

УДК 612.82:616-082

<https://doi.org/10.33619/2414-2948/80/20>

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В МОЗГЕ И ФАКТОРЫ ВЛИЯЮЩИЕ НА НИХ

©Третьякова В. Д., ORCID: 0000-0003-1632-6817, SPIN-код: 6345-6059, канд. хим. наук,
Московский государственный психолого-педагогический университет,
г. Москва, Россия, vera.d.tretyakova@gmail.com

AGE-RELATED CHANGES IN THE BRAIN AND FACTORS AFFECTING THEM

©Tretyakova V., ORCID: 0000-0003-1632-6817, SPIN-code: 6345-6059, Ph.D., Moscow State
University of Psychology & Education, Moscow, Russia, vera.d.tretyakova@gmail.com

Аннотация. Начиная с рождения и далее на протяжении всей жизни в мозге происходят изменения, некоторые из которых являются естественным продолжением внутриутробного развития или результатом нейропластических изменений во взрослом возрасте, тогда как другие могут быть следствием нейродегенеративных процессов, вызванных различными факторами, в том числе старением. Хотя старение мозга и возрастное ухудшение когнитивных функций является естественным процессом, однако, существует большая внутрииндивидуальная изменчивость. Важно исследовать факторы, лежащие в основе этих различий, чтобы определить какие меры могут реально замедлить снижение когнитивных функций и возрастные изменения в мозге. Для этой цели первая часть настоящего обзора посвящена рассмотрению возрастных изменений, происходящих в структуре мозга, а также основных теорий когнитивного старения: теория резерва, теория старения лобных долей, теория дефицита тормозных влияний, компенсаторные теории и теория сенсорной депривации. Вторая часть обзора посвящена описанию факторов, которые могут оказывать влияние на здоровье мозга, таких как: образ жизни, физическая активность, питание и другие.

Abstract. From birth and throughout life, the brain undergoes changes some of which are a natural continuation of intrauterine development or the result of neuroplastic changes in adulthood, while others may be the result of neurodegenerative processes caused by various factors, including aging. Although brain aging, and consequent cognitive decline, is a natural process, there is great intra-individual variability. It is important to investigate the factors underlying these differences to determine which interventions can actually slow cognitive decline and age-related changes in the brain. For this purpose, the first part of current review is devoted to the consideration of age-related changes occurring in the brain structure, as well as the main theories of cognitive aging: the theory of reserve, the theory of the frontal lobes aging, the theory of inhibitory influences deficiency, compensatory theories and the theory of sensory deprivation. The second part of the review focuses on factors that can affect brain health, such as lifestyle, physical activity, nutrition, and others.

Ключевые слова: мозг, старение, возрастные изменения в мозге, деменция, когнитивные функции, когнитивное здоровье, факторы влияющие на старение.

Keywords: brain, aging, age-related changes in the brain, dementia, cognitive functions, cognitive health, factors affecting aging.

Введение

Мозг — главный управляющий центр для всего организма. Как и любой орган или система, он подвержен процессу старения, который затрагивает как общую морфологию, так и отдельные клетки, кровеносные сосуды, и даже молекулы [1]. От здоровья мозга во многом зависит качество жизни человека, начиная от общего физического состояния и самочувствия, заканчивая когнитивным здоровьем. Нарушение когнитивных способностей является одной из важнейших угроз, ухудшающих качество жизни людей в зрелом возрасте [2] и оказывающих существенное влияние на возможности самостоятельной жизни [3]. Сегодня вопросы старения как никогда становятся актуальными в связи с увеличением продолжительности жизни человека и, как следствие, ростом распространенности возрастных нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона.

Возрастные изменения мозга начали изучать более двух десятилетий назад, однако точная природа и механизмы этих изменений все еще остаются малоизученными. В частности, огромное количество исследований сосредоточено на взаимосвязи между мозговой активностью (исследованной с помощью функциональной магнитнорезонансной томографии (МРТ)) при выполнении различных задач и когнитивным здоровьем испытуемых в пожилом возрасте [4]. Однако гораздо меньше информации о связи между показателями структуры мозга и когнитивными способностями, хотя структура мозга представляет собой «оборудование», на котором реализована функция мозга [5].

В данном обзоре рассмотрены как изменения, происходящие в мозге на протяжении всей жизни, так и факторы, которые могут влиять на здоровье мозга.

Возрастные изменения в мозге

Структурные изменения

Масса и объем. Для обоих полов наибольшее увеличение массы мозга (более чем в два раза) происходит в течение первого года жизни [6], а примерно к 3 годам у мужчин и от 3 до 4 лет у женщин вес мозга в три раза превышает значение при рождении. Дальнейший рост происходит значительно медленнее и только примерно к 18 годам масса мозга достигает своего наивысшего значения — в среднем 1450 г у мужчин и 1340 г у женщин.

Патологоанатомические исследования [6], позже подтвержденные лонгитюдными исследованиями [7], показали, что потеря веса мозга в возрасте от 20 до 60 лет очень незначительна и составляет около 0,1% в год. Однако для более старшего возраста прогрессирующая атрофия может быть более быстрой, особенно в возрасте старше 70 лет. Средняя потеря массы мозга после 86 лет по отношению к массе мозга молодых людей (около 19 лет) составляет около 160 г (11,0%) у мужчин и около 150 г (11,2%) у женщин [6].

Объем головного мозга также постепенно снижается на протяжении всей взрослой жизни, хотя до 35 лет остается достаточно стабильным [8]. После тридцатипятилетнего возраста общий объем мозга уменьшается примерно на 0,2% в год и на 0,5% в год после 60 лет [8]. Вследствие уменьшения объема головного мозга расширяется желудочковая система и увеличивается субарахноидальное пространство [1]. Таким образом, изменения массы мозга происходит с изменениями объемов серого и белого вещества головного мозга и

спинномозговой жидкости. Сроки изменения объема в каждом типе ткани необязательно совпадают.

Серое вещество. В одном из исследований, проведенных с помощью МРТ [9], было показано, что объем серого вещества коры головного мозга достигал пика примерно в возрасте 4 лет, а затем уменьшался. При этом передние области мозга (например, префронтальная кора) созревающие позже всех первыми демонстрируют деградацию, связанную с возрастом. Тогда как задние области, которые созревают на ранней стадии развития (например, зрительная, слуховая кора) менее уязвимы к атрофии серого вещества [10].

В работах, проведенных в начале 90х годов [11–13], приняли участие здоровые добровольцы в возрасте от 8 до 80 лет. Было установлено, что объем серого вещества верхней части лобной и теменной коры головного мозга прогрессивно уменьшался, начиная с 8 лет, это сопровождалось дополнительным увеличением объема корковой спинномозговой жидкости.

Недавние обзоры [14, 15] сообщают о средних процентных изменениях в год для серого вещества в диапазоне от 0,5% до 0,8%. Связанная с возрастом потеря серого вещества может быть результатом нескольких нейроанатомических изменений, включая потерю нейропиля (немиелинизированных аксонов, дендритов и глиальных клеток), сокращение нервных тел, изменения дендритной морфологии (например, уменьшение количества и укорочение дендритных шипов, уменьшение ветвления дендритов) или снижение синаптической плотности, что, вероятно, указывает на потерю количества синапсов [16, 17].

Белое вещество. В работе [9] было показано, что объем белого вещества коры головного мозга неуклонно увеличивается примерно до 20 лет. У испытуемых старшего возраста объем белого вещества оставался постоянным примерно до 50 лет, что подтверждается как поперечными [18], так и продольными [8] исследованиями. Как и в случае с объемом серого вещества, начало снижения объема белого вещества зависит от области мозга. Наибольшие возрастные изменения были обнаружены в префронтальной коре головного мозга [19], за ней следуют височная [20] и теменная кора [21], при этом затылочные области остаются относительно сохранными [20].

Возрастная деградация белого вещества может быть результатом дегенерации аксонов, изменений миелина (демиелинизации, деформации морфологической структуры) или других изменений, таких как глиальные рубцы или накопление клеточного мусора [17, 22]. Все перечисленное отрицательно сказывается на скорости проведения сигнала по нервным волокнам [23]. Парадоксально, но толщина оболочки некоторых нервных волокон с возрастом может постоянно увеличиваться [23]. Это связано с увеличением экспрессии генов, участвующих в функции миелинизации при старении [24], т.е. активность и количество глиальных клеток увеличиваются с возрастом [25]. Такая активация микроглии может сопровождаться поддержанием провоспалительной среды [26], которая в свою очередь может повышать восприимчивость нейронов к нейродегенерации [27] и потере синапсов [28].

Спинномозговая жидкость. Поперечные оценки показывают, что объем спинномозговой жидкости у пожилых людей больше по сравнению с более молодыми. Объем желудочков, заполненных спинномозговой жидкостью, увеличиваются квадратично в течение всей жизни с относительной стабильностью до среднего зрелого возраста и последующим ускоренным расширением [29]. В работе [9] было показано, что у испытуемых старшего возраста, объем кортикального слоя спинномозговой жидкости увеличился на 0,6 мл/год, а объем желудочков увеличился на 0,3 мл/год. Расширение желудочков часто используется в

качестве неспецифического показателя глобальных структурных различий и изменений мозга и является чувствительным биомаркером прогрессирования болезни Альцгеймера [30].

Сосуды. Нормальное старение влияет как на макро-, так и на микрососудистую систему головного мозга, что приводит к изменению мозгового кровотока у пожилых людей [31].

Капиллярная потеря при нормальном старении оценивалась от 15 до 50% в зависимости от области мозга [32, 33]. Этими изменениями сосудов головного мозга можно объяснить высокую частоту лейкоареозов у пожилых людей.

Старение мозга на клеточном уровне

В целом, клеточная основа возрастных нейронных изменений, зафиксированных с помощью МРТ, все еще плохо изучена. Большая часть данных о клеточном старении мозга в настоящее время основывается на исследованиях животных моделей и посмертных патоморфологических исследованиях людей. Здесь коротко коснемся тех аспектов возрастных изменений мозга на клеточном уровне, которые будут необходимы для понимания механизмов, с помощью которых рассматриваемые ниже факторы могут влиять на протекание процесса старения.

Потеря нейронов и нейрогенез. Потеря нейронов при старении в настоящее время считается либо не определяемой, либо не превышающей 10% в течение всей жизни [34]. Однако, в некоторых частях мозга, таких как голубое пятно, между четвертым и девятым десятилетием жизни теряется до 25% нейронов [35].

Нейрогенез также нарушается с возрастом. В то время как большинство нейронов в мозге образуются во время эмбриогенеза или на очень ранних этапах жизни, нейрогенез во взрослом возрасте был идентифицирован в гиппокампе, субвентрикулярной зоне и в обонятельной луковице мозга млекопитающих [36]. Хотя данных по-прежнему не хватает, нейрогенез, по-видимому, снижается с возрастом, особенно в гиппокампе [36].

В отличие от большинства других тканей, где экспрессия генов в основном повышается с возрастом, изменения экспрессии генов в мозге человека преимущественно смещаются в сторону подавления [37]. Гены, которые подавляются в головном мозге, связаны с функциями митохондрий, нейропластичностью, ингибирующими интернейронами и убиквитин-протеасомной системой. Напротив, гены, связанные с реакцией на стресс, иммунной и воспалительной реакцией, гомеостазом ионов металлов, функциями, связанными с миелином и глией, как сказано выше, имеют тенденцию к усилению [24, 37].

Из-за модуляции экспрессии генов при старении затрагивается ряд мРНК и белков, необходимых для функционирования мозга. Так уровни мРНК нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) и его рецепторной тирозинкиназы В (trkB), ключевых модуляторов пластичности мозга, по-видимому, снижаются при старении [38]. В настоящее время уровень нейротрофического фактора, является одним из объективных показателей процессов старения мозга. Уровень BDNF является перспективным клиническим маркером, на его основе могут строиться прогнозы для лиц, перенесших ишемический инсульт, а также страдающих такими нейродегенеративными заболеваниями как болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона и рассеянным склерозом. Именно уровень нейротрофического фактора детерминирует нейропротекторный эффект при стрессовых воздействиях на ЦНС. Внешнее введение BDNF может увеличивать синаптическую пластичность и снижать апоптоз. Тем не менее его роль в физиологии и патофизиологии мозга до конца не ясна.

Митохондриальная дисфункция. Мозг имеет более высокую метаболическую активность, по сравнению с другими органами, поэтому он более восприимчив к

митохондриальной дисфункции, ключевому признаку старения [39]. Со временем в митохондриях накапливаются мутации, связанные с гомоплазмией и, как упоминалось ранее, снижением экспрессии генов митохондриальных белков. Как следствие таких модификаций, утечка электронов происходит по всей дыхательной цепи, производя активные формы кислорода, что в свою очередь, увеличивает повреждение клеток и митохондрий [40].

Важность митохондриальной дисфункции при старении подчеркивается инновационным исследованием, показывающим, что удаление митохондрий из стареющих клеток уменьшает признаки старения [41].

Аутофагия, митофагия. Аутофагия — это процесс, который позволяет клеткам производить питательные вещества при низкой концентрации внеклеточных питательных веществ или в условиях стресса, при этом происходит деградация клеточных компонентов (в основном поврежденных клеточных остатков) в аутолизосомах, образованных путем слияния аутофагосомы с лизосомой. Аналогичный процесс, митофагия, предназначен для деградации поврежденных митохондрий. Нарушение обоих этих процессов в результате старения ускоряет вредное воздействие цитотоксических компонентов, образовавшихся из клеток и органелл. Следовательно, подавление аутофагии может стать причиной нейродегенерации [42], в то время как ее усиление улучшает когнитивные функции [43].

Несмотря на косвенные доказательства, полученные в исследованиях на экспериментальных системах, в настоящее время невозможно сделать вывод о том, уменьшаются ли аутофагические процессы в мозге человека при нормальном старении [44]. Однако, растущее количество данных указывает на биоэнергетические нарушения, а также нарушения окислительно-восстановительного гомеостаза в головном мозге с возрастом. В совокупности эти данные подчеркивают, что старение мозга характеризуется снижением антиоксидантной защиты, повышенным окислительным стрессом и дефицитом митохондриальной системы [45].

Теории когнитивного старения

Даже при отсутствии деменции старение связано с ухудшением когнитивных функций, в том числе памяти, включая эпизодическую и рабочую [46]. В некоторых работах сообщается также о сложностях в извлечении автобиографических воспоминаний [47], при этом воспроизведение личной семантики не снижается с возрастом.

Теория резерва. Предполагается, что указанные выше дефициты когнитивных функций связаны с возрастной патологией головного мозга [48]. До сих пор связь между структурой мозга и когнитивными функциями изучалась в основном с помощью поперечных исследований [49]. Некоторые из этих исследований показывают тенденцию к положительной корреляции между состоянием мозга и когнитивными способностями человека [50]. Предполагается, что люди с большим объемом мозга, большей толщиной коры или более сохранной микроструктурой белого вещества в среднем лучше справляются с различными когнитивными задачами, независимо от своего возраста. Эта тенденция так же имеет и обратную направленность — более высокий уровень когнитивных способностей может защитить от преждевременного старения мозга [51].

Теория старения лобных долей. Теория старения лобных долей, предполагает, что многие возрастные изменения когнитивных функций обусловлены особой уязвимостью лобных долей к структурным и нейрохимическим изменениям, происходящим с возрастом [52, 53]. Так же в поддержку теории лобных долей говорят возрастные различия в активации лобных областей при выполнении задач на память, внимание и восприятие [54].

Теория дефицита тормозных влияний. Еще одна теория снижения когнитивных способностей состоит в том, что пожилые люди имеют повышенную восприимчивость к отвлекающим факторам из-за сниженной способности блокировать не относящуюся к выполняемой задаче информацию [55]. Это в целом согласуется с теорией старения лобных долей в том смысле, что с возрастом происходит прогрессирующая потеря активности в лобных областях, которые, как считается, играют важную роль в подавлении влияния отвлекающих факторов [56] и распределении внимания [57]. Однако картина изменений в целом более сложна и распространяется за пределы лобной коры. При выполнении когнитивных задач увеличение возраста ассоциируется с большей активностью (т. е. с меньшей «деактивацией») в медиальной лобной, поясной коре и прекунеусе [58]. Эти медиальные области мозга описываются как часть сети «режима по умолчанию», то есть сети, которая активируется, когда люди находятся в состоянии покоя и обращают внимание на внутренние, а не внешние стимулы [59]. Увеличение с возрастом активности в этих областях, также может сигнализировать об уменьшении процессов торможения или способности соответствующим образом концентрировать внимание.

Действительно, в нескольких исследованиях было обнаружено, что активность в зонах сети «режима по умолчанию» во время выполнения задач у здоровых пожилых людей не снижается в той же степени, что и у молодых людей или у пациентов с деменцией по сравнению со здоровыми пожилыми людьми [60]. Эффективность, с которой человек может уменьшить активность в областях сети «режима по умолчанию» и перенаправить внимание в другое место имеет фундаментальное значение для когнитивной функции в целом. Снижение этой эффективности может лежать в основе многих когнитивных изменений, наблюдаемых в пожилом возрасте.

Стоит отметить, что в одном из исследований [61] было обнаружено снижение «деактивации» в зонах сети «режима по умолчанию», после лишения сна. Это позволяет предположить, что этот эффект может быть общей реакцией на менее эффективную работу мозга при ряде состояний, помимо старения.

Все описанные выше возрастные изменения могут влиять на когнитивные функции в целом, представляя собой «общий фактор», лежащий в основе изменений многих когнитивных процессов [62].

Теория снижения скорости обработки информации. Некоторые исследователи предполагают, что большую часть когнитивных изменений, наблюдаемых с возрастом, можно объяснить замедлением процесса обработки информации [63]. В основе данной теории лежит наблюдение о том, что с возрастом происходит увеличение времени решения многих когнитивных задач. Увеличение времени обработки информации и увеличению времени выполнения простых когнитивных задач могут служить основой для снижения более сложных когнитивных процессов, таких как память, разрешение проблемных ситуаций и последовательные суждения.

Компенсаторные теории. В некоторых работах выдвигают гипотезу о том, что мозг устроен таким образом, что он может в некотором смысле компенсировать невропатологию (в частности, связанную с нормальным старением) посредством макрореорганизации нейронных цепей [64].

Обсуждаемые в обзоре [65] результаты исследований показывают, что в пожилом возрасте во время когнитивной деятельности используются другие области мозга, по сравнению с молодыми людьми, даже при выполнении одной и той же когнитивной задачи с одинаковым поведенческим результатом. Другими словами, эти различия в мозговой

активности обнаруживаются, когда уровень производительности когнитивных процессов пожилых людей эквивалентен уровню более молодых людей. Это предполагает некоторую степень функциональной пластичности мозга пожилых людей, т.е. сохраненные когнитивные способности могут быть связаны со способностью мозга вовлекать дополнительные области в когнитивные сети или, возможно, изменять взаимодействие между областями мозга [66]. Такая интерпретация подразумевает, что работает возрастной компенсаторный механизм.

Исходя из теоретической основы, предложенной в одной из моделей компенсаторной реорганизации (STAC-г, [67]), до тех пор, пока компенсаторные механизмы, называемые компенсаторными каркасами, функционируют должным образом, можно ожидать, что взаимосвязь между скоростью изменения структуры мозга и когнитивными способностями будет ослаблена или даже близка к нулю у здоровых пожилых людей. Такая компенсация может смягчить непосредственное воздействие дефицита структуры мозга. Однако из-за множества факторов, влияющих на функционирование компенсаторных структур, существует большая межиндивидуальная и внутриличностная изменчивость.

Как уже отмечалось выше, возрастные различия и ухудшения обнаруживаются для эпизодической, рабочей, автобиографической памяти, выборочного и распределенного внимания, и скорости обработки, тогда как семантическая память и устойчивое внимание проявляют относительную стабильность. С точки зрения STAC-г, такие разнонаправленные изменения могут отражать различия в степени, в которой эти когнитивные функции могут быть компенсированы накопленным опытом, когда биологических ресурсов становится недостаточно. Например, на семантическую память может сильно влиять опыт (образование, социальные взаимодействия и др.) и, следовательно, эта функция более приспособлена к компенсационной поддержке, чем способность выполнять задачу как можно быстрее (скорость обработки информации) [5].

Теория сенсорной депривации. Теория сенсорной депривации базируется на том, что снижение когнитивных функций обусловлено нарушением работы сенсорных систем, в первую очередь таких как зрение и слух. Глобальное нарушение сенсорного функционирования, то есть нарушение в двух и более сенсорных системах, связано с выраженным когнитивным снижением [68] и высоким риском смерти [69].

В исследовании [70] сообщается, что такие сенсорные характеристики как острота зрения и слуха и баланс при ходьбе объясняют порядка 59% от общей дисперсии интеллекта.

Наиболее масштабной работой по изучению взаимосвязи между сенсорными и когнитивными нарушениями является Маастрихтское исследование старения [71]. В нем принимали участие 418 пациентов старше 55 лет без деменции или выраженных нарушений зрения и слуха на момент включения в исследование. Длительность наблюдения составила 6 лет. Было показано, что ухудшение зрения, наблюдавшееся за это время, достоверно коррелировало со снижением результатов большинства нейропсихологических тестов, оценивающих память и регуляторные функции. Снижение слуха, развившееся за период наблюдения, коррелировало с изменением мнестической функции, а показатели слуха на момент начала наблюдения являлись значимым предвестником нарушений регуляторных функций головного мозга.

Факторы, влияющие на старение мозга

С возрастом мозг подвергается как функциональной, так и структурной дегенерации. Однако, как уже отмечалось выше, в этом процессе существует значительная

межиндивидуальная изменчивость [72], что говорит о важности понимания факторов, оказывающих влияние на процесс старения мозга.

Из-за неоднородности процесса старения для разных людей хронологический возраст не является наиболее точным маркером индивидуальной скорости биологического старения [73], поэтому часто для оценки состояния мозга применяется прогнозируемый биологический возраст (далее прогнозируемый возраст мозга), который вычисляется с помощью методов машинного обучения. Машинное обучение используется для количественной оценки взаимосвязи между структурными данными МРТ и хронологическим возрастом. Вычитание хронологического возраста мозга из прогнозируемого приводит к получению разницы [74], которая количественно определяет, насколько здоровье мозга человека отличается от ожидаемого для его хронологического возраста. Прогнозируемый возраст мозга выше хронологического означает отклонение от нормальной траектории старения и может идентифицировать людей с заболеванием, помочь отслеживать эффекты лечения или определять факторы образа жизни, которые полезны или вредны для здоровья мозга [75]. Так, например, известно, что определенные привычки образа жизни связаны с ускоренной атрофией определенных областей мозга.

Интенсивное курение и употребление алкоголя в больших количествах являются одними из наиболее изученных неблагоприятных факторов. Известно, что потеря объема серого и белого вещества головного мозга ускоряется с возрастом у хронических алкоголиков [76].

В исследовании [77] авторы количественно определяли, как курение и употребление алкоголя влияют на структурное старение мозга. Проведенный анализ показал, что у испытуемых, которые курили большую часть жизни, прогнозируемый возраст мозга был значительно выше по сравнению с теми, кто курил редко. Это согласуется с предыдущими исследованиями, которые показали значительно большую скорость атрофии в определенных областях мозга курильщиков [78]. Так же в работе [77] было показано, что редкое курение практически не влияет на скорость старения мозга, что говорит о том, что пагубное влияние курения проявляется в основном у тех, кто курил большую часть жизни.

С другой стороны, некоторые исследования показали, что никотин, может улучшать внимание и другие когнитивные функции у людей [79]. Также сообщалось, что употребление вина может быть полезным для сердечно-сосудистой системы, что связано со здоровьем мозга [80]. В работе [81], сообщается, что потребление алкоголя от легкого до умеренного связано с большим общим объемом мозга у пожилых людей. В целом на сегодняшний день до конца не ясно, как курение и употребление алкоголя связаны со структурным старением мозга, особенно если рассматривать морфологию всех областей.

Помимо курения и употребления алкоголя, с возрастом мозга могут быть связаны различные факторы окружающей среды. Например, в работах [82, 83] сообщалось, что физические упражнения и медитация связаны с более низким уровнем старения мозга. Кроме того, на здоровье мозга большое влияние оказывает питание. Диета и образ жизни играют важную роль в остановке прогрессирования нейродегенеративных заболеваний и нарушении когнитивных функций за счет усиления структурной и функциональной пластичности гиппокампа, повышенной экспрессии нейротрофических факторов, поддержания синаптической функции и нейрогенеза у взрослых [84].

Физическая активность

Распространение малоподвижного образа жизни в настоящее время носит эпидемиологический характер по всему миру. При этом многочисленные исследования показали, что низкая физическая активность (ФА) связана с увеличением риска многих хронических заболеваний, снижением функциональных возможностей и сокращением продолжительности жизни [85]. Кроме того, ФА является важным предиктором уровня когнитивных функций в пожилом возрасте — длительное малоподвижное поведение у пожилых людей считается фактором риска снижения когнитивных функций и деменции [86]. И наоборот, физические упражнения, по-видимому, не только защищают мозг от структурных и функциональных эффектов старения, но и помогают обратить их вспять [83].

В одном из исследований [87], проведенном с помощью структурной МРТ более высокие уровни ФА были связаны с большими объемами серого вещества головного мозга в некоторых областях, включая гиппокамп и префронтальную кору. Исследование [88] показало, что всего один год аэробных упражнений увеличивает здоровье мозга на 1–2 года, предотвращая снижение объема гиппокампа. В нескольких исследованиях [89, 90] также сообщается о взаимосвязи между уровнями физической активности и объемами гиппокампа. В другом исследовании [91] было показано, что физическая активность влияет на улучшение микроструктуры и целостности белого вещества головного мозга у пожилых людей старше 80 лет. Примечательно, что перечисленные выше структурные изменения часто связаны с улучшением когнитивных функций и, как сообщается в [92], серьезно влияют на деменцию.

В исследовании [93], было обнаружено, что ФА связана с увеличением средней толщины коры по всему мозгу. Авторы также отмечают, что на толщину коры повлияла продолжительность физической активности, а не ее интенсивность или частота. В другом исследовании [88] было показано, что ходьба на большие расстояния была связана с большей толщиной серого вещества в лобной, затылочной и височной областях.

Кроме того, сообщается, что у здоровых пожилых людей регулярные физические упражнения улучшают общие когнитивные функции, такие как память, внимание, торможение [94] и скорость обработки [95]. Помимо благотворного влияния физических тренировок на когнитивные функции, ФА улучшает точный контроль верхних конечностей [96], подвижность и равновесие [97].

Хотя влияние физической активности на здоровье мозга более отчетливо проявляется у пожилых людей [98], вводить ФА в повседневную жизнь лучше в более раннем возрасте. Исследования показывают, что более активный образ жизни в подростковом [99] или в среднем возрасте [100] благотворно влияет на когнитивные способности в пожилом возрасте.

Структурные сети мозга также меняются с возрастом и это может быть связано со снижением когнитивных функций и нейродегенеративными заболеваниями. Исследования показали, что регулярная физическая активность влияет на поддержание целостности нейронных связей [101], в частности сети «режима по умолчанию» [102]. В исследовании [103] было показано, что положительный эффект на сети «режима по умолчанию» оказывает тренировка кардиореспираторной выносливости (но не легкая или умеренная ФА). В совокупности эти исследования предоставляют доказательства того, что физические упражнения изменяют функциональную организацию сетей, которые могут быть вовлечены в возрастную патологию. Таким образом, восстановление целостности нейронных сетей может представлять собой один из механизмов, с помощью которого физические упражнения способствуют здоровому когнитивному старению.

Механизмы влияния ФА

Традиционно считалось, что ФА оказывает косвенное влияние на мозг, снижая риск состояний, которые могут влиять на его здоровье [104]. Однако накопленные данные, полученные по результатам исследований на людях и животных, показывают, что ФА играет также и непосредственную роль в улучшении здоровья мозга, влияя как на его структуру и функции [95]. Хотя исследований, посвященных изучению этой взаимосвязи недостаточно, все же можно выделить некоторые предлагаемые механизмы, такие как улучшение здоровья сердечно-сосудистой системы, нормализация инсулиновой регуляции, снижение стресса и воспаления [105], а также повышение нейрогенеза и нейропластичности, особенно связанные с нейротрофическим фактором головного мозга [106].

Сосуды. ФА в среднем возрасте играет важную роль в поддержании когнитивной функции за счет снижения сосудистых факторов риска [107], что может помочь снизить риск возрастного ухудшения когнитивных функций и деменции [108, 109]. Отсутствие ФА в среднем возрасте может привести к ухудшению здоровья сосудов, их жесткости и накоплению повреждающих белков. На ранних бессимптомных стадиях это накопление ограничивает кровоток, нарушает целостность сосудов и, вероятно, оказывает дальнейшее каскадное воздействие на перфузию головного мозга, приводя к нарушению гомеостаза, усилению воспаления, дисфункции и гибели нейронов, а также ингибированию нейропластичности [108].

Инсулиновая регуляция. Сидячий образ жизни, является одним из решающих факторов в постоянно растущей инсулинорезистентности среди населения [110]. При этом многочисленные исследования выявили связь между резистентностью к инсулину и ускоренными темпами снижения когнитивных функций, а также повышенным риском когнитивных нарушений у пожилых людей [111, 112]. Кроме того, инсулинорезистентность связана с повышенным риском болезни Альцгеймера [113]. Взаимосвязь между резистентностью к инсулину и снижением когнитивных функций дополнительно подчеркивается такими состояниями как гипергликемия [114], дислипидемия, гипертония и ожирение [115]. Все эти состояния считаются расстройствами, связанными с инсулинорезистентностью (особенно в среднем возрасте), каждое из них представляет повышенный риск ускоренного снижения когнитивных функций и деменции [114, 115]. Как известно, физическая активность способствует нормализации инсулиновой регуляции, а значит помогает избежать появления перечисленных выше расстройств.

Нейрогенез. Как отмечалось выше, нейрогенез происходит на протяжении всей жизни в ряде областей мозга. Эти области, критически связаны с памятью, обучением и общими когнитивными способностями [116]. Ряд исследований [117, 118], проводимых как на модельных животных, так и с участием людей показали, что физические упражнения могут увеличивать концентрацию нейротрофических факторов, включая BDNF, который в исследовании [119] был назван основным кандидатом на стимуляцию нейрогенеза в связи с физическими упражнениями. Кроме того, нейротрофические факторы могут способствовать синаптогенезу, регуляции высвобождения пресинаптических нейротрансмиттеров [120]. Важно отметить, что умеренной физической активности, оказывается достаточной для модуляции периферических уровней BDNF у пожилых людей [121]. В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что ФА воздействует на механизмы, связанные с нейропластичностью, даже в пожилом возрасте. Однако стоит отметить, что на сегодняшний день точно установлено, что физические упражнения связаны с усилением нейрогенеза в гиппокампе животных, данных исследований на людях пока недостаточно.

Воспаление. Существует сильная взаимосвязь между периферической иммунной системой и ЦНС, в результате чего воздействие на периферическую иммунную систему стимулирует иммунные реакции в головном мозге, опосредованные в первую очередь клетками микроглии [122]. Появляется все больше данных, подтверждающих то, что активация периферической иммунной системы связана с когнитивной дисфункцией [123]. Кроме того, в следствии нейровоспаления нарушается нейрогенез, а это также приводит к ухудшению когнитивного функционирования [124]. Стоит отметить, что существует и обратная связь — неврологическое повреждение индуцирует продукцию цитокинов на периферии [125].

Исследования на животных показали, что нейровоспалительный ответ становится сенсibilизированным при нормальном старении. Гиппокамп демонстрирует более сильный иммунный ответ, при этом повышенная продукция провоспалительных цитокинов происходит в течение более длительного времени [126]. Это подтверждается исследованиями на людях, демонстрирующими, что старение связано с двух-четырёхкратным увеличением уровня медиаторов воспаления [127]. Физическая активность все чаще признается в качестве потенциально эффективного способа уменьшения хронического воспаления [128]. Во многочисленных крупных когортных исследованиях отмечается, что испытуемые с более низким уровнем биомаркеров системного воспаления, либо субъективно сообщали о более высоких уровнях физической активности, либо объективно демонстрировали более высокую аэробную форму [129, 130].

Стресс. Известно, что негативное влияние таких состояний как депрессия и хронический стресс, пагубно отражается как на когнитивных функциях [131], так и структуре мозга [132]. Хотя стресс является важной составляющей когнитивной деятельности, определяющим фактором является его интенсивность и продолжительность. Легкий острый стресс облегчает познавательную деятельность, особенно при невысоких когнитивных нагрузках. Однако, когда уровень стресса высок и/или хронически устойчив, подвижная когнитивная деятельность заметно ухудшается. Это особенно заметно для когнитивных процессов, зависящих в первую очередь от гиппокампа или префронтальной коры [133]. При воздействии хронических физических, социальных или фармакологических стрессоров (умеренный уровень стресса) взрослые животные модели (грызуны и приматы), продемонстрировали структурные изменения гиппокампа, включая снижение нейрогенеза, укорочение дендритов и потерю синапсов [134]. Недавние исследования с участием пожилых людей без деменции продемонстрировали взаимосвязь между тревогой (которая тесно связана со стрессом [135]) и снижением когнитивных функций, таких как беглость речи, исполнительные функции и память [136, 137]. Кроме того, более высокие уровни стресса связаны с повышенным риском развития деменции [138]. Исследование [139] показало, что регулярные занятия аэробными упражнениями (как для людей, так и животных), значительно снижают вероятность возникновения расстройств, связанных со стрессом. Метаанализ [140] показал, что во всех возрастных группах физические упражнения были связаны со снижением тревожности. ФА оказалась столь же эффективна для снижения тревоги, как и психологические вмешательства, и почти так же эффективна, как фармакологические. Кроме того, отсутствие физических упражнений может быть фактором риска развития депрессии. При этом существует и обратная связь — депрессия снижает вовлеченность в здоровое поведение, такое как физические упражнения [141]. Регулярные физические упражнения улучшают настроение у здоровых пожилых людей [142] и устраняют симптомы депрессии [94]. Возможно, это является следствием того, что депрессия характеризуется

структурными аномалиями в областях мозга, включая гиппокамп и префронтальную кору [143], а физические упражнения благотворно влияют на эти области [144].

Йога

Отдельно стоит остановиться на йоге, поскольку в этой практике помимо физических упражнений (асан), используются ритмичное дыхание (пранаямы, крии) и медитация, влияние которых на здоровье мозга в последние годы вызывает интерес нейробиологов [145]. В обзоре [146] сообщается о положительном влиянии йоги на структуру и/или функцию гиппокампа, миндалины, префронтальной и поясной коры, а также на нейронные сети мозга, в том числе сети «режима по умолчанию». Как отмечалось выше, все эти области имеют повышенную чувствительность к возрастной атрофии мозга. Кроме того, было показано, что объем и плотность серого вещества, а также толщина коры больше у опытных практиков. В ряде работ приводятся доказательства благотворного влияния практики йоги на общее психическое здоровье [147], уменьшение уровня тревоги, стресса и депрессии [148]. В мета-анализе [149] сообщается об умеренном положительном влиянии йоги на когнитивные функции, среди которых внимание, скорость обработки информации и исполнительные функции.

Диета

В настоящее время одним из самых распространенных является западный тип питания. Его отличительной особенностью является большое количество насыщенных жиров и рафинированных углеводов, высокая калорийность в сочетании с перееданием. Все перечисленное является фактором риска для ухудшения работы мозга и когнитивного здоровья [150]. Однако, изменение диеты, может не только предотвратить ухудшение когнитивных функций, но также снизить скорость этих изменений, возникающих при физиологическом старении [151]. Некоторые питательные вещества (которые либо можно получить с пищей, либо доступны в виде пищевых добавок) улучшают здоровье мозга и умственную функцию за счет их влияния на синаптическую пластичность мозга, функцию нейронов и когнитивные функции [152, 153]. Некоторые исследования также показали, что диеты, которые, содержат большое количество витаминов [154], омега-3 жирных кислот [155] и антиоксидантов [156] предотвращают или смягчают возрастное снижение когнитивных функций. Эти компоненты могут помочь улучшить функцию памяти, уменьшить воспалительные процессы, отложение амилоида и окислительный стресс в головном мозге, а также уменьшить влияние сердечно-сосудистых заболеваний. Есть исследования, показывающие, что некоторые пищевые продукты могут содержать естественные ноотропные вещества (например, гинкго двулопастный), которые напрямую улучшают когнитивные функции посредством воздействия на определенные области мозга, включая теменную, височную, лобную, затылочную доли и гиппокамп [157].

Кроме того, все больше данных свидетельствует о том, что увеличение потребления фруктов, овощей, рыбы, орехов и бобовых, снижение потребления мяса и молочных продуктов (что характерно для средиземноморской диеты), по-видимому, полезно для здоровья мозга и связано с улучшением когнитивных функций, снижением риска возрастного развития деменции, а также предотвращением депрессии у пожилых людей [158]. Исследования с использованием МРТ показали, что приверженность средиземноморской диете связана с большей толщиной коры, что снижает риск когнитивных нарушений [159].

Хотя для более полного изучения потенциальной роли средиземноморской диеты для сохранения здоровья мозга при старении необходимы дальнейшие исследования, уже сейчас можно отметить, что средиземноморская диета влияет на микробиоту кишечника, которая в свою очередь может влиять на центральную нервную систему (ЦНС) и функцию мозга через ось «кишечник-мозг» [160]. В оси «кишечник-мозг» микробиота может взаимодействовать с мозгом посредством прямой передачи сигналов блуждающего нерва [161] или с помощью рецепторов, специфичных для кишечных и микробных метаболитов. Имеющиеся данные указывают на то, что определенные метаболиты, продуцируемые кишечными микробами, могут преодолевать гематоэнцефалический барьер и регулировать клеточные процессы, такие как передача сигналов клетками, синтез и высвобождение нейротрансмиттеров [162]. В последние годы появляется все больше данных о сильной взаимосвязи между кишечной микробиотой и психическим здоровьем в позднем возрасте [163]. Было показано, что взаимодействие между кишечным микробиомом и мозгом объясняет связь между психическим стрессом, активностью иммунной системы и желудочно-кишечными расстройствами, такими как синдром раздраженного кишечника и воспалительное заболевание кишечника [164]. В одном из исследований [165] было высказано предположение, что микробиом кишечника может регулировать когнитивную функцию также через иммунные, нейроэндокринные пути. Кроме того, в некоторых работах показана связь между микробиомом и неврологическими заболеваниями, такими как депрессия [166], шизофрения и биполярные расстройства [167].

В ряде исследований [168, 169] было показано, что различные типы диетических ограничений (ДО), такие как ограничение потребления калорий, ограничение белка и периодическое голодание, влияют на пластичность и функцию мозга. В работе [170], в которой исследовались мышинные модели, сообщается, что долгосрочное ограничение в питании изменяет состав кишечной микробиоты. Основываясь на этом факте, а также учитывая роль микробиома в функционировании мозга, можно предположить, что диетические ограничения могут влиять на когнитивные функции, через ось «кишечник – мозг».

Кроме того, одним из факторов, ускоряющих старение мозга, является нарушение регуляции метаболизма. У здоровых пожилых людей, не страдающих диабетом, высокий уровень глюкозы в крови был связан со снижением когнитивной функции и изменением микроструктуры гиппокампа. Другими словами, избыток питательных веществ может быть причиной снижения функции мозга [171]. Диетическое ограничение является хорошо известным надежным механизмом, который замедляет развитие возрастных патологий и увеличивает продолжительность жизни многих организмов [172], облегчает многие возрастные заболевания, включая нейродегенерацию, и улучшает когнитивные функции [173]. В исследовании [174], в котором принимали участие женщины с ожирением, было показано, что диета с ограничением калорий помимо снижения веса, привела к увеличению объема серого вещества и улучшению памяти по сравнению с контрольной группой без изменений в диете.

Кроме того, диетического ограничения, позволяет смягчить последствия старения мозга за счет снижения окислительного стресса, улучшения функции митохондрий [175], активации противовоспалительных реакций [176], стимулирования нейрогенеза и повышения синаптической пластичности [177], а также положительного влияния на мозговой кровоток [178] и индукции аутофагии [179], которая, как сообщалось выше помогает в удалении поврежденных биомолекул.

Другие факторы

Жизненный опыт может как напрямую влиять на функционирование мозга, так и стимулировать компенсаторную основу и, таким образом, потенциально ослаблять или замедлять когнитивное снижение [67]. К факторам, обогащающим нервную систему и стимулирующим пластичность мозга, относится, например, уровень образования [180]. Ряд исследований показал, что более высокий уровень образования у пациентов с деменцией связан с менее серьезными поведенческими нарушениями, чем можно было бы ожидать на основании состояния их мозга [181]. Когнитивная тренировка или нейробиоуправление, могут напрямую стимулировать компенсаторные каркасы [67]. Впервые эффективность когнитивных тренировок изучалась в крупном исследовании 2014 года [182], в котором исследователи на протяжении 10 лет наблюдали за 2832 добровольцами, средний возраст которых составлял 73.6 года. В этом исследовании когнитивная тренировка была направлена на улучшение памяти, мышления и скорости обработки информации. Результаты за десять лет показывают, что когнитивная тренировка оказывает благотворное влияние на когнитивные способности.

Еще одним фактором, связанным с повышенным риском болезни Альцгеймера является одиночество. В исследовании [183] были использованы данные 24 867 участников Британского биобанка для изучения факторов риска, связанных с одиночеством, и оценки возраста мозга на основе данных нейровизуализации. Результаты показали, что в среднем люди, которые сообщили об одиночестве, имели более высокие баллы по невротизму, депрессии, социальной изоляции и социально-экономической депривации, выполняли меньшую физическую активность, имели более высокий индекс массы тела и более высокий прогнозируемый возраст мозга по сравнению с контрольной группой. Все перечисленное является факторами риска развития когнитивных нарушений и деменции.

Субъективный возраст (как люди субъективно воспринимают свой возраст - моложе или старше своего фактического возраста) является еще одним важным предиктором здоровья человека. Однако не до конца ясно, связан ли субъективный возраст с нейробиологическим процессом старения и каким образом. В исследовании [184] 68 здоровых пожилых людей прошли оценку субъективного возраста и обследование с помощью магнитно-резонансной томографии. Результаты показали, что пожилые люди, которые считали себя моложе своего реального возраста, имели не только больший объем серого вещества в нижней лобной и верхней височной извилине, но и меньший прогнозируемый возраст мозга. Эти результаты показывают, что субъективное восприятие старения тесно связано с процессом старения мозга. Другими словами, ощущение субъективного старения может быть чувствительным маркером или индикатором, отражающим возрастные биологические изменения [185].

Помимо образа жизни, считается, что генетические факторы также участвуют в старении мозга [186]. Однако степень, в которой отдельные генетические варианты связаны со старением мозга, недостаточно изучена.

Заключение

Подводя итоги приведенной выше информации, можно сказать, что на сегодняшний день в знаниях о причинно-следственных связях и механизмах возрастных изменений, происходящих в мозге еще много пробелов. Однако, уже сейчас достоверно известно, что факторы окружающей среды оказывают огромное влияние на этот процесс. Множество

проведанных исследований подтверждают тот факт, что такие полезные привычки как физическая активность, здоровое полноценное питание, йога, медитации, частые социальные взаимодействия благотворно сказываются на когнитивном здоровье и могут помочь отсрочить или предотвратить развитие деменции. Кроме того, постоянное обучение, когнитивные тренировки способствуют поддержанию нейропластичности мозга и стимулируют компенсаторную основу. Все перечисленные факторы могут быть как превентивной мерой по предотвращению когнитивного снижения, так и важной составляющим нейрореабилитации. Стоит как можно раньше начать учитывать эти факторы в повседневной жизни, что позволит не только увеличить продолжительность жизни, но продлить годы активности и хорошего самочувствия до глубокой старости.

Список литературы:

1. Teissier T., Boulanger E., Deramecourt V. Normal ageing of the brain: Histological and biological aspects // *Revue Neurologique (Paris)*. 2020. V. 176 №9. P. 649-660. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2020.03.017>
2. Lawton M. P., Moss M., Hoffman C., Grant R., Ten Have T, Kleban M. H. Health, valuation of life, and the wish to live // *Gerontologist*. 1999. V. 39. №4. P. 406-416. <https://doi.org/10.1093/geront/39.4.406>.
3. Salthouse T. A. Consequences of age-related cognitive declines // *Annual Review of Psychology*. 2012. V. 6. P. 201-226. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-120710-100328>
4. Grady C. L. The cognitive neuroscience of ageing // *Nature Reviews Neuroscience*. 2012. V. 13. P. 491-505. <https://doi.org/10.1038/nrn3256>
5. Oswald J., Guye S., Liem F., Rast P., Willis S., Röcke C., Jäncke L., Martin M., Mérillat S. Brain structure and cognitive ability in healthy aging: a review on longitudinal correlated change // *Reviews in the Neurosciences*. 2019. V. 31. №1. P. 1-57. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2018-0096>
6. Dekaban A. S., Sadowsky D. Changes in brain weights during the span of human life: relation of brain weights to body heights and body weights // *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 1978. V. 4. №4. P. 345-356. <https://doi.org/10.1002/ana.410040410>
7. Svennerholm L., Boström K., Jungbjer B. Changes in weight and compositions of major membrane components of human brain during the span of adult human life of Swedes // *Acta Neuropathologica*. 1997. V. 94. №4. P. 345-352. <https://doi.org/10.1007/s004010050717>
8. Hedman A. M., van Haren N. E., Schnack H. G., Kahn R. S., Hulshoff Pol H. E. Human brain changes across the life span: a review of 56 longitudinal magnetic resonance imaging studies // *Human Brain Mapping*. 2012. V. 33. №8. P. 1987-2002. <https://doi.org/10.1002/hbm.21334>
9. Pfefferbaum A., Mathalon D. H., Sullivan E. V., Rawles J. M., Zipursky R. B., Lim K.O. A quantitative magnetic resonance imaging study of changes in brain morphology from infancy to late adulthood // *Archives of neurology*. 1994. V. 51. №9. P. 874-887. <https://doi.org/10.1001/archneur.1994.00540210046012>
10. Sowell E. R., Thompson P. M., Toga A. W. Mapping changes in the human cortex throughout the span of life // *Neuroscientist*. 2004. V. 10. №4. P. 372-392. <https://doi.org/10.1177/1073858404263960>
11. Jernigan T. L., Press G. A., Hesselink J. R. Methods for measuring brain morphologic features on magnetic resonance images. Validation and normal aging // *Archives of neurology*. 1990. V. 47. №1. P. 27-32. <https://doi.org/10.1001/archneur.1990.00530010035015>

12. Jernigan T. L., Tallal P. A. Late childhood changes in brain morphology observable with MRI // *Developmental Medicine and Child Neurology*. 1990. V. 32. №5. P. 379-85. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1990.tb16956.x>
13. Jernigan T. L., Trauner D. A., Hesselink J. R., Tallal P. A. Maturation of human cerebrum observed in vivo during adolescence // *Brain*. 1991. V. 114. №Pt5. P. 2037-2049. <https://doi.org/10.1093/brain/114.5.2037>
14. Fjell A. M., Walhovd K. B. Structural brain changes in aging: courses, causes and cognitive consequences // *Reviews in the Neurosciences*. 2010. V. 21. №3. P. 187-221. <https://doi.org/10.1515/revneuro.2010.21.3.187>
15. Ritchie S. J., Dickie D. A., Cox S. R., Valdes Hernandez Mdel C., Corley J., Royle N. A., Pattie A., Arribisala B. S., Redmond P., Muñoz Maniega S., Taylor A. M., Sibbett R., Gow A. J., Starr J. M., Bastin M. E., Wardlaw J. M., Deary I. J. Brain volumetric changes and cognitive ageing during the eighth decade of life // *Human Brain Mapping*. 2015. V. 36. №12. P. 4910-4925. <https://doi.org/10.1002/hbm.22959>
16. Pannese E. Morphological changes in nerve cells during normal aging // *Brain Structure and Function*. 2011. V. 216. №2. P. 85-89. <https://doi.org/10.1007/s00429-011-0308-y>
17. Juraska J. M., Lowry N. C. Neuroanatomical changes associated with cognitive aging // *Current Topics in Behavioral Neurosciences*. 2012. V. 10. P. 137-162. https://doi.org/10.1007/7854_2011_137
18. Liu H., Wang L., Geng Z., Zhu Q., Song Z., Chang R., Lv H. A voxel-based morphometric study of age- and sex-related changes in white matter volume in the normal aging brain // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2016. V. 12. P. 453-465. <https://doi.org/10.2147/NDT.S90674>
19. Barrick T. R., Charlton R. A., Clark C. A., Markus H. S. White matter structural decline in normal ageing: a prospective longitudinal study using tract-based spatial statistics // *Neuroimage*. 2010. V. 51. №2. P. 565–577. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.02.033>
20. Raz N., Lindenberger U., Rodrigue K. M., Kennedy K. M., Head D., Williamson A., Dahle C., Gerstorf D., Acker J.D. Regional brain changes in aging healthy adults: general trends, individual differences and modifiers // *Cerebral Cortex*. 2005. V. 15. №11. P. 1676-1689. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhi044>
21. Resnick S. M., Pham D. L., Kraut M. A., Zonderman A. B., Davatzikos C. Longitudinal magnetic resonance imaging studies of older adults: a shrinking brain // *Journal of Neuroscience*. 2003. V. 23. №8. P. 3295-3301. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-08-03295.2003>
22. Bennett I. J., Madden D. J. Disconnected aging: cerebral white matter integrity and age-related differences in cognition // *Neuroscience*. 2014. V. 276. P. 187–205. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.11.026>
23. Peters A. The Effects of Normal Aging on Myelinated Nerve Fibers in Monkey Central Nervous System // *Frontiers in Neuroanatomy*. 2009. V. 3. <https://doi.org/10.3389/neuro.05.011.2009>
24. Tripathi A. New cellular and molecular approaches to ageing brain // *Annals of Neurosciences*. 2012. V. 19, №4. P. 177–182. <https://doi.org/10.5214/ans.0972.7531.190410>
25. Conde J. R., Streit W. J. Microglia in the aging brain // *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. 2006. V. 65. №3. P. 199–203. <https://doi.org/10.1097/01.jnen.0000202887.22082.63>

26. Norden D. M., Godbout J. P. Review: microglia of the aged brain: primed to be activated and resistant to regulation // *Neuropathology and Applied Neurobiology*. 2013. V. 39. №1. P. 19–34. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2012.01306.x>.
27. Colonna M., Butovsky O. Microglia Function in the Central Nervous System During Health and Neurodegeneration // *Annual Review of Immunology*. 2017. V. 35. №26. P. 441–468. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-051116-052358>
28. Hao S., Dey A., Yu. X., Stranahan A. M. Dietary obesity reversibly induces synaptic stripping by microglia and impairs hippocampal plasticity // *Brain, Behavior, and Immunity*. 2016. V. 51. P. 230–239. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.08.023>
29. Fjell A. M., Westlye L. T., Grydeland H., Amlien I., Espeseth T., Reinvang I., Raz N., Holland D., Dale A. M., Walhovd K. B., Alzheimer Disease Neuroimaging Initiative. Critical ages in the life course of the adult brain: nonlinear subcortical aging // *Neurobiology of Aging*. 2013. V. 34. №10. P. 2239–2247. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.04.006>
30. Madsen S. K., Gutman B. A., Joshi S. H., Toga A. W., Jack C. R. Jr, Weiner M. W., Thompson P. M. Mapping Dynamic Changes in Ventricular Volume onto Baseline Cortical Surfaces in Normal Aging, MCI, and Alzheimer's Disease // *Multimodal Brain Image Analysis*. 2013. V. 2013. №8159. P. 84–94. https://doi.org/10.1007/978-3-319-02126-3_9
31. Brown W. R., Thore C. R. Review: cerebral microvascular pathology in ageing and neurodegeneration // *Neuropathology and Applied Neurobiology*. 2011. V. 37. №1, P. 56–74. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2010.01139.x>
32. Abernethy W. B., Bell M. A., Morris M., Moody D. M. Microvascular density of the human paraventricular nucleus decreases with aging but not hypertension // *Experimental Neurology*. 1993. V. 121. №2. P. 270–274. <https://doi.org/10.1006/exnr.1993.1095>
33. Buée L., Hof P. R., Bouras C., Delacourte A., Perl D. P., Morrison J. H., Fillit H. M. Pathological alterations of the cerebral microvasculature in Alzheimer's disease and related dementing disorders // *Acta Neuropathologica*. 1994. V. 87. №5. P. 469–480. <https://doi.org/10.1007/bf00294173>
34. Pakkenberg B. Gundersen H. J. Neocortical neuron number in humans: effect of sex and age // *The Journal of Comparative Neurology*. 1997. V. 384. №2. P. 312–320.
35. Mann D. M. A. The locus coeruleus and its possible role in ageing and degenerative disease of the human central nervous system // *Mechanisms of Ageing and Development*. 1983. V. 23. №1. P. 73–94. [https://doi.org/10.1016/0047-6374\(83\)90100-8](https://doi.org/10.1016/0047-6374(83)90100-8)
36. Baptista P., Andrade J. P. Adult Hippocampal Neurogenesis: Regulation and Possible Functional and Clinical Correlates // *Frontiers in neuroanatomy*. 2018. V. 12. <https://doi.org/10.3389/fnana.2018.00044>
37. Bishop N. A., Lu T., Yankner B. A. Neural mechanisms of ageing and cognitive decline // *Nature*. 2010. V. 464. №7288. P. 529–535. <https://doi.org/10.1038/nature08983>
38. Webster M. J., Herman M. M., Kleinman J. E., Shannon Weickert C. BDNF and trkB mRNA expression in the hippocampus and temporal cortex during the human lifespan // *Gene Expression Patterns*. 2006. V. 6. №8. P. 941–951. <https://doi.org/10.1016/j.modgep.2006.03.009>
39. Mattson M. P., Arumugam T. V. Hallmarks of Brain Aging: Adaptive and Pathological Modification by Metabolic States // *Cell Metabolism*. 2018. V. 27. №6. P. 1176–1199. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.05.011>
40. Green D. R., Galluzzi L., Kroemer G. Mitochondria and the autophagy-inflammation-cell death axis in organismal aging // *Science*. 2011. V. 333. №6046. P. 1109–1112. <https://doi.org/10.1126/science.1201940>

41. Correia-Melo C., Marques F.D., Anderson R., Hewitt G., Hewitt R., Cole J., Carroll B. M., Miwa S., Birch J., Merz A., Rushton M. D., Charles M., Jurk D., Tait S. W., Czapiewski R., Greaves L., Nelson G., Bohlooly-Y. M., Rodriguez-Cuenca S., Vidal-Puig A., Mann D., Saretzki G., Quarato G., Green D. R., Adams P. D., von Zglinicki T., Korolchuk V. I., Passos J. F. Mitochondria are required for pro-ageing features of the senescent phenotype // *The EMBO Journal*. 2016. V. 35. №7. P. 724-742. <https://doi.org/10.15252/embj.201592862>
42. Nixon R. A. The role of autophagy in neurodegenerative disease // *Nature Medicine*. 2013. V. 19. №8. P. 983–997. <https://doi.org/10.1038/nm.3232>
43. Hansen M., Rubinsztein D. C., Walke D. W. Autophagy as a promoter of longevity: insights from model organisms // *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2018. V. 19. P. 579–593. <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0033-y>
44. Loeffler D. A. Influence of Normal Aging on Brain Autophagy: A Complex Scenario // *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2019. V. 11. №49. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00049>
45. Grimm A., Eckert A. Brain aging and neurodegeneration: from a mitochondrial point of view. *Journal of Neurochemistry*. 2017. V. 143. №4. P. 418-431. <https://doi.org/10.1111/jnc.14037>
46. Salthouse T. A. Memory aging from 18 to 80 // *Alzheimer Disease and Associated Disorders*. 2003. V. 17. №3. P. 162-167. <https://doi.org/10.1097/00002093-200307000-00008>
47. Levine B., Svoboda E., Hay J. F., Winocur G., Moscovitch M. Aging and autobiographical memory: dissociating episodic from semantic retrieval // *Psychology and Aging*. 2002. V. 17. №4. P. 677-689
48. Stern Y., Zarahn E., Hilton H. J., Flynn J., DeLaPaz R., Rakitin B. Exploring the neural basis of cognitive reserve // *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 2003. V. 25. №5. P. 691-701. <https://doi.org/10.1076/jcen.25.5.691.14573>
49. Salthouse T. A. Neuroanatomical substrates of age-related cognitive decline // *Psychological Bulletin*. 2011. V. 137. №5. P. 753-784. <https://doi.org/10.1037/a0023262>
50. Van Petten C., Plante E., Davidson P. S., Kuo T. Y., Bajuscak L., Glisky E. L. Memory and executive function in older adults: relationships with temporal and prefrontal gray matter volumes and white matter hyperintensities // *Neuropsychologia*. 2004. V. 42 №10. P. 1313-1335. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2004.02.009>
51. Barulli D., Stern Y. Emerging concepts in cognitive reserve // *Trends in Cognitive Sciences*. 2013. V. 17. №10. P. 502–509. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.08.012>
52. West R. L. An application of prefrontal cortex function theory to cognitive aging // *Psychological Bulletin*. 1996. V. 120 №2. P. 272-292. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.120.2.272>
53. Raz N., Torres I. J., Spencer W. D., Baertschie J. C., Millman D., Sarpel G. Neuroanatomical correlates of age-sensitive and age-invariant cognitive abilities: an in vivo MRI investigation // *Intelligence*. 1993. V. 17. P. 407–422. [https://doi.org/10.1016/0160-2896\(93\)90008-S](https://doi.org/10.1016/0160-2896(93)90008-S)
54. Cabeza R., Daselaar S. M., Dolcos F., Prince S. E., Budde M., Nyberg L. Task-independent and task-specific age effects on brain activity during working memory, visual attention and episodic retrieval // *Cerebral Cortex*. 2004. V. 14. №4, P. 364–375. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhg133>
55. Hasher L., Zacks R. T. Working memory, comprehension, and aging: A review and a new view. In G. H. Bower (Ed.), *The psychology of learning and motivation*. 1988. V. 22, P. 193–225. [https://doi.org/10.1016/S0079-7421\(08\)60041-9](https://doi.org/10.1016/S0079-7421(08)60041-9)

56. Jonides J., Smith E. E., Marshuetz C., Koeppel R. A., Reuter-Lorenz P. A. Inhibition in verbal working memory revealed by brain activation // *Proceedings of the National Academy of Sciences, U.S.A.* 1998. V. 95. №14. P. 8410–8413. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.14.8410>
57. Luks T. L., Simpson G. V., Feiwell R. J., Miller W. L. Evidence for anterior cingulate cortex involvement in monitoring preparatory attentional set // *Neuroimage.* 2002 V. 17. №2. P. 792-802
58. Grady C. L., Springer M. V., Hongwanishkul D., McIntosh A. R., Winocur G. Age-related changes in brain activity across the adult lifespan // *Journal of Cognitive Neuroscience.* 2006. V. 18. №2. P. 227-241. <https://doi.org/10.1162/089892906775783705>.
59. Raichle M. E., MacLeod A. M., Snyder A. Z., Powers W. J., Gusnard D. A., Shulman G. L. A default mode of brain function // *Proceedings of the National Academy of Sciences, U.S.A.* 2001. V. 98. №2. P. 676–682. <https://doi.org/10.1073/pnas.98.2.676>
60. Lustig C., Snyder A. Z., Bhakta M., O'Brien K. C., McAvoy M., Raichle M. E., Morris J. C., Buckner R. L. Functional deactivations: change with age and dementia of the Alzheimer type // *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.* 2003. V. 100. №24. P. 4504-4509. <https://doi.org/10.1073/pnas.2235925100>
61. Chee M. W., Choo, W. C. Functional imaging of working memory after 24 hr of total sleep deprivation // *Journal of Neuroscience.* 2004. V. 24. №19. P. 4560–4567. doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0007-04.2004
62. Salthouse T. A. Ferrer-Caja E. What needs to be explained to account for age-related effects on multiple cognitive variables? // *Psychology and Aging.* 2003. V. 18. №1. P. 91-110. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.18.1.91>
63. Salthouse T. A. The processing-speed theory of adult age differences in cognition // *Psychological Review.* 1996. V. 103. №3. P. 403–428. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.103.3.403>
64. Stern Y., Moeller J. R., Anderson K. E., Luber B., Zubin N. R., DiMauro A. A., Park A., Campbell C. E., Marder K., Bell K., Van Heertum R., Sackeim H. A. Different brain networks mediate task performance in normal aging and AD: defining compensation // *Neurology.* 2000. V. 55. №9. P. 1291-7. <https://doi.org/10.1212/wnl.55.9.1291>
65. Grady C. L. Functional brain imaging and age-related changes in cognition // *Biological Psychology.* 2000. V. 54. №1-3. P. 259–281. [https://doi.org/10.1016/S0301-0511\(00\)00059-4](https://doi.org/10.1016/S0301-0511(00)00059-4)
66. Pudas S., Josefsson M., Rieckmann A., Nyberg L. Longitudinal Evidence for Increased Functional Response in Frontal Cortex for Older Adults with Hippocampal Atrophy and Memory Decline // *Cerebral Cortex.* 2018. V. 28. №3. P. 936-948. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhw418>
67. Reuter-Lorenz P. A., Park D. C. How does it STAC up? Revisiting the scaffolding theory of aging and cognition // *Neuropsychology Review.* 2014. V. 24. №3. P. 355-370. <https://doi.org/10.1007/s11065-014-9270-9>
68. Lin M. Y., Gutierrez P. R., Stone K. L., Yaffe K., Ensrud K. E., Fink H. A., Sarkisian C. A., Coleman A. L., Mangione C. M., Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Vision impairment and combined vision and hearing impairment predict cognitive and functional decline in older women // *Journal of the American Geriatrics Society.* 2004. V. 52. №12. P. 1996-2002. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2004.52554.x>.
69. Gopinath B., Schneider J., McMahon C. M., Burlutsky G., Leeder S. R., Mitchell P. Dual sensory impairment in older adults increases the risk of mortality: a population-based study // *PLoS One.* 2013. V. 8. №3. e55054. doi: 10.1371/journal.pone.0055054

70. Lindenberger U. Baltes P. B. Sensory functioning and intelligence in old age: A strong connection // *Psychology and Aging*. 1994. V. 9. №3. P. 339–355. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.9.3.339>
71. Valentijn S. A., van Boxtel M. P., van Hooren S. A., Bosma H., Beckers H. J., Ponds R. W., Jolles J. Change in sensory functioning predicts change in cognitive functioning: results from a 6-year follow-up in the maastricht aging study // *Journal of the American Geriatrics Society*. 2005. V. 53. №3. P. 374-80. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53152.x>
72. Kirkwood T. B. A systematic look at an old problem // *Nature*. 2008. V. 451. №7179. P. 644–647. <https://doi.org/10.1038/451644a>
73. Sprott R. L. Biomarkers of aging and disease: Introduction and definitions // *Experimental Gerontology*. 2010. V. 45. №1. P. 2–4. <https://doi.org/10.1016/J.EXGER.2009.07.008>
74. Franke K., Ziegler G., Klöppel S., Gaser C. Estimating the age of healthy subjects from T1-weighted MRI scans using kernel methods: Exploring the influence of various parameters // *Neuroimage*. 2010. V. 50. №3, P. 883–892. doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.01.005
75. Franke K., Gaser C. Ten years of BrainAGE as a neuroimaging biomarker of brain aging: what insights have we gained? // *Frontiers in Neurology*. 2019. V. 10 №789. doi.org/10.3389/fneur.2019.00789
76. Pfefferbaum A., Lim K. O., Zipursky R. B., Mathalon D. H., Rosenbloom M. J., Lane B., Ha C. N., Sullivan E. V. Brain gray and white matter volume loss accelerates with aging in chronic alcoholics: a quantitative MRI study // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 1992. V. 16. №6. P. 1078-1089. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1992.tb00702.x>
77. Ning K., Zhao L., Matloff W., Sun F., Toga A. W. Association of relative brain age with tobacco smoking, alcohol consumption, and genetic variants // *Scientific Reports*. 2020. V. 10. №1. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56089-4>
78. Durazzo T. C., Insel P. S., Weiner M. W., Alzheimer Disease Neuroimaging Initiative Greater regional brain atrophy rate in healthy elderly subjects with a history of cigarette smoking // *Alzheimer's and Dementia*. 2012. V. 8. №6. P. 513-9. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.10.006>
79. Gold M., Newhouse P. A., Howard D., Kryscio R. J. Nicotine treatment of mild cognitive impairment: a 6-month double-blind pilot clinical trial // *Neurology*. 2012. V. 78. №23. 1895. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31825a45ec>
80. Almeida O. P., Garrido G. J., Beer C., Lautenschlager N. T., Arnolda L., Lenzo N. P., Campbell A., Flicker L. Coronary heart disease is associated with regional grey matter volume loss: implications for cognitive function and behaviour // *Journal of Internal Medicine*. 2008. V. 38. №7. P. 599–606. <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2008.01713.x>
81. Gu Y., Scarmeas N., Short E. E., Luchsinger J. A., DeCarli C., Stern Y., Manly J. J., Schupf N., Mayeux R., Brickman A. M. Alcohol intake and brain structure in a multiethnic elderly cohort // *Clinical Nutrition*. 2014. V. 33. №4. P. 662-667. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2013.08.004>
82. Luders E., Cherbuin N., Gaser C. Estimating brain age using high-resolution pattern recognition: Younger brains in long-term meditation practitioners // *Neuroimage*. 2016. V. 134. P. 508-513. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.04.007>
83. Stillman C. M., Cohen J., Lehman M. E., Erickson K. I. Mediators of Physical Activity on Neurocognitive Function: A Review at Multiple Levels of Analysis // *Frontiers in Human Neuroscience*. 2016. V. 10. №626. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00626>
84. Murphy T., Dias G. P., Thuret S. Effects of diet on brain plasticity in animal and human studies: mind the gap // *Neural Plasticity*. 2014. V. 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/563160>

85. Hillman C. H., Erickson K. I., Kramer A. F. Be smart, exercise your heart: exercise effects on brain and cognition. *Nature Reviews Neuroscience*. 2008. V. 9. №1. P. 58-65. <https://doi.org/10.1038/nrn2298>
86. Ahlskog J. E., Geda Y. E., Graff-Radford N. R., Petersen R. C. Physical exercise as a preventive or disease-modifying treatment of dementia and brain aging // *Mayo Clinic Proceedings*. 2011. V. 86. №9. P. 876–884. <https://doi.org/10.4065/mcp.2011.0252>
87. Erickson K. I., Leckie R. L., Weinstein A. M. Physical activity, fitness, and gray matter volume // *Neurobiology of Aging*. 2014. V. 35. Suppl 2S20-8. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.034>
88. 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. V. 75. №16. P. 1415-22. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181f88359>
89. 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 // *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.* 2011. V. 108. №7. P. 3017-3022. <https://doi.org/10.1073/pnas.1015950108>
90. Kleemeyer M. M., Kühn S., Prindle J., Bodammer N.C., Brechtel L., Garthe A., Kempermann G., Schaefer S., Lindenberger U. Changes in fitness are associated with changes in hippocampal microstructure and hippocampal volume among older adults // *Neuroimage*. 2016. V. 131. P. 155-161. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.11.026>
91. Tian Q., Glynn N. W., Erickson K. I., Aizenstein H. J., Simonsick E. M., Yaffe K., Harris T. B., Kritchevsky S. B., Boudreau R. M., Newman A. B., Lopez O. L., Saxton J., Rosano C., Health ABC Study. Objective measures of physical activity, white matter integrity and cognitive status in adults over age 80 // *Behavioural Brain Research*. 2015. V. 284. P. 51-57. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.01.045>
92. Chieffi S., Messina G., Villano I., Messina A., Valenzano A., Moscatelli F., Salerno M., Sullo A., Avola R., Monda V., Cibelli G., Monda M. Neuroprotective effects of physical activity: evidence from human and animal studies // *Frontiers in Neurology*. 2017. V. 8. №188. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00188>
93. Lee J. S., Shin H. Y., Kim H. J., Jang Y. K., Jung N. Y., Lee J., Kim Y. J., Chun P., Yang J. J., Lee J. M., Kang M., Park K. C., Na D. L., Seo S. W. Combined effects of physical exercise and education on age-related cortical thinning in cognitively normal individuals // *Scientific Reports*. 2016. V. 6. №24284. <https://doi.org/10.1038/srep24284>
94. González-Palau F., Franco M., Bamidis P., Losada R., Parra E., Papageorgiou S. G., Vivas A. B. The effects of a computer-based cognitive and physical training program in a healthy and mildly cognitive impaired aging sample // *Aging and Mental Health*. 2014. V. 18. №7. P. 838-846. <https://doi.org/10.1080/13607863.2014.899972>
95. Voelcker-Rehage C., Niemann C. Structural and functional brain changes related to different types of physical activity across the life span // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2013. V. 37. №9. P. 2268–2295. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.01.028>
96. Kattenstroth J. C., Kalisch T., Holt S., Tegenthoff M., Dinse H. R. Six months of dance intervention enhances postural, sensorimotor, and cognitive performance in elderly without affecting cardio-respiratory functions // *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2013. V. 26. №5. P. 5. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2013.00005>

97. Eggenberger P., Theill N., Holenstein S., Schumacher V., de Bruin E. D. Multicomponent physical exercise with simultaneous cognitive training to enhance dual-task walking of older adults: a secondary analysis of a 6-month randomized controlled trial with 1-year follow-up // *Clinical Interventions in Aging*. 2015. V. 28. №10. P. 1711-32. <https://doi.org/10.2147/CIA.S91997>
98. Colcombe S., Kramer A. F. Fitness Effects on the Cognitive Function of Older Adults // *Psychological Science*. 2003. V. 14. P. 125–130. <https://doi.org/10.1111/1467-9280.t01-1-01430>
99. Middleton L. E., Barnes D. E., Lui L. Y., Yaffe K. Physical activity over the life course and its association with cognitive performance and impairment in old age // *Journal of the American Geriatrics Society*. 2010. V. 58. №7. P. 1322-1326. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2010.02903.x>
100. Belsky D. W., Caspi A., Houts R., Cohen H. J., Corcoran D. L., Danese A., Harrington H., Israel S., Levine M. E., Schaefer J. D., Sugden K., Williams B., Yashin A. I., Poulton R., Moffitt T. E. Quantification of biological aging in young adults // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2015. V. 112. E4104–E4110. <https://doi.org/10.1073/pnas.1506264112>
101. Burdette J. H., Laurienti P. J., Espeland M. A., Morgan A., Telesford Q., Vechlekar C. D., Hayasaka S., Jennings J. M., Katula J. A., Kraft R. A., Rejeski W. J. Using network science to evaluate exercise-associated brain changes in older adults // *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2010. V. 2. №23. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2010.00023>
102. Boraxbekk C.-J.-J., Salami A., Wåhlin A., Nyberg L. Physical activity over a decade modifies age-related decline in perfusion, gray matter volume, and functional connectivity of the posterior default-mode network—a multimodal approach // *NeuroImage*. 2016. V. 131. P. 133–141. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.12.010>
103. Voss M. W., Weng T. B., Burzynska A. Z., Wong C. N., Cooke G. E., Clark R., Fanning J., Awick E., Gothe N.P., Olson E.A., McAuley E., Kramer A.F. Fitness, but not physical activity, is related to functional integrity of brain networks associated with aging // *Neuroimage*. 2016. V. 131. P. 113-125. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.10.044>
104. Warburton D. E., Nicol C. W., Bredin S. S. Health benefits of physical activity: the evidence // *CMAJ*. 2006. V. 174. №6. P. 801-809. <https://doi.org/10.1503/cmaj.051351>
105. Kennedy G., Hardman R. J., Macpherson H., Scholey A. B., Pipingas A. How does exercise reduce the rate of age-associated cognitive decline? A review of potential mechanisms // *Journal of Alzheimer's Disease*. 2017. V. 55. P. 1–18. <https://doi.org/10.3233/JAD-160665>
106. Leckie R. L., Oberlin L. E., Voss M. W., Prakash R. S., Szabo-Reed A., Chaddock-Heyman L., Phillips S. M., Gothe N. P., Mailey E., Vieira-Potter V. J., Martin S. A., Pence B. D., Lin M., Parasuraman R., Greenwood P. M., Fryxell K. J., Woods J. A., McAuley E., Kramer A. F., Erickson K. I. BDNF mediates improvements in executive function following a 1-year exercise intervention // *Frontiers in Human Neuroscience*. 2014. V. 8. №985. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00985>
107. Norton S., Matthews F. E., Barnes D. E., Yaffe K., Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data // *The Lancet Neurology*. 2014. V. 13. P. 788–794. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(14\)70136-X](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(14)70136-X)
108. Attems J., Jellinger K. A. The overlap between vascular disease and Alzheimer's disease - lessons from pathology // *BMC Medicine*. 2014. №12. P. 206. <https://doi.org/10.1186/s12916-014-0206-2>
109. Kao S. C., Cadenas-Sanchez C., Shigeta T. T., Walk A. M., Chang Y. K., Pontifex M. B., Hillman C. H. A systematic review of physical activity and cardiorespiratory fitness on P3b // *Psychophysiology*. 2020. V. 57. №7. P. e13425. <https://doi.org/10.1111/psyp.13425>

110. Craft S., Cholerton B., Baker L. D. Insulin and Alzheimer's disease: Untangling the web // *Journal of Alzheimer's Disease*. 2013. V. 33. P. S263-S275. <https://doi.org/10.3233/JAD-2012-129042>
111. Kanaya A. M., Barrett-Connor E., Gildengorin G., Yaffe K. Change in cognitive function by glucose tolerance status in older adults: a 4-year prospective study of the Rancho Bernardo study cohort // *Archives of Internal Medicine*. 2004. V. 164 №12. P. 1327-1333. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.12.1327>
112. Strachan M. W., Reynolds R. M., Marioni R. E., Price J. F. Cognitive function, dementia and type 2 diabetes mellitus in the elderly // *Nature Reviews Endocrinology*. 2011. V. 7 №2. P. 108-114. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2010.228>
113. Craft S. Insulin resistance syndrome and Alzheimer's disease: Age- and obesity-related effects on memory, amyloid, and inflammation // *Neurobiology of Aging*. 2005. V. 26. P. 65-69. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2005.08.021>
114. Correia S. C., Santos R. X., Carvalho C., Cardoso S., Candeias E., Santos M. S., Oliveira C. R., Moreira P. I. Insulin signaling, glucose metabolism and mitochondria: Major players in Alzheimer's disease and diabetes interrelation // *Brain Research*. 2012. V. 1441. P. 64-78. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2011.12.063>
115. Cholerton B., Baker L.D., Craft S. Insulin resistance and pathological brain ageing // *Diabetic Medicine*. 2011. V. 28. №12. P. 1463-1475. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2011.03464.x>
116. Spellman T., Rigotti M., Ahmari S.E., Fusi S., Gogos J. A., Gordon J.A. Hippocampal-prefrontal input supports spatial encoding in working memory // *Nature*. 2015. V. 522. №7556. P. 309-314. <https://doi.org/10.1038/nature14445>
117. Vaynman S., Gomez-Pinilla F. License to run: exercise impacts functional plasticity in the intact and injured central nervous system by using neurotrophins // *Neurorehabil Neural Repair*. 2005. V. 19. №4. P. 283-295. <https://doi.org/10.1177/1545968305280753>
118. Zoladz J. A., Pilc A., Majerczak J., Grandys M., Zapart-Bukowska J., Duda K. Endurance training increases plasma brain-derived neurotrophic factor concentration in young healthy men // *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2008. V. 59. P. 119–132
119. Voss M. W., Nagamatsu L. S., Liu-Ambrose T., Kramer A. F. Exercise, brain, and cognition across the life span // *Journal of Applied Physiology*. 2011. V. 111 №5. P. 1505-1513. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00210.2011>
120. Binder D. K., Scharfman H. E. Brain-derived neurotrophic factor // *Growth Factors*. 2004. V. 22. P. 123–131. <https://doi.org/10.1080/08977190410001723308>
121. Coelho F. G. D. M., Gobbi S., Andreatto C. A. A., Corazza D. I., Pedroso R. V., Santos-Galduróz R. F. Physical exercise modulates peripheral levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF): a systematic review of experimental studies in the elderly // *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2013. V. 56. P. 10–15. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2012.06.003>
122. Wilson C. J., Finch C. E., Cohen H. J. Cytokines and cognition--the case for a head-to-toe inflammatory paradigm // *Journal of the American Geriatrics Society*. 2002. V. 50 №12. P. 2041-2056. <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2002.50619.x>
123. Barrientos R. M., Kitt M. M., Watkins L. R., Maier S. F. Neuroinflammation in the normal aging hippocampus // *Neuroscience*. 2015. V. 309, P. 84-99. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.03.007>

124. Ryan S. M., Nolan Y. M. Neuroinflammation negatively affects adult hippocampal neurogenesis and cognition: can exercise compensate? // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2016. V. 61. P. 121-31. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.12.004>
125. Campbell S. J., Hughes P. M., Iredale J. P., Wilcockson D. C., Waters S., Docagne F., Perry V. H., Anthony D. C. CINC-1 is an acute-phase protein induced by focal brain injury causing leukocyte mobilization and liver injury// *The FASEB Journal*. 2003. V. 17. №9. P. 1168-1170. <https://doi.org/10.1096/fj.02-0757fje>
126. Barrientos R. M., Thompson V. M., Kitt M. M., Amat J., Hale M. W., Frank M. G., Crysdale N. Y., Stamper C. E., Hennessey P. A., Watkins L. R., Spencer R. L., Lowry C. A., Maier S.F. Greater glucocorticoid receptor activation in hippocampus of aged rats sensitizes microglia // *Neurobiology of Aging*. 2015. V. 36. №3. P. 1483-1495. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.12.003>
127. Krabbe K. S., Pedersen M., Bruunsgaard H. Inflammatory mediators in the elderly // *Experimental Gerontology*. 2004. V. 39. №5. P. 687-699. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2004.01.009>
128. Ertek S., Cicero A. Impact of physical activity on inflammation: effects on cardiovascular disease risk and other inflammatory conditions // *Archives of Medical Science*. 2012. V. 8. №5. P. 794-804. <https://doi.org/10.5114/aoms.2012.31614>
129. Jae S. Y., Heffernan K. S., Lee M. K., Fernhall B., Park W. H. Relation of cardiorespiratory fitness to inflammatory markers, fibrinolytic factors, and lipoprotein(a) in patients with type 2 diabetes mellitus // *American Journal of Cardiology*. 2008. V. 102. №6. P. 700-703. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.05.012>
130. Elosua R., Bartali B., Ordovas J. M., Corsi A. M., Lauretani F., Ferrucci L. Association between physical activity, physical performance, and inflammatory biomarkers in an elderly population: the InCHIANTI study // *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2005. V. 60. №6. P. 760-767. <https://doi.org/10.1093/gerona/60.6.760>
131. Chepenik L. G., Cornew L. A., Farah M. J. The influence of sad mood on cognition // *Emotion*. 2007. V. 7. №4. P. 802-811. <https://doi.org/10.1037/1528-3542.7.4.802>
132. Woon F. L., Sood S., Hedges D. W. Hippocampal volume deficits associated with exposure to psychological trauma and posttraumatic stress disorder in adults: a meta-analysis // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2010. V. 34. №7. P. 1181-1188. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.06.016>
133. Sandi C. Stress and cognition // *Wiley Interdisciplinary Reviews: Cognitive Science*. 2013. V. 4. P. 245-261. <https://doi.org/10.1002/wcs.1222>
134. McEwen B. S., Gianaros P. J. Central role of the brain in stress and adaptation: links to socioeconomic status, health, and disease // *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010. V. 1186. P. 190-222. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05331.x>
135. Leuner B., Shors T. J. Stress, anxiety, and dendritic spines: what are the connections? // *Neuroscience*. 2013. V. 251. P. 108-119. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.04.021>
136. Potvin O., Hudon C., Dion M., Grenier S., Prévaille M. Anxiety disorders, depressive episodes and cognitive impairment no dementia in community-dwelling older men and women // *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2011. V. 26. №10. P. 1080-1088. <https://doi.org/10.1002/gps.264>
137. Yochim B. P., Mueller A. E., Segal D. L. Late life anxiety is associated with decreased memory and executive functioning in community dwelling older adults // *Journal of Anxiety Disorders*. 2013. V. 27. №6. P. 567-575. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2012.10.010>

138. Wilson R. S., Begeny C. T., Boyle P. A., Schneider J. A., Bennett D. A. Vulnerability to stress, anxiety, and development of dementia in old age // *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2011. V. 19. №4. P. 327-34. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e31820119da>
139. Greenwood B. N., Loughridge A. B., Sadaoui N., Christianson J. P., Fleshner M. The protective effects of voluntary exercise against the behavioral consequences of uncontrollable stress persist despite an increase in anxiety following forced cessation of exercise // *Behavioural Brain Research*. 2012. V. 233. №2. P. 314-321. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.05.017>
140. Wipfli B. M., Rethorst C. D., Landers D. M. The anxiolytic effects of exercise: a meta-analysis of randomized trials and dose-response analysis // *Journal of Sport and Exercise Psychology*. 2008. V. 30. №4. P. 392-410. <https://doi.org/10.1123/jsep.30.4.392>
141. Choi K. W., Chen C. Y., Stein M. B., Klimentidis Y. C., Wang M. J., Koenen K. C., Smoller J. W. Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Assessment of bidirectional relationships between physical activity and depression among adults: a 2-sample mendelian randomization study // *JAMA Psychiatry*. 2019. V. 76. №4. P. 399-408. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.4175>
142. Martins R. A., Coelho E., Silva M. J., Pindus D. M., Cumming S. P., Teixeira A. M., Verissimo M. T. Effects of strength and aerobic-based training on functional fitness, mood and the relationship between fatness and mood in older adults // *The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*. 2011. V. 51. №3. P. 489-496
143. Zhang F. F., Peng W., Sweeney J. A., Jia Z. Y., Gong Q. Y. Brain structure alterations in depression: Psychoradiological evidence // *CNS Neuroscience and Therapeutics*. 2018. V. 24. №11. P. 994-1003. <https://doi.org/10.1111/cns.12835>
144. Gujral S., Aizenstein H., Reynolds C. F., Butters M. A., Erickson K. I. Exercise effects on depression: Possible neural mechanisms // *General Hospital Psychiatry*. 2017. V. 49. P. 2-10. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2017.04.012>
145. Brown R. P., Gerbarg P. L. Yoga breathing, meditation, and longevity // *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2009. V. 1172. P. 54-62. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04394.x>
146. Gothe N. P., Khan I., Hayes J., Erlenbach E., Damoiseaux J. S. Yoga Effects on Brain Health: A Systematic Review of the Current Literature // *Brain Plasticity*. 2019. V. 5. №1. P. 105-122. <https://doi.org/10.3233/BPL-190084>
147. Bussing A., Michalsen A., Khalsa S. B. S., Telles S., Sherman K. J. Effects of yoga on mental and physical health: a short summary of reviews // *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2012. 2012:165410. <https://doi.org/10.1155/2012/165410>
148. Shohani M., Badfar G., Nasirkandy M. P., Kaikhavani S., Rahmati S., Modmeli Y., Soleymani A., Azami M. The Effect of Yoga on Stress, Anxiety, and Depression in Women // *International Journal of Preventive Medicine*. 2018. V. 9. №21. https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM_242_16
149. Gothe N. P., McAuley E. Yoga and Cognition: A Meta-Analysis of Chronic and Acute Effects // *Psychosomatic Medicine*. 2015. V. 77. №7. P. 784-797. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000218>
150. Jacka F. N., Cherbuin N., Anstey K. J., Sachdev P., Butterworth P. Western diet is associated with a smaller hippocampus: a longitudinal investigation // *BMC Medicine*. 2015. V. 13. №215. <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0461-x>
151. Gómez-Pinilla F. Brain foods: The effects of nutrients on brain function // *Nature Reviews Neuroscience*. 2008. V. 9. P. 568-578. <https://doi.org/10.1038/nrn2421>

152. Spencer S. J., Korosi A., Layé S., Shukitt-Hale B., Barrientos R. M. Food for thought: how nutrition impacts cognition and emotion // *NPJ Science of Food*. 2017. V. 1 №7. <https://doi.org/10.1038/s41538-017-0008-y>
153. Lourida I., Soni M., Thompson-Coon J., Purandare N., Lang I. A., Ukoumunne O. C., Llewellyn D. J. Mediterranean diet, cognitive function, and dementia: a systematic review // *Epidemiology*. 2013. V. 24. №4. P. 479-89. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3182944410>
154. Wald D. S., Kasturiratne A., Simmonds M. Effect of folic acid, with or without other B vitamins, on cognitive decline: meta-analysis of randomized trials // *The American Journal of Medicine*. V. 123. №6. P. 522-527.e2. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2010.01.017>
155. Boudreault C., Bazinet R. P., Ma D. W. Experimental models and mechanisms underlying the protective effects of n-3 polyunsaturated fatty acids in Alzheimer's disease // *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2009. V. 20. №1. P. 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2008.05.016>
156. Giudetti A. M., Salzet M., Cassano T. Oxidative Stress in Aging Brain: Nutritional and Pharmacological Interventions for Neurodegenerative Disorders // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2018. V. 2018. Article ID 3416028. <https://doi.org/10.1155/2018/3416028>
157. Christen Y. Ginkgo biloba and neurodegenerative disorders // *Frontiers in Bioscience*. 2004 V. 9. P. 3091-3104. <https://doi.org/10.2741/1462>
158. Psaltopoulou T., Sergentanis T. N., Panagiotakos D. B., Sergentanis I. N., Kostis R., Scarmeas N. Mediterranean diet, stroke, cognitive impairment, and depression: A meta-analysis // *Annals of Neurology*. 2013. V. 74. №4. P. 580-591. <https://doi.org/10.1002/ana.23944>
159. Staubo S. C., Aakre J. A., Vemuri P., Syrjanen J. A., Mielke M. M., Geda Y. E., Kremers W. K., Machulda M. M., Knopman D. S., Petersen R. C., Jack C. R. Jr, Roberts R. O. Mediterranean diet, micronutrients and macronutrients, and MRI measures of cortical thickness // *Alzheimer's and Dementia*. 2017. V. 13. №2. P. 168-177. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.06.2359>
160. Rhee S. H., Pothoulakis C., Mayer E. A. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis // *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2009. V. 6. №5. P. 306-314. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2009.35>
161. Baj A., Moro E., Bistoletti M., Orlandi V., Crema F., Giaroni C. Glutamatergic Signaling Along The Microbiota-Gut-Brain Axis // *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. V.20. №6. P. 1482. doi: 10.3390/ijms20061482
162. Borgo F., Riva A., Benetti A., Casiraghi M. C., Bertelli S., Garbossa S., Anselmetti S., Scarone S., Pontiroli A. E., Morace G., Borghi E. Microbiota in anorexia nervosa: the triangle between bacterial species, metabolites and psychological tests // *PLoS One*. 2017. V. 12. №6. P. e0179739. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179739>
163. Dinan T. G., Cryan J. F. Brain-gut-microbiota axis and mental health // *Psychosomatic Medicine*. 2017. V. 79. №8. P. 920–926. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000519>
164. Bonaz B., Bazin T., Pellissier S. The vagus nerve at the interface of the microbiota-gut-brain axis // *Frontiers in Neuroscience*. 2018. V. 12. №49. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00049>
165. Mayer E. A., Knight R., Mazmanian S. K., Cryan J. F., Tillisch K. Gut microbes and the brain: paradigm shift in neuroscience // *Journal of Neuroscience*. 2014. V. 34. №46. P. 15490-15496. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3299-14.2014>
166. Dash S., Clarke G., Berk M., Jacka F. N. The gut microbiome and diet in psychiatry: focus on depression // *Current Opinion in Psychiatry*. 2015. V. 28 №1. P. 1-6. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000117>

167. Dickerson F., Severance E., Yolken R. The microbiome, immunity, and schizophrenia and bipolar disorder // *Brain, Behavior, and Immunity*. 2017. V. 62. P. 46-52. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.12.010>
168. Witte A. V., Fobker M., Gellner R., Knecht S., Flöel A. Caloric restriction improves memory in elderly humans // *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.* 2009. V. 106 №4. P. 1255-1260. <https://doi.org/10.1073/pnas.0808587106>
169. Singh R., Lakhanpal D., Kumar S., Sharma S., Kataria H., Kaur M., Kaur G. Late-onset intermittent fasting dietary restriction as a potential intervention to retard age-associated brain function impairments in male rats // *Age (Dordrecht, Netherlands)*. 2012. V. 34. №4. P. 917-933. <https://doi.org/10.1007/s11357-011-9289-2>
170. Zhang C., Li S., Yang L., Huang P., Li W., Wang S., Zhao G., Zhang M., Pang X., Yan Z., Liu Y., Zhao L. Structural modulation of gut microbiota in life-long calorie-restricted mice // *Nature Communications*. 2013. V. 4. №2163. <https://doi.org/10.1038/ncomms3163>
171. Kerti L., Witte A. V., Winkler A., Grittner U., Rujescu D., Flöel A. Higher glucose levels associated with lower memory and reduced hippocampal microstructure // *Neurology*. 2013. V. 81. №20. P. 1746-1752. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000435561.00234.ee>
172. Speakman J. R., Mitchell S. E. Caloric restriction // *Molecular Aspects of Medicine*. 2011. V. 32. №3. P. 159-221. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2011.07.001>
173. Fusco S., Pani G. Brain response to calorie restriction // *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2013. V. 70. №17. P. 3157-3170. <https://doi.org/10.1007/s00018-012-1223-y>
174. Prehn K., Jumpertz von Schwartzberg R., Mai K., Zeitz U., Witte A. V., Hampel D., Szela A. M., Fabian S., Grittner U., Spranger J., Flöel A. Caloric Restriction in Older Adults- Differential Effects of Weight Loss and Reduced Weight on Brain Structure and Function // *Cerebral Cortex*. 2017. V. 27. №3. P. 765-1778. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhw008>
175. Johnson J. B., Summer W., Cutler R. G., Martin B., Hyun D. H., Dixit V. D., Pearson M., Nassar M., Telljohann R., Maudsley S., Carlson O., John S., Laub D. R., Mattson M. P. Alternate day calorie restriction improves clinical findings and reduces markers of oxidative stress and inflammation in overweight adults with moderate asthma // *Free Radical Biology and Medicine*. 2007. V. 42. №5. P. 665-674. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2006.12.005>
176. Arumugam T. V., Phillips T. M., Cheng A., Morrell C. H., Mattson M. P., Wan R. Age and energy intake interact to modify cell stress pathways and stroke outcome // *Annals of Neurology*. 2010. V. 67. №1. P. 41-52. <https://doi.org/10.1002/ana.21798>
177. Martin B., Mattson M. P., Maudsley S. Caloric restriction and intermittent fasting: two potential diets for successful brain aging // *Ageing Research Reviews*. 2006. V. 5. №3. P. 332-353. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2006.04.002>
178. Espeland M. A., Luchsinger J. A., Neiberg R. H., Carmichael O., Laurienti P. J., Pi-Sunyer X., Wing R. R., Cook D., Horton E., Casanova R., Erickson K., Nick Bryan R. Action for Health in Diabetes Brain Magnetic Resonance Imaging Research Group Long Term Effect of Intensive Lifestyle Intervention on Cerebral Blood Flow // *Journal of the American Geriatrics Society*. 2018. V. 66. №1. P. 120-126. <https://doi.org/10.1111/jgs.15159>
179. Liu Y., Wang R., Zhao Z., Dong W., Zhang X., Chen X., Ma L. Short-term caloric restriction exerts neuroprotective effects following mild traumatic brain injury by promoting autophagy and inhibiting astrocyte activation // *Behavioural Brain Research*. 2017. V. 331. P. 135-142. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.04.024>
180. Steffener J., Habeck C., O'Shea D., Razlighi Q., Bherer L., Stern Y. Differences between chronological and brain age are related to education and self-reported physical activity //

Neurobiology of Aging. 2016. V. 40. P. 138–144.
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.01.014>

181. Alexander G. E., Furey M. L., Grady C. L., Pietrini P., Brady D. R., Mentis M. J., Schapiro M. B. Association of premorbid intellectual function with cerebral metabolism in Alzheimer's disease: Implications for the cognitive reserve hypothesis // *American Journal of Psychiatry*. 1997. V. 154. №2. P. 165–172. <https://doi.org/10.1176/ajp.154.2.165>

182. Rebok G. W., Ball K., Guey L. T., Jones R. N., Kim H. Y., King J. W., Marsiske M., Morris J. N., Tennstedt S. L., Unverzagt F. W., Willis S. L., ACTIVE Study Group. Ten-year effects of the advanced cognitive training for independent and vital elderly cognitive training trial on cognition and everyday functioning in older adults // *Journal of the American Geriatrics Society*. 2014. V. 62. №1. P. 16–24. <https://doi.org/10.1111/jgs.12607>

183. De Lange A. G., Kaufmann T., Quintana D. S., Winterton A., Andreassen O. A., Westlye L. T., Ebmeier K. P. Prominent health problems, socioeconomic deprivation, and higher brain age in lonely and isolated individuals: A population-based study // *Behavioural Brain Research*. 2021. V. 24. №414. 113510. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2021.113510>

184. Kwak S., Kim H., Chey J., Youm Y. Feeling How Old I Am: Subjective Age Is Associated With Estimated Brain Age // *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2018. V. 10. №168. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00168>

185. Yasuno F., Kazui H., Yamamoto A., Morita N., Kajimoto K., Ihara M., Taguchi A., Matsuoka K., Kosaka J., Tanaka T., Kudo T., Takeda M., Nagatsuka K., Iida H., Kishimoto T. Resting-state synchrony between the retrosplenial cortex and anterior medial cortical structures relates to memory complaints in subjective cognitive impairment // *Neurobiology of Aging*. 2015. V. 36. №6. P. 2145–2152. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.03.006>

186. Löwe L. C., Gaser C., Franke K., Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. The Effect of the APOE Genotype on Individual BrainAGE in Normal Aging, Mild Cognitive Impairment, and Alzheimer's Disease // *PLoS One*. 2016. V. 11. №7. P. e0157514. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157514>

References:

1. Teissier, T., Boulanger, E., & Deramecourt, V. (2020). Normal ageing of the brain: Histological and biological aspects. *Revue Neurologique (Paris)*, 176(9), 649–660. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2020.03.017>

2. Lawton, M. P., Moss, M., Hoffman, C., Grant, R., Ten Have, T., & Kleban, M. H. (1999). Health, valuation of life, and the wish to live. *Gerontologist*, 39(4), 406–416. <https://doi.org/10.1093/geront/39.4.406>

3. Salthouse, T. A. (2012). Consequences of age-related cognitive declines. *Annual Review of Psychology*, 6, 201–226. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-120710-100328>

4. Grady, C. L. (2012). The cognitive neuroscience of ageing. *Nature Reviews Neuroscience*, 13, 491–505. <https://doi.org/10.1038/nrn3256>

5. Oswald, J., Guye, S., Liem, F., Rast, P., Willis, S., Röcke, C., Jäncke, L., Martin, M., & Mérillat, S. (2019). Brain structure and cognitive ability in healthy aging: a review on longitudinal correlated change. *Reviews in the Neurosciences*, 31(1), 1–57. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2018-0096>

6. Dekaban, A. S., & Sadowsky, D. (1978). Changes in brain weights during the span of human life: relation of brain weights to body heights and body weights. *Annals of Neurology*:

Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society, 4(4), 345-356. <https://doi.org/10.1002/ana.410040410>

7. Svennerholm, L., Boström, K., & Jungbjer, B. (1997). Changes in weight and compositions of major membrane components of human brain during the span of adult human life of Swedes. *Acta Neuropathologica*, 94(4), 345–352. <https://doi.org/10.1007/s004010050717>

8. Hedman, A. M., van Haren, N. E., Schnack, H. G., Kahn, R. S., Hulshoff, & Pol, H. E. (2012). Human brain changes across the life span: a review of 56 longitudinal magnetic resonance imaging studies. *Human Brain Mapping*, 33(8), 1987-2002. <https://doi.org/10.1002/hbm.21334>

9. Pfefferbaum, A., Mathalon, D. H., Sullivan, E. V., Rawles, J. M., Zipursky, R. B., & Lim, K. O. (1994). A quantitative magnetic resonance imaging study of changes in brain morphology from infancy to late adulthood. *Archives of neurology*, 51(9), 874-887. <https://doi.org/10.1001/archneur.1994.00540210046012>

10. Sowell, E. R., Thompson, P. M., & Toga, A. W. (2004). Mapping changes in the human cortex throughout the span of life. *Neuroscientist*, 10(4), 372-392. <https://doi.org/10.1177/1073858404263960>

11. Jernigan, T. L., Press, G. A., & Hesselink, J. R. (1990). Methods for measuring brain morphologic features on magnetic resonance images. *Validation and normal aging. Archives of neurology*, 47(1), 27-32. <https://doi.org/10.1001/archneur.1990.00530010035015>

12. Jernigan, T. L., & Tallal, P. A. (1990). Late childhood changes in brain morphology observable with MRI. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 32(5), 379-85. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1990.tb16956.x>

13. Jernigan, T. L., Trauner, D. A., Hesselink, J. R., & Tallal, P. A. (1991). Maturation of human cerebrum observed in vivo during adolescence. *Brain*, 114(Pt5), 2037-2049. <https://doi.org/10.1093/brain/114.5.2037>

14. Fjell, A. M., & Walhovd, K. B. (2010). Structural brain changes in aging: courses, causes and cognitive consequences. *Reviews in the Neurosciences*, 21(3), 187-221. <https://doi.org/10.1515/revneuro.2010.21.3.187>

15. Ritchie, S. J., Dickie, D. A., Cox, S. R., Valdes Hernandez, Mdel C., Corley, J., Royle, N. A., Pattie, A., Aribisala, B. S., Redmond, P., Muñoz Maniega, S., Taylor, A. M., Sibbett, R., Gow, A. J., Starr, J. M., Bastin, M. E., Wardlaw, J. M., & Deary, I. J. (2015). Brain volumetric changes and cognitive ageing during the eighth decade of life. *Human Brain Mapping*, 36(12), 4910-4925. <https://doi.org/10.1002/hbm.22959>

16. Pannese, E. (2011). Morphological changes in nerve cells during normal aging. *Brain Structure and Function*, 216(2), 85-89. <https://doi.org/10.1007/s00429-011-0308-y>

17. Juraska, J. M., & Lowry, N. C. (2012). Neuroanatomical changes associated with cognitive aging. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 10, 137-162. https://doi.org/10.1007/7854_2011_137

18. Liu, H., Wang, L., Geng, Z., Zhu, Q., Song, Z., Chang, R., & Lv, H. (2016). A voxel-based morphometric study of age- and sex-related changes in white matter volume in the normal aging brain. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 12, 453-465. <https://doi.org/10.2147/NDT.S90674>

19. Barrick, T. R., Charlton, R. A., Clark, C. A., & Markus, H. S. (2010). White matter structural decline in normal ageing: a prospective longitudinal study using tract-based spatial statistics. *Neuroimage*, 51(2), 565–577. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.02.033>

20. Raz, N., Lindenberger, U., Rodrigue, K.M., Kennedy, K.M., Head, D., Williamson, A., Dahle, C., Gerstorff, D., Acker, J. D. (2005). Regional brain changes in aging healthy adults: general

trends, individual differences and modifiers. *Cerebral Cortex*, 15(11), 1676-1689. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhi044>

21. Resnick, S. M., Pham, D. L., Kraut, M. A., Zonderman, A. B., & Davatzikos, C. (2003). Longitudinal magnetic resonance imaging studies of older adults: a shrinking brain. *Journal of Neuroscience*, 23(8), 3295-3301. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-08-03295.2003>

22. Bennett, I. J., & Madden, D. J. (2014). Disconnected aging: cerebral white matter integrity and age-related differences in cognition. *Neuroscience*, 276, 187-205. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.11.026>

23. Peters, A. (2009). The Effects of Normal Aging on Myelinated Nerve Fibers in Monkey Central Nervous System. *Frontiers in Neuroanatomy*, 3, <https://doi.org/10.3389/neuro.05.011.2009>

24. Tripathi, A. (2012). New cellular and molecular approaches to ageing brain. *Annals of Neurosciences*, 19(4), 177-182. <https://doi.org/10.5214/ans.0972.7531.190410>

25. Conde, J. R., & Streit, W. J. (2006). Microglia in the aging brain. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 65(3), 199-203. <https://doi.org/10.1097/01.jnen.0000202887.22082.63>

26. Norden, D. M., & Godbout, J. P. (2013). Review: microglia of the aged brain: primed to be activated and resistant to regulation. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 39(1), 19-34. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2012.01306.x>

27. Colonna, M., & Butovsky, O. (2017). Microglia Function in the Central Nervous System During Health and Neurodegeneration. *Annual Review of Immunology*, 35(26), 441-468. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-051116-052358>

28. Hao, S., Dey, A., Yu, X., Stranahan, A. M. (2016). Dietary obesity reversibly induces synaptic stripping by microglia and impairs hippocampal plasticity. *Brain, Behavior, and Immunity*, 51, 230-239. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.08.023>

29. Fjell, A. M., Westlye, L. T., Grydeland, H., Amlien, I., Espeseth, T., Reinvang, I., Raz, N., Holland, D., Dale, A. M., & Walhovd, K. B. (2013). Alzheimer Disease Neuroimaging Initiative. Critical ages in the life course of the adult brain: nonlinear subcortical aging. *Neurobiology of Aging*, 34(10), 2239-2247. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.04.006>

30. Madsen, S. K., Gutman, B. A., Joshi, S. H., Toga, A. W., Jack, C. R. Jr, Weiner, M. W., & Thompson, P. M. (2013). Mapping Dynamic Changes in Ventricular Volume onto Baseline Cortical Surfaces in Normal Aging, MCI, and Alzheimer's Disease. *Multimodal Brain Image Analysis*, 2013(8159), 84-94. https://doi.org/10.1007/978-3-319-02126-3_9

31. Brown, W. R., & Thore, C. R. (2011). Review: cerebral microvascular pathology in ageing and neurodegeneration. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 37(1), 56-74. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2010.01139.x>

32. Abernethy, W. B., Bell, M. A., Morris, M., & Moody, D. M. (1993). Microvascular density of the human paraventricular nucleus decreases with aging but not hypertension. *Experimental Neurology*, 121(2), 270-274. <https://doi.org/10.1006/exnr.1993.1095>

33. Buée, L., Hof, P. R., Bouras, C., Delacourte, A., Perl, D. P., Morrison, J. H., & Fillit, H. (1994). M. Pathological alterations of the cerebral microvasculature in Alzheimer's disease and related dementing disorders. *Acta Neuropathologica*, 87(5), 469-480. <https://doi.org/10.1007/bf00294173>

34. Pakkenberg, B. & Gundersen, H. J. (1997). Neocortical neuron number in humans: effect of sex and age. *The Journal of Comparative Neurology*, 384(2), 312-320.

35. Mann, D. M. A. (1983). The locus coeruleus and its possible role in ageing and degenerative disease of the human central nervous system. *Mechanisms of Ageing and Development*, 23(1), 73–94. [https://doi.org/10.1016/0047-6374\(83\)90100-8](https://doi.org/10.1016/0047-6374(83)90100-8)
36. Baptista, P., & Andrade, J. P. (2018). Adult Hippocampal Neurogenesis: Regulation and Possible Functional and Clinical Correlates. *Frontiers in neuroanatomy*, 12. <https://doi.org/10.3389/fnana.2018.00044>
37. Bishop, N. A., Lu, T., & Yankner, B. A. (2010). Neural mechanisms of ageing and cognitive decline. *Nature*, 464(7288), 529–535. <https://doi.org/10.1038/nature08983>
38. Webster, M. J., Herman, M. M., & Kleinman, J. E. (2006). Shannon Weickert C. BDNF and trkB mRNA expression in the hippocampus and temporal cortex during the human lifespan. *Gene Expression Patterns*, 6(8), 941-951. <https://doi.org/10.1016/j.modgep.2006.03.009>
39. Mattson, M. P., & Arumugam, T. V. (2018). Hallmarks of Brain Aging: Adaptive and Pathological Modification by Metabolic States. *Cell Metabolism*, 27(6), 1176–1199. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.05.011>
40. Green, D. R., Galluzzi, L., & Kroemer, G. (2011). Mitochondria and the autophagy-inflammation-cell death axis in organismal aging. *Science*, 333(6046), 1109–1112. <https://doi.org/10.1126/science.1201940>
41. Correia-Melo, C., Marques, F.D., Anderson, R., Hewitt, G., Hewitt, R., Cole, J., Carroll, B. M., Miwa, S., Birch, J., Merz, A., Rushton, M. D., Charles, M., Jurk, D., Tait, S. W., Czapiewski, R., Greaves, L., Nelson, G., Bohlooly-Y. M., Rodriguez-Cuenca, S., Vidal-Puig, A., Mann, D., Saretzki, G., Quarato, G., Green, D. R., Adams, P. D., von Zglinicki, T., Korolchuk, V. I., & Passos, J. F. (2016). Mitochondria are required for pro-ageing features of the senescent phenotype. *The EMBO Journal*, 35(7), 724-742. <https://doi.org/10.15252/embj.201592862>
42. Nixon, R. A. (2013). The role of autophagy in neurodegenerative disease. *Nature Medicine*, 19(8), 983–997. <https://doi.org/10.1038/nm.3232>
43. Hansen, M., Rubinsztein, D. C., & Walke, D. W. (2018). Autophagy as a promoter of longevity: insights from model organisms. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 19, 579–593. <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0033-y>
44. Loeffler, D. A. (2019). Influence of Normal Aging on Brain Autophagy: A Complex Scenario. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 11(49). <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00049>
45. Grimm, A., & Eckert, A. (2017). Brain aging and neurodegeneration: from a mitochondrial point of view. *Journal of Neurochemistry*, 143(4), 418-431. <https://doi.org/10.1111/jnc.14037>
46. Salthouse, T. A. (2003). Memory aging from 18 to 80. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 17(3), 162-167. <https://doi.org/10.1097/00002093-200307000-00008>
47. Levine, B., Svoboda, E., Hay, J. F., Winocur, G., & Moscovitch, M. (2002). Aging and autobiographical memory: dissociating episodic from semantic retrieval. *Psychology and Aging*, 17(4), 677-689
48. Stern, Y., Zarahn, E., Hilton, H. J., Flynn, J., DeLaPaz, R., & Rakitin, B. (2003). Exploring the neural basis of cognitive reserve. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25(5), 691-701. <https://doi.org/10.1076/jcen.25.5.691.14573>
49. Salthouse, T. A. (2011). Neuroanatomical substrates of age-related cognitive decline. *Psychological Bulletin*, 137(5), 753-784. <https://doi.org/10.1037/a0023262>
50. Van Petten, C., Plante, E., Davidson, P. S., Kuo, T. Y., Bajuscak, L., Glisky, E. L. (2004). Memory and executive function in older adults: relationships with temporal and prefrontal gray matter volumes and white matter hyperintensities. *Neuropsychologia*, 42(10), 1313-1335. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2004.02.009>

51. Barulli, D., & Stern, Y. (2013). Emerging concepts in cognitive reserve. *Trends in Cognitive Sciences*, 17(10), 502–509. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.08.012>
52. West, R. L. (1996). An application of prefrontal cortex function theory to cognitive aging. *Psychological Bulletin*, 120(2), 272-292. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.120.2.272>
53. Raz, N., Torres, I. J., Spencer, W. D., Baertschie, J. C., Millman, D., Sarpel, G. (1993). Neuroanatomical correlates of age-sensitive and age-invariant cognitive abilities: an in vivo MRI investigation. *Intelligence*, 17, 407–422. [https://doi.org/10.1016/0160-2896\(93\)90008-S](https://doi.org/10.1016/0160-2896(93)90008-S)
54. Cabeza, R., Daselaar, S. M., Dolcos, F., Prince, S. E., Budde, M., & Nyberg, L. (2004). Task-independent and task-specific age effects on brain activity during working memory, visual attention and episodic retrieval. *Cerebral Cortex*, 14(4), 364–375. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhg133>
55. Hasher, L., & Zacks, R. T. (1988). Working memory, comprehension, and aging: A review and a new view. *The psychology of learning and motivation*, 22, 193–225. [https://doi.org/10.1016/S0079-7421\(08\)60041-9](https://doi.org/10.1016/S0079-7421(08)60041-9)
56. Jonides, J., Smith, E. E., Marshuetz, C., Koeppe, R. A., & Reuter-Lorenz, P. A. (1998). Inhibition in verbal working memory revealed by brain activation. *Proceedings of the National Academy of Sciences, U.S.A.* 95(14), 8410–8413. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.14.8410>
57. Luks, T. L., Simpson, G. V., Feiwell R. J., & Miller W. L. (2002). Evidence for anterior cingulate cortex involvement in monitoring preparatory attentional set. *Neuroimage*, 17(2), 792-802
58. Grady, C. L., Springer, M. V., Hongwanishkul, D., McIntosh, A. R., & Winocur, G. (2006). Age-related changes in brain activity across the adult lifespan. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 18(2), 227-241. <https://doi.org/10.1162/089892906775783705>.
59. Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., & Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences, U.S.A.*, 98(2), 676–682. <https://doi.org/10.1073/pnas.98.2.676>
60. Lustig, C., Snyder, A. Z., Bhakta, M., O'Brien, K. C., McAvoy, M., Raichle, M. E., Morris, J. C., & Buckner, R. L. (2003). Functional deactivations: change with age and dementia of the Alzheimer type. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.*, 100(24), 4504-4509. <https://doi.org/10.1073/pnas.2235925100>
61. Chee, M. W., & Choo, W. C. (2004). Functional imaging of working memory after 24 hr of total sleep deprivation. *Journal of Neuroscience*, 24(19), 4560–4567. doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0007-04.2004
62. Salthouse, T. A. & Ferrer-Caja, E. (2003). What needs to be explained to account for age-related effects on multiple cognitive variables? *Psychology and Aging*, 18(1), 91-110. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.18.1.91>
63. Salthouse, T. A. (1996). The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychological Review*, 103(3), 403–428. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.103.3.403>
64. Stern, Y., Moeller, J. R., Anderson, K. E., Lubner, B., Zubin, N. R., DiMauro, A. A., Park, A., Campbell, C. E., Marder, K., Bell, K., Van Heertum, R., & Sackeim, H. A. (2000). Different brain networks mediate task performance in normal aging and AD: defining compensation. *Neurology*, 55(9), 1291-7. <https://doi.org/10.1212/wnl.55.9.1291>
65. Grady, C. L. (2000). Functional brain imaging and age-related changes in cognition. *Biological Psychology*, 54(1-3), 259–281. [https://doi.org/10.1016/S0301-0511\(00\)00059-4](https://doi.org/10.1016/S0301-0511(00)00059-4)
66. Pudas, S., Josefsson, M., Rieckmann, A., & Nyberg, L. (2018). Longitudinal Evidence for Increased Functional Response in Frontal Cortex for Older Adults with Hippocampal Atrophy and Memory Decline. *Cerebral Cortex*, 28(3), 936-948. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhw418>

67. Reuter-Lorenz, P. A., & Park, D. C. (2014). How does it STAC up? Revisiting the scaffolding theory of aging and cognition. *Neuropsychology Review*, 24(3), 355-370. <https://doi.org/10.1007/s11065-014-9270-9>
68. Lin, M. Y., Gutierrez, P. R., Stone, K. L., Yaffe, K., Ensrud, K. E., Fink, H. A., Sarkisian, C. A., Coleman, A. L., & Mangione, C. M. (2004). Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Vision impairment and combined vision and hearing impairment predict cognitive and functional decline in older women. *Journal of the American Geriatrics Society*, 52(12), 1996-2002. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2004.52554.x>
69. Gopinath, B., Schneider, J., McMahon, C.M., Burlutsky, G., Leeder, S. R., & Mitchell, P. (2013). Dual sensory impairment in older adults increases the risk of mortality: a population-based study. *PLoS One*, 8(3), e55054. doi: 10.1371/journal.pone.0055054
70. Lindenberger, U. & Baltes, P. B. (1994). Sensory functioning and intelligence in old age: A strong connection. *Psychology and Aging*, 9(3), 339-355. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.9.3.339>
71. Valentijn, S. A., van Boxtel, M. P., van Hooren, S. A., Bosma, H., Beckers, H. J., Ponds, R. W., & Jolles, J. (2005). Change in sensory functioning predicts change in cognitive functioning: results from a 6-year follow-up in the maastricht aging study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(3), 374-80. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53152.x>
72. Kirkwood, T. B. (2008). A systematic look at an old problem. *Nature*, 451(7179), 644-647. <https://doi.org/10.1038/451644a>
73. Sprott, R. L. (2010). Biomarkers of aging and disease: Introduction and definitions. *Experimental Gerontology*, 45(1), 2-4. <https://doi.org/10.1016/J.EXGER.2009.07.008>
74. Franke, K., Ziegler, G., Klöppel, S., & Gaser, C. (2010). Estimating the age of healthy subjects from T1-weighted MRI scans using kernel methods: Exploring the influence of various parameters. *Neuroimage*, 50(3), 883-892. doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.01.005
75. Franke, K., & Gaser, C. (2019). Ten years of BrainAGE as a neuroimaging biomarker of brain aging: what insights have we gained? *Frontiers in Neurology*, 10(789), doi.org/10.3389/fneur.2019.00789
76. Pfefferbaum, A., Lim, K. O., Zipursky, R. B., Mathalon, D. H., Rosenbloom, M. J., Lane, B., Ha, C. N., & Sullivan, E. V. (1992). Brain gray and white matter volume loss accelerates with aging in chronic alcoholics: a quantitative MRI study. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 16(6), 1078-1089. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1992.tb00702.x>
77. Ning, K., Zhao, L., Matloff, W., Sun, F., & Toga, A. W. (2020). Association of relative brain age with tobacco smoking, alcohol consumption, and genetic variants. *Scientific Reports*, 10(1), <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56089-4>
78. Durazzo, T. C., Insel, P. S., & Weiner, M. W. (2012). Alzheimer Disease Neuroimaging Initiative Greater regional brain atrophy rate in healthy elderly subjects with a history of cigarette smoking. *Alzheimer's and Dementia*, 8(6), 513-9. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.10.006>
79. Gold, M., Newhouse, P. A., Howard, D., & Kryscio, R. J. (2012). Nicotine treatment of mild cognitive impairment: a 6-month double-blind pilot clinical trial. *Neurology*, 78(23), 1895. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31825a45ec>
80. Almeida, O. P., Garrido, G. J., Beer, C., Lautenschlager, N. T., Arnolda, L., Lenzo, N. P., Campbell, A., & Flicker, L. (2008). Coronary heart disease is associated with regional grey matter volume loss: implications for cognitive function and behavior. *Journal of Internal Medicine*, 38(7), 599-606. <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2008.01713.x>

81. Gu, Y., Scarmeas, N., Short, E. E., Luchsinger, J. A., DeCarli, C., Stern, Y., Manly, J. J., Schupf, N., Mayeux, R., & Brickman, A. M. (2014). Alcohol intake and brain structure in a multiethnic elderly cohort. *Clinical Nutrition*, 33(4), 662-667. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2013.08.004>
82. Luders, E., Cherbuin, N., & Gaser, C. (2016). Estimating brain age using high-resolution pattern recognition: Younger brains in long-term meditation practitioners. *Neuroimage*, 134, 508-513. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.04.007>
83. Stillman, C. M., Cohen, J., Lehman, M. E., & Erickson, K. I. (2016). Mediators of Physical Activity on Neurocognitive Function: A Review at Multiple Levels of Analysis. *Frontiers in Human Neuroscience*, 10(626). <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00626>
84. Murphy, T., Dias, G. P., & Thuret, S. (2014). Effects of diet on brain plasticity in animal and human studies: mind the gap. *Neural Plasticity*, 2014, <https://doi.org/10.1155/2014/563160>
85. Hillman, C. H., Erickson, K. I., & Kramer, A. F. (2008). Be smart, exercise your heart: exercise effects on brain and cognition. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(1), 58-65. <https://doi.org/10.1038/nrn2298>
86. Ahlskog, J. E., Geda, Y. E., Graff-Radford, N. R., & Petersen, R. C. (2011). Physical exercise as a preventive or disease-modifying treatment of dementia and brain aging. *Mayo Clinic Proceedings*, 86(9), 876-884. <https://doi.org/10.4065/mcp.2011.0252>
87. Erickson, K. I., Leckie, R. L., & Weinstein, A. M. (2014). Physical activity, fitness, and gray matter volume. *Neurobiology of Aging*, 35(2S20-8), <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.034>
88. 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. (2010). Physical activity predicts gray matter volume in late adulthood: the Cardiovascular Health Study. *Neurology*, 75(16), 1415-22. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181f88359>
89. 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. (2011). Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(7), 3017-3022. <https://doi.org/10.1073/pnas.1015950108>
90. Kleemeyer, M. M., Kühn, S., Prindle, J., Bodammer, N.C., Brechtel, L., Garthe, A., Kempermann, G., Schaefer, S., & Lindenberger, U. (2016). Changes in fitness are associated with changes in hippocampal microstructure and hippocampal volume among older adults. *Neuroimage*, 131, 155-161. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.11.026>
91. Tian, Q., Glynn, N. W., Erickson, K. I., Aizenstein, H. J., Simonsick, E. M., Yaffe, K., Harris, T. B., Kritchevsky, S. B., Boudreau, R. M., Newman, A. B., Lopez, O. L., Saxton, J., & Rosano, C. (2015). Health ABC Study. Objective measures of physical activity, white matter integrity and cognitive status in adults over age 80. *Behavioural Brain Research*, 284, 51-57. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.01.045>
92. Chieffi, S., Messina, G., Villano, I., Messina, A., Valenzano, A., Moscatelli, F., Salerno, M., Sullo, A., Avola, R., Monda, V., Cibelli, G., & Monda, M. (2017). Neuroprotective effects of physical activity: evidence from human and animal studies. *Frontiers in Neurology*, 8(188), <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00188>
93. Lee, J. S., Shin, H. Y., Kim, H. J., Jang, Y. K., Jung, N. Y., Lee, J., Kim, Y. J., Chun, P., Yang, J. J., Lee, J. M., Kang, M., Park, K. C., Na, D. L., & Seo, S. W. (2016). Combined effects of

physical exercise and education on age-related cortical thinning in cognitively normal individuals. *Scientific Reports*, 6(24284). <https://doi.org/10.1038/srep24284>

94. González-Palau, F., Franco, M., Bamidis, P., Losada, R., Parra, E., Papageorgiou, S. G., & Vivas, A. B. (2014). The effects of a computer-based cognitive and physical training program in a healthy and mildly cognitive impaired aging sample. *Aging and Mental Health*, 18(7), 838-846. <https://doi.org/10.1080/13607863.2014.899972>

95. Voelcker-Rehage, C., & Niemann, C. (2013). Structural and functional brain changes related to different types of physical activity across the life span. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 37(9), 2268–2295. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.01.028>

96. Kattenstroth, J. C., Kalisch, T., Holt, S., Tegenthoff, M., & Dinse, H. R. (2013). Six months of dance intervention enhances postural, sensorimotor, and cognitive performance in elderly without affecting cardio-respiratory functions. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 26(5), 5. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2013.00005>

97. Eggenberger, P., Theill, N., Hostenstein, S., Schumacher, V., & de Bruin, E. D. (2015). Multicomponent physical exercise with simultaneous cognitive training to enhance dual-task walking of older adults: a secondary analysis of a 6-month randomized controlled trial with 1-year follow-up. *Clinical Interventions in Aging*, 28(10), 1711-32. <https://doi.org/10.2147/CIA.S91997>

98. Colcombe, S., & Kramer, A. F. (2003). Fitness Effects on the Cognitive Function of Older Adults. *Psychological Science*, 14, 125–130. <https://doi.org/10.1111/1467-9280.t01-1-01430>

99. Middleton, L. E., Barnes, D. E., Lui, L. Y., & Yaffe, K. (2010). Physical activity over the life course and its association with cognitive performance and impairment in old age. *Journal of the American Geriatrics Society*, 58(7), 1322-1326. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2010.02903.x>

100. Belsky, D. W., Caspi, A., Houts, R., Cohen, H. J., Corcoran, D. L., Danese, A., Harrington, H., Israel, S., Levine, M. E., Schaefer, J. D., Sugden, K., Williams, B., Yashin, A. I., Poulton, R., & Moffitt, T. E. (2015). Quantification of biological aging in young adults. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112, E4104–E4110. <https://doi.org/10.1073/pnas.1506264112>

101. Burdette, J. H., Laurienti, P. J., Espeland, M. A., Morgan, A., Telesford, Q., Vechlekar, C. D., Hayasaka, S., Jennings, J. M., Katula, J. A., Kraft, R. A., & Rejeski, W. J. (2010). Using network science to evaluate exercise-associated brain changes in older adults. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2(23), <https://doi.org/10.3389/fnagi.2010.00023>

102. Boraxbekk, C.-J.-J., Salami, A., Wåhlin, A., & Nyberg, L. (2016). Physical activity over a decade modifies age-related decline in perfusion, gray matter volume, and functional connectivity of the posterior default-mode network—a multimodal approach. *NeuroImage*, 131, 133–141. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.12.010>

103. Voss, M. W., Weng, T. B., Burzynska, A. Z., Wong, C. N., Cooke, G. E., Clark, R., Fanning, J., Awick, E., Gothe, N. P., Olson, E. A., McAuley, E., Kramer, A. F. (2016). Fitness, but not physical activity, is related to functional integrity of brain networks associated with aging. *Neuroimage*, 131, 113-125. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.10.044>

104. Warburton, D. E., Nicol, C. W., & Bredin, S. S. (2006). Health benefits of physical activity: the evidence. *CMAJ*, 174(6), 801-809. <https://doi.org/10.1503/cmaj.051351>

105. Kennedy, G., Hardman, R. J., Macpherson, H., Scholey, A. B., & Pipingas, A. (2017). How does exercise reduce the rate of age-associated cognitive decline? A review of potential mechanisms. *Journal of Alzheimer's Disease*, 55, 1–18. <https://doi.org/10.3233/JAD-160665>

106. Leckie, R. L., Oberlin, L. E., Voss, M. W., Prakash, R. S., Szabo-Reed, A., Chaddock-Heyman, L., Phillips, S. M., Gothe, N. P., Mailey, E., Vieira-Potter, V. J., Martin, S. A., Pence, B.

D., Lin, M., Parasuraman, R., Greenwood, P. M., Fryxell, K. J., Woods, J. A., McAuley, E., Kramer, A. F., Erickson, K. I. (2014). BDNF mediates improvements in executive function following a 1-year exercise intervention. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8(985), <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00985>

107. Norton, S., Matthews, F. E., Barnes, D. E., Yaffe, K., & Brayne, C. (2014). Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *The Lancet Neurology*, 13, 788–794. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(14\)70136-X](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(14)70136-X)

108. Attems, J., & Jellinger, K. A. (2014). The overlap between vascular disease and Alzheimer's disease—lessons from pathology. *BMC Medicine*, (12), 206. <https://doi.org/10.1186/s12916-014-0206-2>

109. Kao, S.C., Cadenas-Sanchez, C., Shigeta, T. T., Walk, A. M., Chang, Y. K., Pontifex, M. B., & Hillman, C. H. (2020). A systematic review of physical activity and cardiorespiratory fitness on P3b. *Psychophysiology*, 57(7), e13425. <https://doi.org/10.1111/psyp.13425>

110. Craft, S., Cholerton, B., & Baker, L. D. (2013). Insulin and Alzheimer's disease: Untangling the web. *Journal of Alzheimer's Disease*, 33, S263-S275. <https://doi.org/10.3233/JAD-2012-129042>

111. Kanaya, A. M., Barrett-Connor, E., Gildengorin, G., & Yaffe, K. (2004). Change in cognitive function by glucose tolerance status in older adults: a 4-year prospective study of the Rancho Bernardo study cohort. *Archives of Internal Medicine*, 164(12), 1327-1333. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.12.1327>

112. Strachan, M. W., Reynolds, R. M., Marioni, R. E., & Price, J. F. (2011). Cognitive function, dementia and type 2 diabetes mellitus in the elderly. *Nature Reviews Endocrinology*, 7(2), 108-114. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2010.228>

113. Craft, S. (2005). Insulin resistance syndrome and Alzheimer's disease: Age- and obesity-related effects on memory, amyloid, and inflammation. *Neurobiology of Aging*, 26, 65-69. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2005.08.021>

114. Correia, S. C., Santos, R. X., Carvalho, C., Cardoso, S., Candeias, E., Santos, M. S., Oliveira, C. R., & Moreira, P. I. (2012). Insulin signaling, glucose metabolism and mitochondria: Major players in Alzheimer's disease and diabetes interrelation. *Brain Research*, 1441, 64-78. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2011.12.063>

115. Cholerton, B., Baker, L. D., & Craft, S. (2011). Insulin resistance and pathological brain ageing. *Diabetic Medicine*, 28(12), 1463-1475. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2011.03464.x>

116. Spellman, T., Rigotti, M., Ahmari, S. E., Fusi, S., Gogos, J. A., & Gordon, J. A. (2015). Hippocampal-prefrontal input supports spatial encoding in working memory. *Nature*, 522(7556), 309-314. <https://doi.org/10.1038/nature14445>

117. Vaynman, S., & Gomez-Pinilla, F. (2005). License to run: exercise impacts functional plasticity in the intact and injured central nervous system by using neurotrophins. *Neurorehabilitation Neural Repair*, 19(4), 283-295. <https://doi.org/10.1177/1545968305280753>

118. Zoladz, J. A., Pilc, A., Majerczak, J., Grandys, M., Zapart-Bukowska, J., & Duda, K. (2008). Endurance training increases plasma brain-derived neurotrophic factor concentration in young healthy men. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 59, 119–132

119. Voss, M. W., Nagamatsu, L. S., Liu-Ambrose, T., & Kramer, A. F. (2011). Exercise, brain, and cognition across the life span. *Journal of Applied Physiology*, 111(5), 1505-1513. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00210.2011>

120. Binder, D. K., & Scharfman, H. E. (2004). Brain-derived neurotrophic factor. *Growth Factors*, 22, 123–131. <https://doi.org/10.1080/08977190410001723308>

121. Coelho, F. G. D. M., Gobbi, S., Andreatto, C. A. A., Corazza, D. I., Pedroso, R. V., & Santos-Galduróz, R. F. (2013). Physical exercise modulates peripheral levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF): a systematic review of experimental studies in the elderly. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, *56*, 10–15. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2012.06.003>
122. Wilson, C. J., Finch, C. E., & Cohen, H. J. (2002). Cytokines and cognition--the case for a head-to-toe inflammatory paradigm. *Journal of the American Geriatrics Society*, *50*(12), 2041-2056. <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2002.50619.x>
123. Barrientos, R. M., Kitt, M. M., Watkins, L. R., & Maier, S. F. (2015). Neuroinflammation in the normal aging hippocampus. *Neuroscience*, *309*, 84-99. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.03.007>
124. Ryan, S. M., & Nolan, Y. M. (2016). Neuroinflammation negatively affects adult hippocampal neurogenesis and cognition: can exercise compensate? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *61*, 121-31. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.12.004>
125. Campbell, S. J., Hughes, P. M., Iredale, J. P., Wilcockson, D. C., Waters, S., Docagne, F., Perry, V. H., & Anthony, D. C. (2003). CINC-1 is an acute-phase protein induced by focal brain injury causing leukocyte mobilization and liver injury. *The FASEB Journal*, *17*(9), 1168-1170. <https://doi.org/10.1096/fj.02-0757fje>
126. Barrientos, R. M., Thompson, V. M., Kitt, M. M., Amat, J., Hale, M. W., Frank, M. G., Crysdale, N. Y., Stamper, C. E., Hennessey, P. A., Watkins, L. R., Spencer, R. L., Lowry, C. A., & Maier, S. F. (2015). Greater glucocorticoid receptor activation in hippocampus of aged rats sensitizes microglia. *Neurobiology of Aging*, *36*(3), 1483-1495. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.12.003>
127. Krabbe, K. S., Pedersen, M., & Bruunsgaard, H. (2004). Inflammatory mediators in the elderly. *Experimental Gerontology*, *39*(5), 687-699. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2004.01.009>
128. Ertek, S., & Cicero, A. (2012). Impact of physical activity on inflammation: effects on cardiovascular disease risk and other inflammatory conditions. *Archives of Medical Science*, *8*(5), 794-804. <https://doi.org/10.5114/aoms.2012.31614>
129. Jae, S. Y., Heffernan, K. S., Lee, M. K., Fernhall, B., & Park, W. H. (2008). Relation of cardiorespiratory fitness to inflammatory markers, fibrinolytic factors, and lipoprotein(a) in patients with type 2 diabetes mellitus. *American Journal of Cardiology*, *102*(6), 700-703. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.05.012>
130. Elosua, R., Bartali, B., Ordovas, J. M., Corsi, A. M., Lauretani, F., Ferrucci, L. (2005). Association between physical activity, physical performance, and inflammatory biomarkers in an elderly population: the InCHIANTI study. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, *60*(6), 760-767. <https://doi.org/10.1093/gerona/60.6.760>
131. Chepenik, L. G., Cornew, L. A., & Farah, M. J. (2007). The influence of sad mood on cognition. *Emotion*, *7*(4), 802–811. <https://doi.org/10.1037/1528-3542.7.4.802>
132. Woon, F. L., Sood, S., & Hedges, D. W. (2010). Hippocampal volume deficits associated with exposure to psychological trauma and posttraumatic stress disorder in adults: a meta-analysis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *34*(7), 1181-1188. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.06.016>
133. Sandi, C. (2013). Stress and cognition. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Cognitive Science*, *4*, 245-261. <https://doi.org/10.1002/wcs.1222>
134. McEwen, B. S., & Gianaros, P. J. (2010). Central role of the brain in stress and adaptation: links to socioeconomic status, health, and disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1186*, 190-222. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05331.x>

135. Leuner, B., & Shors, T. J. (2013). Stress, anxiety, and dendritic spines: what are the connections? *Neuroscience*, 251, 108-19. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.04.021>
136. Potvin, O., Hudon, C., Dion, M., Grenier, S., & Prévaille, M. (2011). Anxiety disorders, depressive episodes and cognitive impairment no dementia in community-dwelling older men and women. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 26(10), 1080-1088. <https://doi.org/10.1002/gps.264>
137. Yochim, B. P., Mueller, A. E., & Segal, D. L. (2013). Late life anxiety is associated with decreased memory and executive functioning in community dwelling older adults. *Journal of Anxiety Disorders*, 27(6), 567-575. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2012.10.010>
138. Wilson, R. S., Begeny, C. T., Boyle, P. A., Schneider, J. A., & Bennett, D. A. (2011). Vulnerability to stress, anxiety, and development of dementia in old age. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 19(4), 327-34. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e31820119da>
139. Greenwood, B. N., Loughridge, A. B., Sadaoui, N., Christianson, J. P., & Fleshner, M. (2012). The protective effects of voluntary exercise against the behavioral consequences of uncontrollable stress persist despite an increase in anxiety following forced cessation of exercise. *Behavioural Brain Research*, 233(2), 314-321. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.05.017>
140. Wipfli, B. M., Rethorst, C. D., & Landers, D. M. (2008). The anxiolytic effects of exercise: a meta-analysis of randomized trials and dose-response analysis. *Journal of Sport and Exercise Psychology*, 30(4), 392-410. <https://doi.org/10.1123/jsep.30.4.392>
141. Choi, K. W., Chen, C. Y., Stein, M. B., Klimentidis, Y. C., Wang, M. J., Koenen, K. C., & Smoller, J. W. (2019). Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Assessment of bidirectional relationships between physical activity and depression among adults: a 2-sample mendelian randomization study. *JAMA Psychiatry*, 76(4), 399-408. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.4175>
142. Martins, R. A., Coelho, E., Silva, M. J., Pindus, D. M., Cumming, S. P., Teixeira, A. M., & Verissimo, M. T. (2011). Effects of strength and aerobic-based training on functional fitness, mood and the relationship between fatness and mood in older adults. *The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, 51(3), 489-496
143. Zhang, F. F., Peng, W., Sweeney, J. A., Jia, Z. Y., & Gong, Q. Y. (2018). Brain structure alterations in depression: Psychoradiological evidence. *CNS Neuroscience and Therapeutics*, 24(11), 994-1003. <https://doi.org/10.1111/cns.12835>
144. Gujral, S., Aizenstein, H., Reynolds, C. F., Butters, M. A., & Erickson, K. I. (2017). Exercise effects on depression: Possible neural mechanisms. *General Hospital Psychiatry*, 49, 2-10. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2017.04.012>
145. Brown, R. P., & Gerbarg, P. L. (2009). Yoga breathing, meditation, and longevity. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1172, 54-62. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04394.x>
146. Gothe, N. P., Khan, I., Hayes, J., Erlenbach, E., & Damoiseaux, J. S. (2019). Yoga Effects on Brain Health: A Systematic Review of the Current Literature. *Brain Plasticity*, 5(1), 105-122. <https://doi.org/10.3233/BPL-190084>
147. Bussing, A., Michalsen, A., Khalsa, S. B. S., Telles, S., & Sherman, K. J. (2012). Effects of yoga on mental and physical health: a short summary of reviews. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2012, 165410. <https://doi.org/10.1155/2012/165410>
148. Shohani, M., Badfar, G., Nasirkandy, M. P., Kaikhavani, S., Rahmati, S., Modmeli, Y., Soleymani, A., & Azami, M. (2018). The Effect of Yoga on Stress, Anxiety, and Depression in

Women. *International Journal of Preventive Medicine*, 9(21),
https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM_242_16

149. Gothe, N. P., & McAuley, E. (2015). Yoga and Cognition: A Meta-Analysis of Chronic and Acute Effects. *Psychosomatic Medicine*, 77(7), 784-797.
<https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000218>

150. Jacka, F. N., Cherbuin, N., Anstey, K. J., Sachdev, P., & Butterworth, P. (2015). Western diet is associated with a smaller hippocampus: a longitudinal investigation. *BMC Medicine*, 13(215), <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0461-x>

151. Gómez-Pinilla, F. (2008). Brain foods: The effects of nutrients on brain function. *Nature Reviews Neuroscience*, 9, 568-578. <https://doi.org/10.1038/nrn2421>

152. Spencer, S. J., Korosi, A., Layé, S., Shukitt-Hale, B., & Barrientos, R. M. (2017). Food for thought: how nutrition impacts cognition and emotion. *NPJ Science of Food*, 1(7), <https://doi.org/10.1038/s41538-017-0008-y>

153. Lourida, I., Soni, M., Thompson-Coon, J., Purandare, N., Lang, I. A., Ukoumunne, O. C., & Llewellyn, D. J. (2013). Mediterranean diet, cognitive function, and dementia: a systematic review. *Epidemiology*, 24(4), 479-89. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3182944410>

154. Wald, D. S., Kasturiratne, A., & Simmonds, M. Effect of folic acid, with or without other B vitamins, on cognitive decline: meta-analysis of randomized trials. *The American Journal of Medicine*, 123(6), 522-527.e2. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2010.01.017>

155. Boudreault, C., Bazinet, R. P., & Ma, D. W. (2009). Experimental models and mechanisms underlying the protective effects of n-3 polyunsaturated fatty acids in Alzheimer's disease. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 20(1), 1-10.
<https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2008.05.016>

156. Giudetti, A. M., Salzet, M., & Cassano, T. (2018). Oxidative Stress in Aging Brain: Nutritional and Pharmacological Interventions for Neurodegenerative Disorders. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018, <https://doi.org/10.1155/2018/3416028>

157. Christen, Y. (2004). Ginkgo biloba and neurodegenerative disorders. *Frontiers in Bioscience*, 9, 3091-3104. <https://doi.org/10.2741/1462>

158. Psaltopoulou, T., Sergentanis, T. N., Panagiotakos, D. B., Sergentanis, I. N., Kostis, R., & Scarmeas, N. (2013). Mediterranean diet, stroke, cognitive impairment, and depression: A meta-analysis. *Annals of Neurology*, 74(4), 580-591. <https://doi.org/10.1002/ana.23944>

159. Staubo, S. C., Aakre, J. A., Vemuri, P., Syrjanen, J. A., Mielke, M. M., Geda, Y. E., Kremers, W. K., Machulda, M. M., Knopman, D. S., Petersen, R. C., Jack, C. R. Jr, & Roberts, R. (2017). O. Mediterranean diet, micronutrients and macronutrients, and MRI measures of cortical thickness. *Alzheimer's and Dementia*, 13(2), 168-177. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.06.2359>

160. Rhee, S. H., Pothoulakis, C., & Mayer, E. A. (2009). Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 6(5), 306-314. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2009.35>

161. Baj, A., Moro, E., Bistoletti, M., Orlandi, V., Crema, F., & Giaroni, C. (2019). Glutamatergic Signaling Along The Microbiota-Gut-Brain Axis. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(6), 1482. <https://doi.org/10.3390/ijms20061482>

162. Borgo, F., Riva A., Benetti, A., Casiragh, M. C., Bertelli, S., Garbossa, S., Anselmetti, S., Scarone, S., Pontiroli, A. E., Morace, G., & Borghi, E. (2017). Microbiota in anorexia nervosa: the triangle between bacterial species, metabolites and psychological tests. *PLoS One*, 12(6), e0179739. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179739>

163. Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2017). Brain-gut-microbiota axis and mental health. *Psychosomatic Medicine*, 79(8), 920–926. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000519>
164. Bonaz, B., Bazin, T., & Pellissier, S. (2018). The vagus nerve at the interface of the microbiota-gut-brain axis. *Frontiers in Neuroscience*, 12(49), <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00049>
165. Mayer, E. A., Knight, R., Mazmanian, S. K., Cryan, J. F., & Tillisch, K. (2014). Gut microbes and the brain: paradigm shift in neuroscience. *Journal of Neuroscience*, 34(46), 15490–15496. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3299-14.2014>
166. Dash S., Clarke G., Berk M., Jacka F. N. The gut microbiome and diet in psychiatry: focus on depression // *Current Opinion in Psychiatry*. 2015. V. 28 №1. P. 1-6. <https://doi.org/10.1097/YCO.000000000000117>
167. Dickerson, F., Severance, E., & Yolken, R. (2017). The microbiome, immunity, and schizophrenia and bipolar disorder. *Brain, Behavior, and Immunity*, 62, 46-52. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.12.010>
168. Witte, A. V., Fobker, M., Gellner, R., Knecht, S., Flöel, A. (2009). Caloric restriction improves memory in elderly humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(4), 1255-1260. <https://doi.org/10.1073/pnas.0808587106>
169. Singh, R., Lakhanpal, D., Kumar, S., Sharma, S., Kataria, H., Kaur, M., & Kaur, G. (2012). Late-onset intermittent fasting dietary restriction as a potential intervention to retard age-associated brain function impairments in male rats. *Age (Dordrecht, Netherlands)*, 34(4), 917-933. <https://doi.org/10.1007/s11357-011-9289-2>
170. Zhang, C., Li, S., Yang, L., Huang, P., Li, W., Wang, S., Zhao, G., Zhang, M., Pang, X., Yan, Z., Liu, Y., & Zhao, L. (2013). Structural modulation of gut microbiota in life-long calorie-restricted mice. *Nature Communications*, 4(2163), <https://doi.org/10.1038/ncomms3163>
171. Kerti, L., Witte, A. V., Winkler, A., Grittner, U., Rujescu, D., & Flöel, A. (2013). Higher glucose levels associated with lower memory and reduced hippocampal microstructure. *Neurology*, 81(20), 1746-1752. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000435561.00234.ee>
172. Speakman, J. R., & Mitchell, S. E. (2011). Caloric restriction. *Molecular Aspects of Medicine*, 32(3), 159-221. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2011.07.001>
173. Fusco, S., & Pani, G. (2013). Brain response to calorie restriction. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 70(17), 3157-3170. <https://doi.org/10.1007/s00018-012-1223-y>
174. Prehn, K., Jumpertz von Schwartzberg, R., Mai, K., Zeitz, U., Witte, A. V., Hampel, D., Szela, A. M., Fabian, S., Grittner, U., Spranger, J., & Flöel, A. (2017). Caloric Restriction in Older Adults-Differential Effects of Weight Loss and Reduced Weight on Brain Structure and Function. *Cerebral Cortex*, 27(3), 765-1778. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhw008>
175. Johnson, J. B., Summer, W., Cutler, R. G., Martin, B., Hyun, D. H., Dixit, V. D., Pearson, M., Nassar, M., Telljohann, R., Maudsley, S., Carlson, O., John, S., Laub, D. R., & Mattson, M. P. (2007). Alternate day calorie restriction improves clinical findings and reduces markers of oxidative stress and inflammation in overweight adults with moderate asthma. *Free Radical Biology and Medicine*, 42(5), 665-674. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2006.12.005>
176. Arumugam, T. V., Phillips, T. M., Cheng, A., Morrell, C. H., Mattson, M. P., Wan, R. (2010). Age and energy intake interact to modify cell stress pathways and stroke outcome. *Annals of Neurology*, 67(1), 41–52. <https://doi.org/10.1002/ana.21798>
177. Martin, B., Mattson, M. P., & Maudsley, S. (2006). Caloric restriction and intermittent fasting: two potential diets for successful brain aging. *Ageing Research Reviews*, 5(3), 332-353. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2006.04.002>
178. Espeland, M. A., Luchsinger, J. A., Neiberg, R. H., Carmichael, O., Laurienti, P. J., Pi-Sunyer, X., Wing, R. R., Cook, D., Horton, E., Casanova, R., Erickson, K., & Nick Bryan, R.

Action for Health in Diabetes Brain Magnetic Resonance Imaging Research Group Long Term (2018). Effect of Intensive Lifestyle Intervention on Cerebral Blood Flow. *Journal of the American Geriatrics Society*, 66(1), 120-126. <https://doi.org/10.1111/jgs.15159>

179. Liu, Y., Wang, R., Zhao, Z., Dong, W., Zhang, X., Chen, X., & Ma, L. (2017). Short-term caloric restriction exerts neuroprotective effects following mild traumatic brain injury by promoting autophagy and inhibiting astrocyte activation. *Behavioural Brain Research*, 331, 135-142. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.04.024>

180. Steffener, J., Habeck, C., O'Shea, D., Razlighi, Q., Bherer, L., & Stern, Y. (2016). Differences between chronological and brain age are related to education and self-reported physical activity. *Neurobiology of Aging*, 40, 138-144. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.01.014>

181. Alexander, G. E., Furey, M. L., Grady, C. L., Pietrini, P., Brady, D. R., Mentis, M. J., Schapiro, M. B. (1997). Association of premorbid intellectual function with cerebral metabolism in Alzheimer's disease: Implications for the cognitive reserve hypothesis. *American Journal of Psychiatry*, 154(2), 165-172. <https://doi.org/10.1176/ajp.154.2.165>

182. Rebok, G. W., Ball, K., Guey, L. T., Jones, R. N., Kim, H. Y., King, J. W., Marsiske, M., Morris, J. N., Tennstedt, S. L., Unverzagt, F. W., Willis, S. L., & ACTIVE Study Group (2014). Ten-year effects of the advanced cognitive training for independent and vital elderly cognitive training trial on cognition and everyday functioning in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 62(1), 16-24. <https://doi.org/10.1111/jgs.12607>

183. De Lange, A. G., Kaufmann, T., Quintana, D. S., Winterton, A., Andreassen, O. A., Westlye, L. T., & Ebmeier, K. P. (2021). Prominent health problems, socioeconomic deprivation, and higher brain age in lonely and isolated individuals: A population-based study. *Behavioural Brain Research*, 24(414), 113510. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2021.11351>

184. Kwak, S., Kim, H., Chey, J., & You, Y. (2018). Feeling How Old I Am: Subjective Age Is Associated With Estimated Brain Age. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10(168), <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00168>

185. Yasuno, F., Kazui, H., Yamamoto, A., Morita, N., Kajimoto, K., Ihara, M., Taguchi, A., Matsuoka, K., Kosaka, J., Tanaka, T., Kudo, T., Takeda, M., Nagatsuka, K., Iida, H., & Kishimoto, T. (2015). Resting-state synchrony between the retrosplenial cortex and anterior medial cortical structures relates to memory complaints in subjective cognitive impairment. *Neurobiology of Aging*, 36(6), 2145-2152. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.03.006>

186. Löwe, L. C., Gaser, C., & Franke, K. (2016). Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. The Effect of the APOE Genotype on Individual BrainAGE in Normal Aging, Mild Cognitive Impairment, and Alzheimer's Disease. *PLoS One*, 11(7), e0157514. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157514>

Работа поступила
в редакцию 15.06.2022 г.

Принята к публикации
21.06.2022 г.

Ссылка для цитирования:

Третьякова В. Д. Возрастные изменения в мозге и факторы влияющие на них // Бюллетень науки и практики. 2022. Т. 8. №7. С. 151-191. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/80/20>

Cite as (APA):

Tretyakova, V. (2022). Age-related Changes in the Brain and Factors Affecting Them. *Bulletin of Science and Practice*, 8(7), 151-191. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/80/20>