреть. Этому посвящен данный обзор литературы.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, деменция, болезнь Альцгеймера, саркопения, старческая астения, синтез мышечного белка, гиподинамия, неврологические осложнения, старение

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-228-8-181-195>

Cognitive impairment, dementia and sarcopenia in geriatric patients — is there a relationship?

I. V. Shirolapov, D. P. Kurmaev, S. V. Bulgakova, E. V. Treneva

Samara State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, (89, Chapaevskaya str., Samara, 443099, Russia)

For citation: Shirolapov I. V., Kurmaev D. P., Bulgakova S. V., Treneva E. V. Cognitive impairment, dementia and sarcopenia in geriatric patients — is there a relationship? *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(8): 181–195. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-228-8-181-195

✉ **Corresponding author:**

Igor V. Shirolapov

Igor V. Shirolapov, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Department of Physiology, Head of the Laboratory of Neurosciences Research Institute; ORCID: 0000-0002-7670-6566

Dmitry P. Kurmaev, Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Endocrinology and Geriatrics; ORCID: 0000-0003-4114-5233

Svetlana V. Bulgakova, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Endocrinology and Geriatrics; ORCID: 0000-0003-0027-1786

Ekaterina V. Treneva, Candidate of Medical Sciences, Assistant of Professor of the Department of Endocrinology and Geriatrics; ORCID: 0000-0003-0097-7252

Summary

Currently, demographic aging of the population continues, and the frequency of various age-associated pathologies is increasing. Sarcopenia and cognitive impairment are often found in patients of older age groups, leading to the development of frailty, decreased quality of life, disability and premature death. There is an association between sarcopenia, frailty and cognitive impairment. Cognitive and physical frailty are interrelated: cognitive problems and dementia are more common in people with frailty, and people with cognitive impairment are more likely to become frail. Both frailty and cognitive decline share common pathogenesis mechanisms. The role of mediators of muscle origin (myokines) in the occurrence of cross-talk between muscles and brain is known. Sufficient physical activity plays an important role in maintaining not only skeletal muscles, but also cognitive functions. On the contrary, physical inactivity is one of the most important risk factors for sarcopenia, frailty and dementia. However, the relationship between sarcopenia and cognitive decline and the underlying mechanisms remain to be addressed. This is the focus of this literature review.

Keywords: cognitive impairment, dementia, Alzheimer's disease, sarcopenia, frailty, muscle protein synthesis, physical inactivity, neurological complications, ageing

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

Введение

Саркопения – это потеря силы, массы скелетных мышц и их функций [1]. Саркопения предрасполагает к повышенному риску падений и прогрессирующей потере подвижности с возрастом [2]. За последние два десятилетия интерес к исследованиям в этой области возрос, и в 2016 году саркопения была признана заболеванием в 10-м издании Международной классификации болезней [3]. Предполагаемая распространенность саркопении значительно варьирует и, как было показано Delmonico M. J., Beck D. T., составляет от 1 до 29% среди пожилых людей, проживающих по месту жительства, 14–33% среди пожилых людей, находящихся в учреждениях длительного ухода, и 10% среди лиц, находящихся в учреждениях неотложной помощи [4].

В связи с глобальным старением населения, распространенность саркопении, вероятно, будет

увеличиваться. Например, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) прогнозирует, что к 2050 году 2,1 миллиарда человек в мире будут старше 60-летнего возраста, а более 200 миллионов человек на нашей планете будут страдать саркопенией [1]. Это заболевание обычно делится на две подкатегории: первичная саркопения – это возрастное заболевание, не имеющее других очевидных причин, а вторичная саркопения связана с причинными факторами, такими как заболевания, недостаточность питания и снижение физической активности [1].

Старческая астения (хрупкость) – состояние уязвимости, которое увеличивает риск неблагоприятных последствий для здоровья пожилых людей [5, 6]. Старческая астения охватывает различные аспекты, включая физические, психологические и социальные аспекты, а также в значительной степени

способствует развитию зависимости от посторонней помощи и инвалидизации [7]. Саркопения способствует старческой астении, также существует взаимосвязь между саркопенией и недостаточностью питания, поскольку и то, и другое состояние может сопровождаться потерей массы тела [3]. Однако саркопения может также поражать людей с избыточным весом и ожирением – состояние, называемое саркопеническим ожирением [8, 9].

Снижение когнитивных функций, которое включает в себя нарушения памяти, внимания и исполнительных функций, является еще одним важным аспектом, влияющим на здоровое старение [10, 11]. Когнитивная гибкость, способность адаптироваться обстоятельства, играет жизненно важную роль в поддержании когнитивных функций и общего благополучия у пожилых людей [12]. Существует связь между гериатрическими синдромами саркопении, хрупкости и когнитивными нарушениями. Когнитивная и физическая хрупкость взаимосвязаны: когнитивные проблемы и деменция чаще встречаются у людей со старческой астенией, а люди с когнитивными нарушениями более склонны становиться астеничными. Как хрупкость, так и снижение когнитивных способностей имеют общие потенциальные механизмы [13].

Согласно De la Rosa A. et al. (2020), деменция – одна из величайших глобальных проблем здравоохранения и социальной помощи в 21 веке. Болезнь Альцгеймера (БА), наиболее распространенный тип деменции, не является неизбежным следствием старения. Некоторые факторы, связанные с образом жизни, могут увеличивать или уменьшать риск развития БА у человека [14]. Неврологические нарушения и нейродегенеративные заболевания также были включены в число факторов, приводящих к саркопении. Нервно-мышечные соединения (НМС) – это синапсы, соединяющие нервную систему и скелетную мускулатуру, которые играют важную роль в возрастных нарушениях опорно-двигательного аппарата. НМС действуют как посредники между нервной и скелетно-мышечной системами [15]. Во время старения НМС претерпевают морфологические и функциональные изменения, включая изменения в составе и организации пре- и постсинаптических мембран, уменьшение количества синаптических пузырьков, содержащих нейромедиаторы, и замедление аксонального транспорта. Аналогичные изменения были выявлены при заболеваниях двигательных нейронов (например, боковом амиотрофическом склерозе) [16]. Таким образом, старение может вызывать ухудшение состояния НМС [17].

Циркулирующие метаболические и нейротрофические факторы связаны с саркопенией. Существует ассоциация между саркопенией и снижением когнитивных способностей у пожилых людей, а также

известна роль медиаторов мышечного происхождения (миокинов) в возникновении перекрестных взаимосвязей между мышцами и мозгом [18]. Выявлено, что саркопения связана с болезнью БА [19]. Scisciola L. et al. (2021) была описана связь между саркопенией и когнитивными нарушениями у пожилых людей, и была выдвинута гипотеза о возможной роли миокинов в обеспечении связи между мышцами и мозгом [20]. Изменение синтеза и продукции миокинов из-за отсутствия физической активности может быть связано с неблагоприятными последствиями для мозга, такими как когнитивные нарушения и нейродегенеративные явления, что свидетельствует о том, что мышцы могут влиять на здоровье мозга [20]. Dost F.S. et al. (2022) выявили, что саркопения распространена как у пациентов с БА, так и у пациентов с деменцией с тельцами Леви, и проявляется как снижением мышечной силы, так и замедлением скорости походки [21]. Raleigh S.M., Orchard K.J.A. (2024) считают, что существует генетическая взаимосвязь саркопении и БА. Саркопения влияет на предрасположенность к БА и связанным с ней деменцией, с другой стороны, факторы, приводящие к саркопении, могут повышать риск развития БА [22].

К числу факторов риска, связанных с БА, относится низкий уровень физической активности. Пожилые люди, которые занимаются физическими упражнениями, с большей вероятностью сохраняют когнитивные способности. Интересна потенциальная роль физических упражнений в регулировании обмена β -амилоида, воспалении, синтезе и высвобождении нейротрофических факторов, а также в улучшении мозгового кровотока [14]. Физические упражнения улучшают мозговое кровообращение, повышают активность нейронов и улучшают работу мозга. В долгосрочной перспективе недостаточная физическая нагрузка снижает секрецию серотонина, что обычно приводит к чрезмерному стрессу. Недостаточная физическая нагрузка также приводит к снижению качества сна и задержке восстановления после переутомления. Таким образом, поддержание скелетной мускулатуры не только поддерживает работоспособность при физических нагрузках и защищает внутренние органы, но также связано с поддержанием здоровья мозга и сердца [23].

Однако взаимосвязь между саркопенией и снижением когнитивных способностей, а также лежащие в ее основе механизмы еще предстоит рассмотреть.

Цель обзора литературы: представить современную информацию об основных механизмах и факторах, которые участвуют в патогенезе саркопении, когнитивных нарушений и деменции, а также регулируют взаимодействие между мозгом и мышцами у людей пожилого и старческого возраста.

Взаимосвязь между мышцами и мозгом

Координация движения мозгом требует, чтобы мотонейроны моторной коры передавали сигнал мотонейронам задней области спинного мозга

посредством потенциала действия. Этот импульс передается от тела двигательного нейрона через его аксон к НМС. Они состоят из пресинаптических

двигательных нервных окончаний, содержащих синаптические пузырьки, которые несут нейромедиатор ацетилхолин (АцХ), синаптических щелей и постсинаптических мембран, которые экспрессируют рецепторы АцХ (АцХР). Приход потенциала действия к пресинаптическому элементу открывает зависящие от напряжения кальциевые каналы и приводит к опосредованному кальцием высвобождению АцХ в синаптической щели. При этом АцХ связывается с никотиновыми АцХР, которые, в свою очередь, активируют зависимые от напряжения дигидропиридиновые рецепторы в саркомере и рианодиновые рецепторы в саркоплазматическом ретикулуме. Шванновские клетки, специализированный тип глиальных клеток, покрывают нервное окончание, образуя базальную пластинку, которая сливается с саркомерой [24].

Фибробластоподобные клетки, такие как кератиноциты или перисинаптические фибробласты, образуют слой поверх НМС и способствуют восстановлению и регенерации нерва [25]. Поддержание мышечной массы и функций требует адекватной иннервации и регулярной активации НМС. Следовательно, нарушения в любом из этих элементов могут повлиять на здоровье мышц [26]. Нервная система, помимо контроля мышечных сокращений и произвольных движений, участвует в определении ориентации миоцитов, спецификации мышечных волокон и регуляции экспрессии изоформ тяжелой цепи миозина [17]. Вопрос о том, вызывают ли изменения в НМС саркопению или следуют за ней, остается актуальным. Повышенные уровни С-концевого фрагмента агрина в сыворотке крови, возникающие в результате разрушения и денервации НМС, связаны с саркопенией, что подтверждает гипотезу о том, что целостность НМС необходима для сохранения как двигательных нервов, так и мышечных волокон [27].

Ряд стимулов, включая механическую нагрузку и усвоение кальция во время физических упражнений, а также стимуляция инсулина, инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1) и передачи сигналов аминокислот, сходятся на оси фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K) – серин/треонинкиназа 1 (АКТ) – механическая мишень рапамицинового комплекса 1 (mTORC1) и способствуют регулированию роста мышц [28].

Физические упражнения активируют передачу сигналов PI3K посредством интеграции механических раздражителей через интегрин в мембрану скелетных миоцитов (саркомеру). Эти сигналы приводят к фосфорилированию киназ фокальной адгезии, которые в конечном итоге активируют каскад PI3K–фосфоинозитид-зависимой киназы 1 (PDK1)–АКТ–mTOR [17]. Регуляция оси НМС и PI3K–АКТ–mTOR участвует в модуляции синтеза и роста мышечного белка. Ось PI3K–АКТ–mTOR запускает синтез мышечного белка и замедляет протеолиз, тем самым изменяя метаболизм мышечного белка в сторону роста в равновесии с деградацией, вызванной аутофагией. Эта модуляция, по-видимому, происходит в сочетании со стабилизацией НМС, обеспечивая эффективную связь возбуждения и сокращения [29, 30, 31]. В условиях старения и связанного с ним окислительного

стресса дисфункция каскада PI3K–АКТ–mTORC1 может провоцировать деградацию мышечного белка. В целом, ухудшение состояния НМС и дисбаланс в системе PI3K–АКТ–mTOR могут действовать синергически, вызывая возрастное снижение мышечной массы [17].

Скелетные мышцы являются основным источником нескольких медиаторов, известных под общим названием миокины, которые регулируют гомеостаз организма и физиологические резервы [32]. Scisciola L. et al. (2021) было доказано, что саркопения связана с когнитивными нарушениями. Скелетные мышцы вырабатывают и секретируют миокины, которые регулируют функции мозга, включая настроение, обучение, двигательную активность и защиту нейронов от повреждений, что свидетельствует о существовании перекрестных связей между мышцами и мозгом. Более того, исследования, проведенные в области физических упражнений, подтвердили существование перекрестной связи между мышцами и мозгом, показав, как физическая активность, изменяя уровень циркулирующих миокинов, оказывает благотворное воздействие на мозг [20]. Миокины представляют собой гетерогенный набор биомолекул, включая воспалительные цитокины (например, интерлейкин-6 (IL-6), IL-7, IL-8, IL-15), нейротрофический фактор головного мозга (BDNF), фактор роста фибробластов 21 (FGF21), хемокины, иризин, миостатин, лейкозные ингибирующий фактор (LIF) и секретируемый кислый белок, богатый цистеином (SPARC) [17].

Экспрессия белка BDNF повышается в мышцах после физической нагрузки и способствует окислению жирных кислот с помощью АМФ-активируемой протеинкиназы (AMPK). BDNF, вырабатываемый мышцами, также регулирует миогенез, регенерацию мышц и активацию сателлитных клеток. В НМС BDNF играет центральную роль в жизнеспособности двигательных нейронов, усилении пресинаптического высвобождения АцХ [17].

Катепсин В, который опосредуется p11 (связанный с кальцием белок), активирует нейрогенез в зубчатой извилине гиппокампа, способствуя поддержанию и улучшению функции памяти [33]. В исследовании на мышцах Moon H. Y. et al. (2016), мышцы с нарушенным катепсином В, показали снижение пространственной памяти [33]. Катепсин В может проникать через гематоэнцефалический барьер. Когда зрелые нервные клетки-предшественники обрабатывали катепсином В, экспрессия BDNF увеличивалась. Кроме того, было показано, что концентрация зрелого белка BDNF, экспрессия мРНК тканевых активаторов плазминогена и концентрация p11 в гиппокампе увеличиваются в результате физической нагрузки [34].

Японскими учеными выявлено, что атрофия скелетных мышц оказывает неблагоприятное влияние на возникновение нарушений памяти у молодых мышей 5XFAD, которые опосредуются выделяемым мышцами гемопексином. Гемопексин – это белок, который связывает гем. Гемопексин высвобождается в кровь и затем циркулирует по всему организму в кровотоке. Nagase T., Tohda C. (2021) было выполнено исследование на лабораторных

мышях по выяснению молекулярного механизма, который вызывал ускорения развития БА, у мышей с саркопенией. У мышей линии 5XFAD (B6SJL), которые моделируют БА, амилоид β начинает накапливаться в головном мозге примерно через 6 недель после рождения, а ухудшение памяти наблюдается примерно в возрасте 16 недель. Атрофия задних конечностей была вызвана у некоторых мышей путем наложения на них гипсовой повязки на 2 недели в возрасте 12 недель (т.е. до обычного начала ухудшения памяти). У этих мышей ухудшение памяти развилось в более молодом возрасте,

чем у мышей 5XFAD, которые никогда не носили гипс. Атрофированные мышцы этих мышей показали повышенный уровень гомопексина, который также был повышен в крови и гиппокампе. Следовательно, воздействие гомопексина на этих мышей могло проявиться после того, как он попал в мозг через кровоток. Когда гомопексин непрерывно вводили в течение 2 недель непосредственно в желудочки мышей с БА, которым было от 6 до 7 недель, и, следовательно, они были слишком молоды для развития деменции, развилось ухудшение памяти [35].

Ассоциация саркопении и снижения когнитивных функций

Многочисленные исследования свидетельствуют, что пациенты с саркопенией чаще страдают когнитивными нарушениями, и, соответственно, саркопения может представлять собой фактор риска снижения когнитивных способностей [7, 13, 14, 17, 19, 20, 21, 35].

Доказано существование генетических ассоциаций саркопении и БА.

Так, Raleigh S. M., Orchard K. J. A. (2024) опубликовали работу «Sarcopenia as a Risk Factor for Alzheimer's Disease: Genetic and Epigenetic Perspectives». Авторы изучали несколько генов (apoE, BDNF, ACE, FTO и FNDC5), которые были связаны как с БА, так и с саркопенией. Была предложена теория эпигенетической регуляции каждого из этих генов, которые могут играть роль в развитии как саркопении, так и БА [22].

Аполипопротеин Е (apoE) – это многофункциональный белок, играющий центральную роль в липидном обмене и патогенезе нейродегенеративных заболеваний. Основной функцией apoE является опосредование связывания липопротеидов или липидных комплексов в плазме или интерстициальных жидкостях со специфическими рецепторами на поверхности клеток. Эти рецепторы усваивают липопротеиновые частицы, содержащие apoE; таким образом, apoE участвует в распределении/перераспределении липидов между различными тканями и клетками организма. Кроме того, внутриклеточный apoE может физиологически или патофизиологически модулировать различные клеточные процессы, включая сборку и стабильность цитоскелета нейронов, целостность и функционирование митохондрий, а также морфологию и функцию дендритов. Выяснение функциональных доменов внутри этого белка и трехмерной структуры основных изоформ apoE внесло значительный вклад в понимание его физиологической и патофизиологической роли на молекулярном уровне. Человеческий ген apoE расположен на 19-й хромосоме и кодирует белок из 299 аминокислот [36]. Ген apoE является полиморфным, с тремя хорошо изученными аллельными формами ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$ и $\epsilon 4$), которые приводят к аминокислотным заменам в положениях 112 и 158. Эти изменения приводят к появлению трех распространенных изоформ apoE, обозначаемых как apoE2, apoE3 и apoE4 соответственно [36].

Di Battista A. M. et al. (2016) считают, что apoE4 связан с повышением уровня отложения амилоида и ранним возрастом начала БА. Белок apoE4 влияет на нормальную функцию мозга даже в самом раннем возрасте при отсутствии серьезных патологических изменений при БА; apoE4 является серьезным фактором риска как для БА, так и для хронического слабовыраженного воспаления [37].

Интересно, что воспаление также является фактором риска саркопении. Dalle S. et al. (2017) показано, что системное хроническое воспаление низкой степени связано с несколькими состояниями, такими как резистентность к инсулину, атеросклероз, БА и саркопения [38]. Согласно Doi T. et al. (2015), вариант apoE4 предрасполагает к снижению скорости ходьбы даже у лиц с умеренными когнитивными нарушениями. Снижение физической функции является одним из факторов риска прогрессирования БА, в то время как генетические факторы, особенно apoE4, также способствуют развитию БА и влияют на факторы риска. В исследование были включены 386 пациентов с умеренными когнитивными нарушениями (средний возраст 71,6 года), которые были разделены на группы носителей apoE4 и контрольную группу. В качестве физических функций были измерены сила хвата кисти, тест пятикратного вставания со стула, скорость ходьбы. В результате, при однофакторном анализе у группы, носившей apoE4, скорость ходьбы была снижена по сравнению с группой, не носившей apoE4 ($p < 0,05$), но другие показатели физической функции существенно не отличались между группами. Модель линейной регрессии показала значимую связь между скоростью ходьбы и apoE4 после корректировки на ковариаты ($p < 0,05$). Авторы считают, что генотип apoE4 следует рассматривать как потенциальный триггер, как для снижения скорости ходьбы, так и для риска развития деменции у пожилых людей с умеренными когнитивными нарушениями [39].

Boyle P. A. et al. (2009) было опубликовано проспективное наблюдательное когортное исследование (Чикаго, США), среди более 900 пожилых людей, у которых на момент базового обследования не было деменции. Результаты: в среднем за 3,6 года наблюдения у 138 человек развился АД. В модели пропорциональных рисков, скорректированной с учетом возраста, пола и уровня образования, каждое увеличение мышечной силы на 1 единицу

в исходном периоде было связано со снижением риска развития БА примерно на 43% (ОР 0,57; 95% ДИ 0,41–0,79). Связь мышечной силы с БА сохранялась после корректировки нескольких ковариат, включая индекс массы тела, физическую активность, функцию легких, сосудистые факторы риска, сосудистые заболевания и уровень apoE4. В модели со смешанными эффектами, скорректированной с учетом возраста, пола, уровня образования и исходного уровня когнитивных способностей, увеличение мышечной силы было связано с более медленными темпами снижения когнитивных функций ($p < 0,001$). Мышечная сила была связана со снижением риска развития умеренных когнитивных нарушений (ОР 0,67; 95% ДИ 0,54–0,84). Авторы доказали наличие связи между мышечной силой, БА и снижением когнитивных способностей у пожилых людей [40].

Cabett Cipolli G. et al. (2019) опубликованы результаты метаанализа, в котором показано, что саркопения увеличивает риск снижения когнитивных функций. Авторы провели систематический обзор с метаанализом с использованием баз данных Pubmed, LILACS, Scielo и Web of Science в период с 1 марта 2001 года по 18 декабря 2018 года. Из 274 исследований, выявленных в ходе систематического обзора, 10 были включены в качественный анализ (всего 9703 участника), а 6 были пригодны для мета-анализа ($n = 7045$). Средняя распространенность саркопии составила 10,5%. Когнитивные нарушения наблюдались у 269 участников с саркопией (40%), по сравнению с 1616 участниками без саркопии (25,3%). Саркопения была в значительной степени связана с когнитивными нарушениями (ОШ = 2,50, 95% ДИ 1,26–4,92; $p = 0,008$) [41].

Систематический обзор и мета-анализ (Peng T. C. et al., 2020) показали, что саркопения связана с повышенным риском когнитивных нарушений (ОШ 2,2, 95% ДИ 1,2–4,2). Суммарные коэффициенты вероятности когнитивных нарушений у пациентов с саркопией по сравнению с пациентами без саркопии составили 2,85 (95% ДИ 2,19–3,72) в нескорректированном анализе и 2,25 (95% ДИ 1,70–2,97) в скорректированном мета-анализе. Это свидетельствует о важности раннего выявления саркопии для профилактики когнитивных нарушений в клинической практике [42].

Перекрестное исследование, проведенное Chen W. L. et al. с участием 1799 пациентов в возрасте старше 60 лет, показало, что более высокий балл по тесту на замещение цифр символами (digit symbol substitution test, DSST), используемому для измерения зрительно-пространственной и двигательной скорости, был связан высокой силой четырехглавой мышцы бедра. Следовательно, мышечная сила связана с исполнительными функциями лобных долей коры головного мозга [43].

Beeri M. S. et al. (2021) были опубликованы результаты исследования «Саркопения связана с развитием деменции при болезни Альцгеймера, умеренными когнитивными нарушениями и снижением когнитивных способностей». Пожилые люди ($n = 1175$), проходили ежегодное тестирование с использованием 17 когнитивных тестов,

которые были обобщены в общую когнитивную оценку. Средний срок наблюдения составил 5,6 лет. Саркопения оценивалась на основе расчета мышечной массы, измеренной с помощью биоэлектрического импеданса и силы хвата кисти. Модели пропорционального риска Кокса были использованы для изучения связи саркопии с деменцией при БА и легкими когнитивными нарушениями. В результате, тяжесть саркопии была связана с более высоким риском развития БА (ОР 1,50; 95% ДИ 1,20–1,86; $p < 0,001$), умеренными когнитивными нарушениями (ОР 1,21; 95% ДИ 1,01–1,45; $p = 0,04$). Таким образом, авторами выявлена связь саркопии с когнитивными нарушениями в пожилом возрасте [19].

Cai Z. et al. (2023) опубликованы результаты кросс-секционного исследования «Does muscle strength predict working memory? A cross-sectional fNIRS study in older adults». Авторами проведено изучение взаимосвязи между мышечной силой, мышечной функцией и гемодинамикой коры головного мозга, связанной с выполнением задач. Мышечная сила была измерена с использованием силы хвата кисти и 30-секундного теста вставания со стула. Гемодинамика префронтальной коры головного мозга измерялась с помощью функциональной спектроскопии ближнего инфракрасного диапазона. В результате, авторы обнаружили положительную корреляцию между силой хвата ($p < 0,05$), 30-секундным тестом вставания со стула ($p < 0,05$), отрицательную корреляцию между силой хвата кисти ($p < 0,05$) и функцией мышц. Отметили положительную корреляцию между силой хвата кисти и уровнем насыщенного кислородом гемоглобина (HbO₂) в дорсолатеральной префронтальной коре, лобно-полярной области, вентролатеральной префронтальной коре ($p < 0,05$) и отрицательную корреляцию между силой захвата и уровнем дезоксигенированного гемоглобина (Hb) в левой дорсолатеральной префронтальной коре, лобно-полярной области, левой вентролатеральной префронтальной коре ($p < 0,05$). Кроме того, авторы отметили положительную корреляцию между физической производительностью и уровнем Hb в левой дорсолатеральной префронтальной коре, правой лобно-полярной области ($p < 0,05$), и отрицательную корреляцию между физической производительностью и уровнем HbO₂ в левой дорсолатеральной префронтальной коре, лобно-полярной области ($p < 0,05$) [44].

Исследование «Sarcopenia and Muscle Functions at Various Stages of Alzheimer Disease», проведенное Ogawa et al. (2018) показало, что саркопения довольно часто встречается при БА, а деменция сочетается с низкой силой хвата кисти и низкой скоростью ходьбы. Авторы оценили силу хвата кисти и силу разгибания колена, мышечную массу и скорость походки у 285 амбулаторных пациентов пожилого возраста с БА (средний возраст $82 \pm 5,3$ года), включая раннюю стадию БА ($n = 82$), легкую ($n = 90$) и умеренную ($n = 113$), а также 67 амбулаторных пациентов пожилого возраста с нормальными когнитивными способностями. Распространенность саркопии была значительно выше при раннем, легком и умеренном течении БА, чем у когнитивно

здоровых (11% у когнитивно здоровых, 36% при раннем, 45% при легком и 60% при умеренном течении БА в женской группе и 13% у когнитивно здоровых, 41% при раннем БА, 47% – при легкой БА и 47% – при умеренной БА в мужской группе). Возраст, индекс массы тела и оценка MMSE были связаны с саркопенией в группах женщин и мужчин с БА. Снижение мышечной силы без потери мышечной массы верхних и нижних конечностей в группе женщин с БА и нижних конечностей в группе мужчин с БА было обнаружено на ранних и легких стадиях. Как мышечная сила, так и масса снижались при умеренном БА. Низкая скорость походки также была обнаружена у женщин и мужчин с ранней стадией БА, которая прогрессировала по мере прогрессирования деменции. У пациентов с БА, даже на ранних стадиях, наблюдалась высокая распространенность саркопении [45].

Liu S. W. et al. (2022) было отмечено, что показатели снижения мышечной функции, включая мышечную массу и силу хвата кисти, коррелируют со снижением когнитивных способностей и памяти. Они также показали, что снижение мышечной массы связано с повышенной степенью атрофии средней височной доли. В исследование были включены 80 пациентов с БА (41 пациент легкой и 39 средней степени тяжести) и 43 пациентов с нормальными когнитивными функциями. Индекс массы аппендикулярных скелетных мышц, сила хвата кисти, 5-кратный тест вставания со стула и скорость ходьбы использовались для оценки саркопении. Когнитивные функции оценивались с помощью MMSE, Монреальской шкалы (MoCA), шкалы проверки памяти и исполнительных способностей (MES), теста на замену цифровых символов (DSST), теста на цифровой диапазон (DST) и задания на беглость речи (VFT). Всем пациентам была выполнена МРТ головного мозга. Исследование показало, что продолжительность заболевания у пациентов с БА средней степени тяжести была больше, чем у пациентов с БА легкой степени тяжести [34,0 (25,0; 43,5) месяцев против 24,0 (11,0; 34,0) месяцев, $p < 0,001$]. Различия в показателях, связанных с саркопенией, и оценке параметров МРТ между тремя группами были статистически значимыми ($p < 0,001$). В нейропсихологических тестах, по сравнению с контрольной группой, показатели MMSE, MoCA, MES и VFT в группах с легкой и умеренной степенью БА были ниже (все $p < 0,001$). Сила хвата кисти положительно коррелировала с показателями MMSE, MoCA, MES, FDST ($r = 0,387, 0,418, 0,522$ и $0,484$ соответственно, $P < 0,001$). 5-кратный тест вставания со стула отрицательно коррелировал с показателями MMSE, MoCA, MES, DSST, FDST, VFT ($r = -0,583, -0,587, -0,814, -0,591, -0,552$ и $-0,485$, соответственно, $p < 0,001$). Скорость ходьбы положительно коррелировала с показателями MMSE, MoCA, MES, DSST, FDST ($r = 0,419, 0,486, 0,699, 0,559$ и $0,500$, соответственно, $p < 0,001$). BDST и VFT ($r = 0,384$ и $0,377$, соответственно, $p = 0,001$). Авторы доказали, что у пациентов с легкой и среднетяжелой БА, мышечная масса, мышечная сила и физические функции значительно снижены. Снижение мышечной силы в значительной степени связано с когнитивными нарушениями и повышенной степенью атрофии средней височной доли [46].

По данным Dost F. S. et al. (2022), саркопения часто встречается у пациентов с БА и деменцией с тельцами Леви. В ретроспективное перекрестное исследование были включены 662 участника (461 здоровый человек из контрольной группы, 133 с БА и 68 с деменцией с тельцами Леви) со средним возрастом $73,60 \pm 7,50$ лет. Была проведена всесторонняя гериатрическая оценка, включая повседневную деятельность, риск недоедания, хрупкость, когнитивные способности и саркопению. Распространенность вероятной саркопении и подтвержденной саркопении составила 53,4% и 19,5% у пациентов с БА, тогда как у пациентов с деменцией с тельцами Леви она составила 55,9% и 19,1%, соответственно. Более низкие баллы по результатам MMSE и повседневной активности также были отмечены у пациентов с БА с саркопенией по сравнению с пациентами без саркопении [21].

Amini N. et al. (2024) был опубликован мета-анализ взаимосвязи между саркопенией, когнитивными нарушениями, БА и другими формами деменции. Авторы изучали базы данных, включая PubMed, Embase, CINAHL, Scopus, Web of Science, PEDro, SPORTDiscus и Кокрейновский центральный реестр контролируемых исследований, а также реестр данных ClinicalTrials.gov. Были включены наблюдательные исследования (перекрестные и когортные) и интервенционные исследования, в которых сообщалось о связи и распространенности саркопении при когнитивных нарушениях, БА или других типах деменции у взрослых старше 50 лет. В качественный анализ были включены 77 исследований, в которых приняли участие 92 058 человек (71 перекрестное, 4 когортных и 2 интервенционных исследования). В итоге, саркопения была достоверно связана с когнитивными нарушениями (ОШ 1,58, 95% ДИ 1,42–1,76), БА (ОШ 2,97, 95% ДИ 2,15–4,08) и деменцией, не связанной с БА (ОШ = 1,68, 95% ДИ 1,09–2,58). Этот мета-анализ показал, что саркопения в значительной степени связана с когнитивными нарушениями, БА и другими формами деменции [47].

Современные крупные исследования, посвященные взаимосвязи саркопении и когнитивных нарушений, были опубликованы в Великобритании в 2022 году и в 2024 году [48, 49].

Duchowny K. A. et al. в 2022 году опубликовали результаты крупного когортного исследования «Associations Between Handgrip Strength and Dementia Risk, Cognition, and Neuroimaging Outcomes in the UK Biobank Cohort Study», проведенного британским биобанком (UK Biobank). Целью работы было оценить связь между силой хвата кисти (handgrip strength, HGS) и деменцией, снижением когнитивных способностей и ухудшением результатов нейровизуализации у жителей Великобритании. Оценивались участники в возрасте от 39 до 73 лет, с измеренным уровнем HGS и проспективным наблюдением для постановки диагноза деменции. Была проанализирована выборка из 190 406 пациентов (средний возраст 56,5 лет; 102 735 женщин (54%). Снижение показателя HGS на 5 кг было связано с более низкими показателями интеллектуального развития у мужчин ($\beta = -0,007$; 95% ДИ от $-0,010$ до $-0,003$) и женщин ($\beta = -0,04$; 95%

ДИ от $-0,05$ до $-0,04$). Снижение показателя HGS на 5 кг было связано с худшими шансами правильного ответа на проспективное задание на запоминание для мужчин (ОШ $0,91$; 95% ДИ $0,90-0,92$) и женщин (ОШ $0,88$; 95% ДИ $0,87-0,90$). Снижение HGS на 5 кг было связано с увеличением объема белого вещества при повышенной плотности у мужчин ($\beta = 92,22$; 95% ДИ от $31,09$ до $153,35$) и женщин ($\beta = 83,56$; 95% ДИ от $13,54$ до $153,58$). Снижение HGS на 5 кг было связано с развитием деменции у мужчин (ОР $1,20$; 95% ДИ $1,12-1,28$) и женщин (ОР $1,12$; 95% ДИ $1,00-1,26$). Таким образом, авторы доказали, что низкая сила хвата кисти связана со снижением нейрокогнитивного здоровья и риском развития деменции [48].

Большой интерес представляет новейшее исследование Gurholt T. P. et al. (2024) «Linking sarcopenia, brain structure and cognitive performance: a large-scale UK Biobank study». В исследование были включены 33 709 участников UK Biobank (54,2% женщин; возрастной диапазон 44–82 года). С помощью МРТ оценивали состав тела и саркопению. Использовали множественную линейную регрессию, чтобы проверить, как признаки саркопении связаны с когнитивными способностями и структурой мозга (толщина и площадь коры, фракционная анизотропия белого вещества и объем глубоких и нижних отделов мозга). Затем авторы проводили математическое моделирование, чтобы проверить, влияет ли структура мозга на связь между саркопенией и когнитивными признаками. В результате, было показано, саркопения и инфильтрация мышечной ткани жиром в значительной степени связаны со снижением когнитивных способностей и различными параметрами при МРТ головного мозга. Наблюдала значительную фракционную анизотропию белого вещества (77,1%), преимущественно меньшие региональные объемы мозга (61,3%) и меньшую толщину коры (37,9%). Области коры головного мозга, показавшие наиболее значительное снижение МРТ-параметров, относились к сенсомоторной системе. Авторами доказана значительная взаимосвязь между саркопеническими признаками, структурой мозга и когнитивными показателями у людей среднего и старшего возраста. Следовательно, региональная структура мозга опосредует связь между саркопенией и когнитивными нарушениями, что может иметь значение для патогенеза деменции [49].

Саркопения и когнитивные нарушения у герiatricких пациентов могут усугубляться на фоне сахарного диабета 2 типа (СД2). Важную роль в патогенезе саркопении играет инсулинорезистентность. Нарушение чувствительности к инсулину может быть одной из причин когнитивных нарушений, в то числе БА.

Ye C. et al. (2023) опубликовали менделевское рандомизированное исследование «Causal associations of sarcopenia-related traits with cardiometabolic disease and Alzheimer's disease and the mediating role of insulin resistance» («Причинно-следственная связь признаков, связанных с саркопенией, с кардиометаболическими заболеваниями и болезнью Альцгеймера, а также опосредующая роль резистентности к инсулину»). Авторы провели двухэтапную менделевскую рандомизацию с двумя выборками, применив генетические инструменты для определения признаков, связанных с саркопенией, из Британского биобанка (461 026 участников), чтобы изучить их причинно-следственные связи с шестью кардиометаболическими заболеваниями и БА. Внесены поправки на процентное содержание жира в организме и физической активности, а также оценены масштабы причинно-следственных эффектов, обусловленных резистентностью к инсулину. В результате, снижение силы хвата кисти, аппендикулярной мышечной массы и мышечной массы всего тела, а также снижение скорости ходьбы были связаны с более высоким риском развития СД2, неалкогольной жировой болезни печени, артериальной гипертензии, ИБС, инфаркта миокарда, инсульта мелких сосудов и БА. Инсулинорезистентность в 16–34% случаев обуславливала влияние силы хвата кисти и в 7–28% – влияние аппендикулярной мышечной массы на СД2. Эти результаты подтверждают влияние саркопении на риск развития основных кардиометаболических заболеваний и БА, с особым акцентом на резистентность к инсулину как мишени для снижения кардиометаболического риска, связанного с саркопенией [50].

Sun M. et al. (2023) опубликовали исследование, с целью выяснить, увеличивает ли саркопения риск развития деменции, вызванной диабетом, у пожилых людей с СД2. Исследуемая когорта состояла из большой выборки пожилых людей в возрасте 60 лет и старше, у которых в период с 2008 по 2018 год был диагностирован СД2. В анализ были включены в общей сложности 41 294 человека, из них 20 647 – в группе с саркопенией и 20 647 – в группе без саркопении. Предварительный анализ показал, что пожилые пациенты с СД2 и саркопенией имели значительно более высокий риск развития деменции (ОР $1,12$, 95% ДИ $1,07-1,17$). После окончательного анализа (ОР $1,14$, 95% ДИ $1,07-1,21$). Показатели заболеваемости деменцией были заметно выше в группе с саркопенией, что подчеркивает важность саркопении как независимого фактора риска. Таким образом, исследование Sun M. et al. (2023) подчеркивает, что саркопения является независимым фактором риска развития деменции, вызванной СД2. Актуальна необходимость выявления и устранения изменяемых факторов риска развития деменции у пожилых пациентов с СД2 [51].

Когнитивные нарушения и синдром падений

Синдром падений связан как с саркопенией, так и с нарушением центральной регуляции. Поскольку с возрастом ухудшается проприоцепция, способность сохранять равновесие ухудшается. Известно, что контроль равновесия и сенсорная организация

имеют решающее значение для безопасного передвижения и адаптации к окружающей среде. Ряд исследований показали, что нарушения равновесия и походки были связаны со сниженными когнитивными способностями. Нарушения равновесия часто

встречаются у пациентов с БА. Причина частых падений у пациентов с БА представляет интерес.

Так, поперечное исследование «Postural sway, falls, and cognitive status: a cross-sectional study among older adults», проведенное Mignardot J. B. et al. (2014), выявило связь между падениями и колебаниями осанки и центра давления при БА легкой и умеренной степени тяжести [52].

В работе Gago M. F. et al. (2014), авторы обнаружили признаки нарушения центрального контроля осанки при БА у пациентов с падениями в анамнезе. Авторы оценивали устойчивость осанки у 20 пациентов с БА и у 16 здоровых лиц контрольной группы с помощью инерциального измерительного устройства (трехосных акселерометров и гироскопов), прикрепленного к центру масс пациента. Параметры измеряли в различных условиях равновесия (поза Ромберга на плоской поверхности и поверхности с наклоном вперед/назад, с или без подавления зрения). Выявлено, что у пациентов с БА с анамнезом падений наблюдалась иная динамика устойчивости осанки, характеризующаяся более высокой уязвимостью к зрительному подавлению, более высоким общим/максимальным смещением и медиолатеральным/переднезадним диапазоном колебаний и, как следствие, потребностью в большем количестве коррекций углов наклона [53].

Tsutsumimoto K. et al. (2018) обнаружили, что когнитивные нарушения и физическая хрупкость были связаны с падениями. Были включены 10202 пожилых людей, жителей Японии, в возрасте ≥ 65 лет. Оценка когнитивных функций включала в себя составление списков слов, запоминание, внимание, исполнительную функцию и скорость обработки информации. Участники были опрошены на анамнез падений, наличия в анамнезе переломов, связанных с падением. Многомерный логистический регрессионный анализ показал, что снижение функционального состояния во всех группах по сравнению с группой здоровых людей было в значительной степени связано с падением без переломов: группа с когнитивными нарушениями ($p = 0,017$), группа с физической хрупкостью ($p = 0,002$) и группа с когнитивной хрупкостью ($p < 0,001$). Только в группе с когнитивной хрупкостью была выявлена значимая связь с переломами, связанными с падением, после поправки на ковариаты (ОШ 1,92, 95% ДИ: 1,20–3,08, $p = 0,007$). Авторы доказали, что когнитивная хрупкость может привести к большему риску переломов, связанных с падением, чем только когнитивные нарушения или физическая хрупкость [54].

Özkal Ö. et al. (2019) было показано, что по сравнению с молодыми людьми, пожилые люди испытывают большее колебание равновесия (постуральное покачивание). Сила и масса мышц туловища и нижних конечностей является важным фактором, определяющим равновесие как у пожилых, так

и у молодых людей. Авторы доказывают необходимость укрепления определенных мышц (брюшного пресса и четырехглавой мышцы бедра) для предотвращения падений, а также для улучшения осанки и равновесия у пожилых людей [55].

Johansson J. et al. (2019) было обнаружено, что у пожилых людей неустойчивость статического равновесия и поддержания осанки является фактором риска падений. Авторами установлено, что вестибулометрия является полезным исследованием для выявления гериатрических пациентов с предикторами падений [56].

Было показано, что равновесие/подвижность связаны с когнитивными функциями и с аллелем гена ароЕ4. Так, Yoon B. et al. (2020) провели перекрестное исследование, с целью определить стадию развития БА, на которой появляются нарушения равновесия, и выявить факторы, связанные со снижением равновесия. В исследовании приняли участие 295 человек; у 71 из них были когнитивно нормальные показатели, 96 сообщили о субъективном снижении когнитивных способностей, у 72 были умеренные когнитивные нарушения, а у 56 – деменция. Функция равновесия и подвижности оценивалась с помощью теста «Встань и иди» (TUG) и теста «Стояние на одной ноге» (OLST). Результаты тестов TUG и OLST линейно коррелировали с результатами MMSE. Показатель TUG увеличивался с ростом тяжести БА ($p < 0,001$). Показатель OLST показал резкое ухудшение с ростом когнитивных нарушений ($p < 0,001$), даже после корректировки на возраст, пол, MMSE, шкалу гериатрической депрессии и индекс массы тела. Интересно отметить, что у носителей ароЕ4 наблюдалось значительное нарушение равновесия/подвижности [57].

Güner Oytun M. et al. (2023) показали, что вероятность падения у пациентов с БА может увеличиваться в 3,3 раза по мере увеличения физической или общей хрупкости слабости. В исследовании приняли участие 56 пациентов с вероятным БА. Было проведено комплексное гериатрическое обследование, в ходе которого были оценены мышечная сила и масса тела, работоспособность, походка и равновесие. Все параметры были сопоставлены у тех, кто страдал БА, и у тех, кто не страдал БА. Было установлено, что хрупкость независимо связана с анамнезом падений (ОШ 2,15, 95% ДИ 1,20–3,82, $p=0,031$) [58].

Таким образом, многочисленные исследования подтверждают наличие взаимного двустороннего влияния между скелетной мускулатурой и когнитивными функциями. Важную роль играет физическая активность, как естественный фактор, непосредственно влияющий на мышцы. Однако роль физических нагрузок не ограничивается только мышечным воздействием. Представляет интерес изучение физической активности в тесной взаимосвязи между нервной системой и скелетной мускулатурой.

Роль физических упражнений во взаимодействии мышц и мозга

Старение связано со снижением физических функций, когнитивных способностей и структуры мозга. Учитывая, что жизнь человека основана на неразрывном взаимодействии физического

и когнитивного процессов, комбинированная физическая и когнитивная тренировка с помощью физических упражнений является многообещающим подходом к борьбе с возрастными нарушениями.

Severinsen M. C. K., Pedersen B. K. (2020) доказывают прямое взаимодействие между мышцами и мозгом, опосредованное высвобождением миокинов, вызванных физической нагрузкой [59]. Физическая активность восстанавливает и поддерживает когнитивные функции и обмен веществ, облегчает течение неврологических заболеваний, стимулируя метаболически активные мышечные клетки вырабатывать и высвобождать миокины [20].

Pedersen B. K. было предложено, чтобы все факторы, высвобождающиеся в ответ на физические упражнения, назывались «экзеркины» [60].

Kim S. et al. (2019) показано, что физические упражнения улучшают когнитивные способности, память и координацию движений. Функции миокинов способствуют улучшению работы мозга, вызванному физическими упражнениями. Среди нескольких миокинов BDNF является наиболее изученным миокином, который регулирует нейрогенез и синаптическую пластичность у взрослых. Катепсин В выделяется из скелетных мышц и усиливает регуляцию BDNF после физической нагрузки, что было связано с улучшением когнитивных функций [61].

Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и нейротрофические факторы, по-видимому, играют важную роль в нейродегенеративной патологии. Физическая активность может влиять на функцию ГЭБ и уровни нейротрофических факторов. Так, Voss M. W. et al. (2013) сообщалось, что физические упражнения улучшают нейропластичность и усиливают функцию префронтальной коры и гиппокампа. Авторы изучали, как годичная программа аэробных упражнений для здоровых пожилых людей повлияет на сывороточные уровни BDNF, IGF-1 и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). У 65 участников (средний возраст 66,4 года) обнаружили, что усиление функции префронтальной коры и гиппокампа было связано с повышением BDNF, IGF-1 и VEGF в группе аэробной активности, но не в контрольной группе (не занимающихся физическими упражнениями). Результаты впервые показали, что вызванное физическими упражнениями увеличение функциональной связности височных долей связано с изменениями факторов роста и может быть усилено повышением исходного уровня VEGF [62].

Клинические исследования показывают очевидный антидепрессивный эффект физических упражнений, а исследования на животных подтверждают эти данные. Физические упражнения повышают экспрессию BDNF в гиппокампе, аналогично действию антидепрессантов. В работе Sartori C. R. et al. (2011), исследовали влияние произвольной физической активности на уровни предшественников и зрелых нейротрофических факторов головного мозга и на гены, связанные с расщеплением предшественника BDNF, p11 и тканевого активатора плазминогена (tPA), а также на антидепрессивные и когнитивные эффекты произвольной физической активности. Мыши имели доступ к подвижным или заблокированным беговым колесам в течение 28 дней, и их подвергали принудительному плаванию, подвешиванию за хвост и испытаниям в водном лабиринте.

Их гиппокампы были препарированы и проанализированы. Добровольная физическая активность вызывала значительное повышение уровня зрелого белка BDNF в гиппокампе, а также экспрессии mPFC p11 и tPA, а также способствовала антидепрессивному эффекту и улучшению обучения по сравнению с мышами, ведущими малоподвижный образ жизни. Авторы считают, что антидепрессивный эффект физических упражнений может зависеть, по крайней мере частично, от изменений в посттрансляционной обработке BDNF [34].

Участие в программе физических упражнений может улучшить когнитивные и физические функции, а также независимость у людей с БА. Рандомизированное контролируемое исследование Vreugdenhil A. et al. (2012), проведенное у пациентов с БА, показало, что физические упражнения могут улучшить когнитивные и физические функции. Авторы оценили эффективность программы домашних упражнений для улучшения когнитивных и физических функций и повышения самостоятельности в повседневной жизни у людей с БА. В ходе 4-месячного исследования 40 пациентов (16 мужчин и 24 женщины, средний возраст участников составил 74,1 года (диапазон 51–89 лет)) с диагнозом БА были случайным образом распределены либо в группу лечения (физические упражнения плюс обычное лечение), либо в контрольную группу (обычное лечение). Пациенты были обследованы на начальном этапе и в течение 4 месяцев после обследования по основным показателям когнитивных и физических функций и активности в повседневной жизни с использованием стандартизированных шкал оценки. Средний балл по шкале MMSE 22,0 (диапазон 10–28), что указывает на деменцию легкой и умеренной степени тяжести. Программа упражнений состояла из ежедневных упражнений и ходьбы под наблюдением лечащего врача. Через 4 месяца наблюдения у пациентов, которые занимались физическими упражнениями, по сравнению с контрольной группой, улучшились когнитивные способности (увеличились баллы по MMSE на 2,6 балла, $p < 0,001$), улучшилась подвижность (на 2,9 секунды быстрее при тесте ходьбы, $p = 0,004$) и повысились показатели инструментальной активности в повседневной жизни на 1,6 ($p = 0,007$) [63].

Сходные результаты показало исследование Mokhtarzade M. et al. (2018). Авторы доказали, что физические упражнения оказывают благотворное воздействие на пациентов с рассеянным склерозом, способствуя церебральному ангиогенезу, усиливая нейрогенез и пластичность гиппокампа, увеличивая мозговой кровоток, улучшая функцию гематоэнцефалического барьера и усиливая доставку богатой кислородом крови к мозгу [64].

Adcock M. et al. (2020) опубликовали результаты рандомизированного контролируемого исследования «Влияние многокомпонентных упражнений в домашних условиях на физические функции, когнитивные способности и объем мозга пожилых людей: рандомизированное контролируемое исследование» («Effects of an In-home Multicomponent Exergame Training on Physical Functions, Cognition, and Brain Volume of Older Adults: A Randomized

Controlled Trial»). Целью исследования было оценить влияние многокомпонентных тренировок в домашних условиях на физические и когнитивные функции, а также на объем мозга пожилых людей по сравнению с контрольной группой, получавшей обычный уход. Тридцать семь здоровых и независимо живущих пожилых людей в возрасте 65 лет и старше (средний возраст $73,9 \pm 6,4$ года, диапазон 65–90 лет, 16 женщин) были случайным образом распределены в группу вмешательства (тренировочные упражнения) или контрольную группу (обычный уход). В течение 16 недель участники экспериментальной группы проводили по три домашних тренировки в неделю (по 30–40 минут), включая упражнения в стиле тай-чи, танцы и степ-аэробику. Участники контрольной группы продолжали вести обычный образ жизни. Предварительные и последующие измерения включали оценку физических (параметры походки, функциональная мышечная сила, равновесие, аэробная выносливость) и когнитивных функций (скорость обработки информации, кратковременное внимание, рабочая память, торможение). Для оценки объема мозга была проведена магнитно-резонансная томография. В результате, выявлено положительное влияние тренировок с использованием физических упражнений на исполнительную деятельность мозга. Однако в этом исследовании не было выявлено никаких улучшений физических функций или объема мозга [65].

García-Llorente A.M. et al. (2024) выполнили систематический обзор и мета-анализ, в котором доказали важность включения физической активности в качестве основного компонента мероприятий для содействия здоровому старению и снижения бремени возрастных заболеваний. Положительные эффекты ($I^2 = 57\%$; 95% ДИ $-0,63 - -0,05$; $p = 0,05$) наблюдались в отношении когнитивной гибкости при определенных вмешательствах. Аналогичным образом, вмешательства, направленные на развитие мышечной силы, продемонстрировали улучшение результатов в группе с физическими упражнениями по сравнению с контрольной группой ($I^2 = 0\%$; 95% ДИ $-0,63 - -0,05$; $p = 0,02$) [7].

Jones L., Ekekekakis P. (2019) применили метод аудиовизуальной стимуляции при физических упражнениях. Авторы уделяли особое внимание взрослым с избыточным весом и низкой активностью. Авторы измерили аффе́кт и использовали инфракрасную спектроскопию для оценки гемодинамики правой дорсолатеральной префронтальной коры головного мозга в трех условиях при 15-минутной физической нагрузке на пороговом уровне вентиляции. По сравнению с низкой эмоциональной погруженностью (т.е. просмотром телевизора во время тренировки) и контрольными условиями, участники в условиях высокой погруженности (т.е. ношение гарнитуры виртуальной реальности и наушников во время тренировки) продемонстрировали лучшую эмоциональную реакцию и функцию дорсолатеральной префронтальной коры головного мозга. Авторы также изучили различные эффекты для участников в зависимости от их предпочтений в отношении упражнений низкой или высокой интенсивности. Их результаты

имеют значение для повышения приверженности к физической активности у взрослых, которые имеют избыточный вес и не соблюдают рекомендации по физической активности [66].

С другой стороны, низкая физическая активность и гиподинамия являются факторами риска когнитивных нарушений.

Негативное влияние гиподинамии на когнитивные функции было показано китайскими исследователями (Han X. et al., 2023). Авторы изучали связь малоподвижного образа жизни (активность измерялась с помощью акселерометра) со структурой мозга и когнитивными способностями. В это исследование были включены 2019 пожилых людей (возраст ≥ 60 лет, 59% женщин) без деменции. Когнитивные функции оценивали с помощью набора нейропсихологических тестов. Структурные маркеры мозга были оценены на структурных МРТ-снимках головного мозга. В результате, более высокая средняя продолжительность сидячего образа жизни была линейно связана с более низкими z-баллами глобального познания, беглости речи и памяти ($p < 0,05$), и было линейно связано с более низкими z-показателями глобальной когнитивной способности, беглости речи и памяти только у лиц с длительным сидячим образом жизни (>10 часов в день) ($p < 0,05$). Сокращение времени сидячего образа жизни при одинаковой физической нагрузке небольшой интенсивности было достоверно связано с более высокой беглостью речи и z-баллами памяти ($p < 0,05$). Авторы доказали, что длительный непрерывный сидячий образ жизни связан с ухудшением когнитивных способностей, памяти и беглости речи у пожилых людей [67].

Однако в метаанализе Dillon K. et al. (2022), общее время сидячего образа жизни не имело связи с когнитивными функциями ($r = -0,012$ [95% ДИ $-0,035, 0,011$], $p = 0,296$) при выраженной гетерогенности ($I^2 = 89\%$). Связь общего времени сидячего образа жизни с когнитивными функциями была слабая и варьировалась в зависимости от метода измерения времени сидячего образа жизни [68].

Li S. et al. (2023) опубликовали результаты комплексного исследования, в котором приняли участие 120 пожилых людей в возрасте 70 лет и старше, с целью изучить взаимосвязь между уровнем физической активности, мышечной силой, рабочей памятью и когнитивными функциями у пожилых людей. Частота выявления когнитивных нарушений у пожилых людей составила 53,2%; уровень физической активности достоверно положительно коррелировал с силой хвата кисти ($r = 0,559$, $p < 0,001$), а разница в силе хвата у пожилых людей с разным уровнем физической активности была статистически значимой ($F = 19,685$, $p < 0,001$). Таким образом, уровень физической активности, мышечная сила, рабочая память и когнитивные функции у пожилых людей тесно взаимосвязаны [69].

Kim D, Ko Y, Jung A. (2022) опубликовали результаты продольного анализа с использованием данных из базы данных корейского лонгитюдного исследования старения (KLoSA), в котором было зарегистрировано 4825 участников, и включало пять раундов опроса с интервалом в 2 года с 2010 по 2018 год. Авторы изучали долгосрочное влияние

физических нагрузок (продолжительность упражнений ≥ 150 мин в неделю) на когнитивные функции у взрослых среднего возраста. Участники были разделены на группы с достаточной физической нагрузкой (≥ 150 мин в неделю), с недостаточной физической нагрузкой (< 150 мин в неделю) и без физической нагрузки, и был проведен анализ их когнитивного снижения за 8-летний период. Затем изучались длительные эффекты физических упражнений, используя математическую модель с когнитивной функцией в качестве зависимой переменной. В результате, в группе с деменцией как недостаточные (< 150 мин в неделю), так и адекватные (≥ 150 мин в неделю) физические нагрузки

оказывали статистически значимое положительное влияние на когнитивные функции; однако в группе с адекватными физическими нагрузками улучшение было незначительно больше, чем в группе с недостаточными физическими нагрузками. Среди участников с умеренными когнитивными нарушениями адекватный уровень физической нагрузки оказывал значительное положительное влияние на когнитивные функции, в то время как недостаточный уровень физической нагрузки – нет. У участников с нормальными когнитивными способностями адекватный уровень физической нагрузки не был существенно связан с изменениями когнитивных функций [70].

Физические упражнения и лимфатическая система

Таким образом, многие исследования показали, что физические упражнения могут улучшить когнитивные процессы. Одним из механизмов может быть недавно открытая система очищения в мозге, получившая название лимфатической системы.

Лимфатическая система – это анатомический ликворный путь элиминации продуктов жизнедеятельности тканей центральной нервной системы. Наиболее важной функцией является выведение продуктов метаболизма, распада, токсических веществ из ЦНС. Лимфатическая система участвует не только в выведении метаболитов, но и в распределении в мозге глюкозы, липидов, аминокислот, различных факторов роста и нейромодуляторов [71, 72].

Нарушения активности лимфатической системы могут играть важную роль в развитии нейродегенеративной патологии, например, БА. С другой стороны, нормальная работа механизмов очистки и элиминация патологических метаболитов из нервной ткани, очень важна для сохранения когнитивного здоровья [73].

Olegário R. L. et al. (2024) недавно опубликовали научную статью «The newly discovered glymphatic system: the missing link between physical exercise and brain health?» («Недавно открытая лимфатическая

система: недостающее звено между физическими упражнениями и здоровьем мозга?»). В данной публикации было показано благотворное влияние физических упражнений на лимфатическую систему и снижение риска возникновения нейродегенеративных заболеваний. Кроме того, учитывая тесную взаимосвязь между физическими упражнениями и качеством сна, авторы исследовали, как режим сна может пересекаться с воздействием физических упражнений на лимфатическую систему [74].

Многоплановые мероприятия, включающие силовые тренировки, аэробные тренировки, когнитивную стимуляцию, могут позволить устранить различные факторы, влияющие на здоровое старение, тем самым улучшая общее самочувствие пожилых людей [7, 75, 76]. De la Rosa A. et al. (2020) считают, что изменение образа жизни в сторону физической активности на бессимптомных стадиях БА и в период умеренных когнитивных нарушений, может привести к уменьшению на одну треть числа случаев деменции во всем мире. Пожилым людям следует рекомендовать комплексные мероприятия, которые включают в себя переход к активному образу жизни [14].

Заключение

Как показывают результаты приведенных в нашем обзоре литературы исследований, проблема взаимодействия физических и когнитивных нарушений является очень актуальной. Мозг и скелетная мускулатура образуют сложные двусторонние связи нервной и эндокринной взаимной регуляции. В настоящее время активно изучают миокины – специфические медиаторы, секретируемые скелетными мышцами. Миокины регулируют функции мозга, включая настроение, обучение, двигательную активность, что свидетельствует о существовании перекрестных связей между мышцами и мозгом. Рядом исследователей доказано существование генетических ассоциаций саркопении и болезни Альцгеймера. Была предложена теория эпигенетической регуляции генов, которые могут играть роль в развитии как саркопении, так и болезни Альцгеймера. Накопление

аполипопротеина Е4 способствует не только развитию болезни Альцгеймера, но и саркопении. Рядом авторов показано, что когнитивные нарушения и деменция ассоциированы с синдромом падений. Гиподинамия негативно влияет как на мышцы, так и на когнитивные функции. С другой стороны, физическая активность, изменяя уровень циркулирующих миокинов, оказывает благотворное воздействие на мозг. Рядом авторов доказано улучшение кровоснабжения и метаболизма головного мозга, активация лимфатической системы, усиление нейрогенеза и пластичности гиппокампа, улучшение функций гематоэнцефалического барьера при физических нагрузках. Таким образом, необходимы комплексные мероприятия по раннему скринингу, профилактике и лечению как саркопении, так и когнитивных нарушений для достижения здорового старения и активного долголетия.

Литература | References

- Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J. et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(4):601. doi: 10.1093/ageing/afz046
- Han D.S., Wu W.T., Hsu P.C. et al. Sarcopenia Is Associated With Increased Risks of Rotator Cuff Tendon Diseases Among Community-Dwelling Elders: A Cross-Sectional Quantitative Ultrasound Study. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:630009. doi: 10.3389/fmed.2021.630009
- Avgerinou C. Sarcopenia: why it matters in general practice. *Br J Gen Pract*. 2020;70(693):200–201. doi: 10.3399/bjgp20X709253
- Delmonico M.J., Beck D.T. The Current Understanding of Sarcopenia: Emerging Tools and Interventional Possibilities. *Am J Lifestyle Med*. 2016;11(2):167–181. doi: 10.1177/1559827615594343
- Kurmaev D.P., Bulgakova S.V., Zakharova N.O. What is primary: frailty or sarcopenia? (literature review) *Advances in gerontology*. 2021;34(6):848–856. (In Russ.) doi: 10.34922/AE.2021.34.6.005.
Курмаев Д. П., Булгакова С. В., Захарова Н. О. Что первично: старческая астения или саркопения? (обзор литературы). *Успехи геронтологии*. 2021;34(6): 848–856. doi: 10.34922/AE.2021.34.6.005. []
- Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V., Runikhina N.K. et al. Clinical guidelines on frailty. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020;(1):11–46. (In Russ.) doi: 10.37586/2686–8636–1–2020–11–46.
Ткачева О. Н., Котовская Ю. В., Рунихина Н. К. и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020;(1):11–46. doi: 10.37586/2686–8636–1–2020–11–46.
- García-Llorente A.M., Casimiro-Andújar A.J., Linhares D.G. et al. Multidomain interventions for sarcopenia and cognitive flexibility in older adults for promoting healthy aging: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Aging Clin Exp Res*. 2024;36(1):47. doi: 10.1007/s40520–024–02700–2
- Kurmaev D.P., Bulgakova S.V., Treneva E.V. Sarcopenic obesity – a current problem of modern geriatrics. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2022;(4):228–235. (In Russ.) doi: 10.37586/2686–8636–4–2022–228–235.
Курмаев Д. П., Булгакова С. В., Тренева Е. В. Саркопеническое ожирение – актуальная проблема современной гериатрии. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2022;(4):228–235. doi: 10.37586/2686–8636–4–2022–228–235.
- Berns S.A., Sheptulina A.F., Mamutova E.M. et al. Sarcopenic obesity: epidemiology, pathogenesis and diagnostic criteria. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(6):3576. (In Russ.) doi: 10.15829/1728–8800–2023–3576.
Бернс С. А., Шептулина А. Ф., Мамутова Э. М. и др. Саркопеническое ожирение: эпидемиология, патогенез и особенности диагностики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(6):3576. doi: 10.15829/1728–8800–2023–3576.
- Shirolapov I.V., Zakharov A.V., Smirnova D.A. et al. The Role of the Glymphatic Clearance System in the Mechanisms of the Interactions of the Sleep–Waking Cycle and the Development of Neurodegenerative Processes. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2024;54(2):199–204. doi: 10.1007/s11055–024–01585-y.
- Shirolapov I.V., Zakharov A.V., Smirnova D.A. et al. The significance of the glymphatic pathway in the relationship between the sleep – wake cycle and neurodegenerative diseases. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(9):31–36. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro202312309131.
Шиrolапов И. В., Захаров А. В., Смирнова Д. А. и др. Роль глимфатического клиренса в механизмах взаимосвязи цикла «сон – бодрствование» и развития нейродегенеративных процессов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2023;123(9):31–36. doi: 10.17116/jnevro202312309131.
- Hull R., Martin R.C., Beier M.E. et al. Executive function in older adults: a structural equation modeling approach. *Neuropsychology*. 2008;22(4):508–522. doi: 10.1037/0894–4105.22.4.508.
- Halil M., Cemal Kizilarslanoglu M., Emin Kuyumcu M. et al. Cognitive aspects of frailty: mechanisms behind the link between frailty and cognitive impairment. *J Nutr Health Aging*. 2015;19(3):276–283. doi: 10.1007/s12603–014–0535-z.
- De la Rosa A., Olasso-Gonzalez G., Arc-Chagnaud C. et al. Physical exercise in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. *J Sport Health Sci*. 2020;9(5):394–404. doi: 10.1016/j.jshs.2020.01.004.
- Gonzalez-Freire M., de Cabo R., Studenski S.A., Ferrucci L. The neuromuscular junction: Aging at the crossroad between nerves and muscle. *Front. Aging Neurosci*. 2014;6:208. doi: 10.3389/fnagi.2014.00208.
- Pratt J., De Vito G., Narici M., Boreham C. Neuromuscular junction aging: A role for biomarkers and exercise. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci*. 2021;76:576–585. doi: 10.1093/gerona/glaa207.
- Arosio B., Calvani R., Ferri E. et al. Sarcopenia and Cognitive Decline in Older Adults: Targeting the Muscle-Brain Axis. *Nutrients*. 2023 Apr 12;15(8):1853. doi: 10.3390/nu15081853.
- Calvani R., Picca A., Marini F. et al. Identification of biomarkers for physical frailty and sarcopenia through a new multi-marker approach: Results from the BIOSPHERE study. *GeroScience*. 2020;43:727–740. doi: 10.1007/s11357–020–00197-x.
- Beeri M.S., Leurgans S.E., Delbono O. et al. Sarcopenia is associated with incident Alzheimer's dementia, mild cognitive impairment, and cognitive decline. *J Am Geriatr Soc*. 2021;69(7):1826–1835. doi: 10.1111/jgs.17206.
- Scisciola L., Fontanella R.A., Surina. et al. Sarcopenia and Cognitive Function: Role of Myokines in Muscle Brain Cross-Talk. *Life (Basel)*. 2021;11(2):173. doi: 10.3390/life11020173.
- Dost F.S., Ates Bulut E., Dokuzlar O. et al. Sarcopenia is as common in older patients with dementia with Lewy bodies as it is in those with Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int*. 2022;22(5):418–424. doi: 10.1111/ggi.14383.
- Raleigh S.M., Orchard K.J.A. Sarcopenia as a Risk Factor for Alzheimer's Disease: Genetic and Epigenetic Perspectives. *Genes (Basel)*. 2024;15(5):561. doi: 10.3390/genes15050561.
- Nishii K., Aizu N., Yamada K. Review of the health-promoting effects of exercise and the involvement of myokines. *Fujita Med J*. 2023 Aug;9(3):171–178. doi: 10.20407/fmj.2022–020.
- Castro R., Taetzsch T., Vaughan S.K. et al. Specific labeling of synaptic schwann cells reveals unique cellular and

- molecular features. *eLife*. 2020;9: e56935. doi: 10.7554/eLife.56935.
25. Sugiura Y., Lin W. Neuron-glia interactions: The roles of Schwann cells in neuromuscular synapse formation and function. *Biosci. Rep.* 2011;31:295–302. doi: 10.1042/BSR20100107.
 26. Casati M., Costa A. S., Capitanio D. et al. The biological foundations of sarcopenia: Established and promising markers. *Front. Med.* 2019;6:184. doi: 10.3389/fmed.2019.00184.
 27. Landi F., Calvani R., Lorenzi M. et al. Serum levels of C-terminal agrin fragment (CAF) are associated with sarcopenia in older multimorbid community-dwellers: Results from the iLSIRENTE study. *Exp Gerontol.* 2016;79:31–36. doi: 10.1016/j.exger.2016.03.012.
 28. Sartori R., Romanello V., Sandri M. Mechanisms of muscle atrophy and hypertrophy: Implications in health and disease. *Nat. Commun.* 2021;12:330. doi: 10.1038/s41467-020-20123-1.
 29. Vainshtein A., Sandri M. Signaling pathways that control muscle mass. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:4759. doi: 10.3390/ijms21134759.
 30. Ham D. J., Börsch A., Lin S. et al. The neuromuscular junction is a focal point of mTORC1 signaling in sarcopenia. *Nat. Commun.* 2020;11:4510. doi: 10.1038/s41467-020-18140-1.
 31. Baraldo M., Geremia A., Pirazzini M. et al. Skeletal muscle mTORC1 regulates neuromuscular junction stability. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2020;11:208–225. doi: 10.1002/jcsm.12496.
 32. Coelho-Junior H. J., Picca A., Calvani R. et al. If my muscle could talk: Myokines as a biomarker of frailty. *Exp. Gerontol.* 2019;127:110715. doi: 10.1016/j.exger.2019.110715.
 33. Moon H. Y., Becke A., Berron D. et al. Running-Induced Systemic Cathepsin B Secretion Is Associated with Memory Function. *Cell Metab.* 2016;24(2):332–340. doi: 10.1016/j.cmet.2016.05.025.
 34. Sartori C. R., Vieira A. S., Ferrari E. M. et al. The antidepressive effect of the physical exercise correlates with increased levels of mature BDNF, and proBDNF proteolytic cleavage-related genes, p11 and tPA. *Neuroscience.* 2011;180:9–18. doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.02.055.
 35. Nagase T., Tohda C. Skeletal muscle atrophy-induced hemopexin accelerates onset of cognitive impairment in Alzheimer's disease. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2021;12(6):2199–2210. doi: 10.1002/jcsm.12830.
 36. Huang Y., Mahley R. W. Apolipoprotein E: structure and function in lipid metabolism, neurobiology, and Alzheimer's diseases. *Neurobiol Dis.* 2014;72 Pt A:3–12. doi: 10.1016/j.nbd.2014.08.025.
 37. Di Battista A. M., Heinsinger N. M., Rebeck G. W. Alzheimer's Disease Genetic Risk Factor APOE-ε4 Also Affects Normal Brain Function. *Curr Alzheimer Res.* 2016;13(11):1200–1207. doi: 10.2174/156720501366616040115127.
 38. Dalle S., Rossmislova L., Koppo K. The Role of Inflammation in Age-Related Sarcopenia. *Front Physiol.* 2017;8:1045. doi: 10.3389/fphys.2017.01045.
 39. Doi T., Shimada H., Makizako H. et al. Apolipoprotein E genotype and physical function among older people with mild cognitive impairment. *Geriatr Gerontol Int.* 2015;15(4):422–427. doi: 10.1111/ggi.12291.
 40. Boyle P. A., Buchman A. S., Wilson R. S. et al. Association of muscle strength with the risk of Alzheimer disease and the rate of cognitive decline in community-dwelling older persons. *Arch Neurol.* 2009;66(11):1339–1344. doi: 10.1001/archneurol.2009.240.
 41. Cabett Cipolli G., Sanches Yassuda M., Aprahamian I. Sarcopenia Is Associated with Cognitive Impairment in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nutr Health Aging.* 2019;23(6):525–531. doi: 10.1007/s12603-019-1188-8.
 42. Peng T. C., Chen W. L., Wu L. W. et al. Sarcopenia and cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr.* 2020;39(9):2695–2701. doi: 10.1016/j.clnu.2019.12.014.
 43. Chen W. L., Peng T. C., Sun Y. S. et al. Examining the Association Between Quadriceps Strength and Cognitive Performance in the Elderly. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(32):e1335. doi: 10.1097/MD.0000000000001335.
 44. Cai Z., Wang X., Wang Q. Does muscle strength predict working memory? A cross-sectional fNIRS study in older adults. *Front Aging Neurosci.* 2023;15:1243283. doi: 10.3389/fnagi.2023.1243283.
 45. Ogawa Y., Kaneko Y., Sato T. et al. Sarcopenia and Muscle Functions at Various Stages of Alzheimer Disease. *Front Neurol.* 2018;9:710. doi: 10.3389/fneur.2018.00710.
 46. Liu S. W., Li M., Zhu J. T. et al. [Correlation of muscle strength with cognitive function and medial temporal lobe atrophy in patients with mild to moderate Alzheimer's disease]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2022;102(35):2786–2792. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn112137-20220406-00715.
 47. Amini N., Ibn Hach M., Lapauw L. et al. Meta-analysis on the interrelationship between sarcopenia and mild cognitive impairment, Alzheimer's disease and other forms of dementia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2024. doi: 10.1002/jcsm.13485.
 48. Duchowny K. A., Ackley S. F., Brenowitz W. D. 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. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.18314.
 49. Gurholt T. P., Borda M. G., Parker N. et al. Linking sarcopenia, brain structure and cognitive performance: a large-scale UK Biobank study. *Brain Commun.* 2024;6(2):fcae083. doi: 10.1093/braincomms/fcae083.
 50. Ye C., Kong L., Wang Y. et al. Causal associations of sarcopenia-related traits with cardiometabolic disease and Alzheimer's disease and the mediating role of insulin resistance: A Mendelian randomization study. *Aging Cell.* 2023;22(9):e13923. doi: 10.1111/acel.13923.
 51. Sun M., Lu Z., Chen W. M., Wu S. Y., Zhang J. Sarcopenia and diabetes-induced dementia risk. *Brain Commun.* 2023;6(1):fcad347. doi: 10.1093/braincomms/fcad347.
 52. Mignardot J. B., Beauchet O., Annweiler C. et al. Postural sway, falls, and cognitive status: a cross-sectional study among older adults. *J Alzheimers Dis.* 2014;41(2):431–439. doi: 10.3233/JAD-132657.
 53. Gago M. F., Fernandes V., Ferreira J. et al. Postural stability analysis with inertial measurement units in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra.* 2014;4(1):22–30. doi: 10.1159/000357472.
 54. Tsutsumimoto K., Doi T., Makizako H. et al. Cognitive Frailty is Associated with Fall-Related Fracture among Older People. *J Nutr Health Aging.* 2018;22(10):1216–1220. doi: 10.1007/s12603-018-1131-4.
 55. Özkal Ö., Kara M., Topuz S. et al. Assessment of core and lower limb muscles for static/dynamic balance in the older people: An ultrasonographic study. *Age Ageing.* 2019;48(6):881–887. doi: 10.1093/ageing/afz079.

56. Johansson J., Jarocka E., Westling G. et al. Predicting incident falls: Relationship between postural sway and limits of stability in older adults. *Hum Mov Sci.* 2019;66:117–123. doi: 10.1016/j.humov.2019.04.004.
57. Yoon B., Choi S. H., Jeong J. H. et al. Balance and Mobility Performance Along the Alzheimer's Disease Spectrum. *J Alzheimers Dis.* 2020;73(2):633–644. doi: 10.3233/JAD-190601.
58. Güner Oytun M., Topuz S., Baş A. O. et al. Relationships of Fall Risk With Frailty, Sarcopenia, and Balance Disturbances in Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease. *J Clin Neurol.* 2023;19(3):251–259. doi: 10.3988/jcn.2022.0219.
59. Severinsen M. C. K., Pedersen B. K. Muscle–Organ Crosstalk: The Emerging Roles of Myokines. *Endocr. Rev.* 2020;41:594–609. doi: 10.1210/endrev/bnaa016.
60. Pedersen B. K. Physical activity and muscle-brain cross-talk. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2019;15:383–392. doi: 10.1038/s41574-019-0174-x.
61. Kim S., Choi J. Y., Moon S. et al. Roles of myokines in exercise-induced improvement of neuropsychiatric function. *Pflugers Arch.* 2019;471(3):491–505. doi: 10.1007/s00424-019-02253-8.
62. Voss M. W., Erickson K. I., Prakash R. S. et al. Neurobiological markers of exercise-related brain plasticity in older adults. *Brain Behav Immun.* 2013;28:90–99. doi: 10.1016/j.bbi.2012.10.021.
63. Vreugdenhil A., Cannell J., Davies A., Razay G. A community-based exercise programme to improve functional ability in people with Alzheimer's disease: a randomized controlled trial. *Scand J Caring Sci.* 2012;26(1):12–19. doi: 10.1111/j.1471-6712.2011.00895.x.
64. Mokhtarzade M., Motl R., Negaresh R. et al. Exercise-induced changes in neurotrophic factors and markers of blood-brain barrier permeability are moderated by weight status in multiple sclerosis. *Neuropeptides.* 2018;70:93–100. doi: 10.1016/j.npep.2018.05.010.
65. Adcock M., Fankhauser M., Post J. et al. Effects of an In-home Multicomponent Exergame Training on Physical Functions, Cognition, and Brain Volume of Older Adults: A Randomized Controlled Trial. *Front Med (Lausanne).* 2020;6:321. doi: 10.3389/fmed.2019.00321.
66. Jones L., Ekekekakis P. Affect and prefrontal hemodynamics during exercise under immersive audiovisual stimulation: Improving the experience of exercise for overweight adults. *J Sport Health Sci.* 2019;8(4):325–338. doi: 10.1016/j.jshs.2019.03.003.
67. Han X., Song L., Li Y. et al. Accelerometer-Measured Sedentary Behavior Patterns, Brain Structure, and Cognitive Function in Dementia-Free Older Adults: A Population-Based Study. *J Alzheimers Dis.* 2023;96(2):657–668. doi: 10.3233/JAD-230575.
68. Dillon K., Morava A., Prapavessis H. et al. Total Sedentary Time and Cognitive Function in Middle-Aged and Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sports Med Open.* 2022;8(1):127. doi: 10.1186/s40798-022-00507-x.
69. Li S., Wang P., Cai Z. et al. Correlates of physical activity levels, muscle strength, working memory, and cognitive function in older adults. *Front Aging Neurosci.* 2023;15:1283864. doi: 10.3389/fnagi.2023.1283864.
70. Kim D., Ko Y., Jung A. Longitudinal effects of exercise according to the World Health Organization guidelines on cognitive function in middle-aged and older adults. *Front Public Health.* 2022;10:1009775. doi: 10.3389/fpubh.2022.1009775.
71. Kondratiev A. N., Tsentsiper L. M. Glymphatic system of the brain: structure and practical significance. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology.* 2019;(6):72–80. (In Russ.) doi: 10.17116/anaesthesiology201906172.
Кондратьев А. Н., Ценципер Л. М. Глимфатическая система мозга: строение и практическая значимость. *Анестезиология и реаниматология.* 2019;6:72–80. doi: 10.17116/anaesthesiology201906172.
72. Shirolapov I. V., Zakharov A. V., Smirnova D. A. et al. The significance of glymphatic pathway in the relationship between the sleep – wake cycle and neurodegenerative diseases. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2023;123(10):42–47. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro202312310142.
Шиrolапов И. В., Захаров А. В., Смирнова Д. А. и др. Роль глимфатического клиренса в механизмах связи цикла «сон – бодрствование» и развития нейродегенеративных процессов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 2023;123(10):42–47. doi: 10.17116/jnevro202312310142.
73. Shirolapov I. V., Zakharov A. V., Bulgakova S. V. et al. Glymphatic dysfunction in the pathogenesis of neurodegenerative diseases and pathological aging. *Genes & Cells.* 2023;18(4):309–322. (In Russ.) doi: 10.23868/gc546022.
Шиrolапов И. В., Захаров А. В., Булгакова С. В. и др. Глимфатическая дисфункция в патогенезе нейродегенеративных заболеваний и патологического старения. *Гены и Клетки.* 2023;18(4):309–322. doi: 10.23868/gc546022.
74. Olegário R. L., Nóbrega O. T., Camargos E. F. The newly discovered glymphatic system: the missing link between physical exercise and brain health? *Front Integr Neurosci.* 2024;18:1349563. doi: 10.3389/fnint.2024.1349563.
75. Piatin V. F., Shirolapov I. V., Nikitin O. L. Vibrational physical exercises as the rehabilitation in gerontology. *Adv Gerontol.* 2009;22(2):337–342. (In Russ.) PMID: 19947400.
Пятин В. Ф., Шиrolапов И. В., Никитин О. Л. Реабилитационные возможности вибрационной физической нагрузки в геронтологии. *Успехи геронтологии.* 2009;22(2):337–342.
76. Shirolapov I. V., Zakharov A. V., Shishkina A. A., et al. Efficiency of computerized cognitive training for prevention of cognitive impairments and stimulation of neuroplasticity. *Adv Gerontol.* 2024;37(3):221–229. (In Russ.) doi: 10.34922/AE.2024.37.3.007.
Шиrolапов И. В., Захаров А. В., Шишкина А. А., и др. Эффективность компьютеризированного когнитивного тренинга для профилактики когнитивных нарушений и стимуляции нейропластичности. *Успехи геронтологии.* 2024;37(3):221–229. doi: 10.34922/AE.2024.37.3.007.