

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

DOI: 10.37586/2686-8636-3-2020-243-24

УДК: 616-08-035

Маневич Т.М., Мхитарян Э.А.

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва, Россия

Резюме

Нарушения когнитивных функций являются одним из наиболее частых расстройств у людей пожилого и старческого возраста. В данной статье обсуждаются современные методы немедикаментозной терапии когнитивных расстройств на додементной стадии и стадии лёгкой деменции. Особое внимание уделено методам когнитивной реабилитации пациентов с нейродегенеративными и постинсультными нарушениями. Обсуждаются различные влияния нейропластичности головного мозга и церебрального когнитивного резерва. Анализируется взаимосвязь эффективности сочетанного применения физических упражнений и когнитивного тренинга, а также влияние особенностей кровоснабжения гиппокампа на когнитивный резерв.

Ключевые слова: немедикаментозное лечение; когнитивная реабилитация; нейропластичность; когнитивный резерв; компьютерный тренинг; физическая активность

Для цитирования: Маневич Т.М., Мхитарян Э.А.. НЕМЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020; 3: 243–249.

DOI: 10.37586/2686-8636-3-2020-243-24

NON-PHARMACOLOGICAL THERAPIES OF COGNITIVE IMPAIRMENT

Manevich T.M., Mkhitaryan E.A.

Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Moscow, Russia

Abstract

Cognitive disturbances are very frequent problems of the aged people. The review is dedicated to the modern methods of nonpharmacologic treatment of the predementia stage and mild dementia. There are data of reviews and meta-analysis of cognitive rehabilitation of the neurodegenerative and post-stroke cognitive disturbances. The mechanisms of brain neuroplasticity and the phenomenon of cognitive cerebral reserve are discussed. The relationship between effectiveness of the aerobic exercises and cognitive training is analysed and the influence of the hippocamp blood supply on the cognitive reserve is also discussed.

Keywords: nonpharmacological treatment; cognitive rehabilitation; cognitive reserve; computer training; physical activity

For citation: Manevich T.M., Mkhitaryan E.A. NON-PHARMACOLOGICAL THERAPIES OF COGNITIVE IMPAIRMENT. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020; 3: 243–249.

DOI: 10.37586/2686-8636-3-2020-243-24

Нарушения когнитивных функций являются одним из наиболее частых расстройств у людей пожилого и старческого возраста. Учитывая старение населения во всём мире, с каждым годом растёт и количество пациентов с когнитивными нарушениями. По степени выраженности когнитивных расстройств выделяют недементные нарушения и деменцию. Наиболее тяжёлая форма когнитивных расстройств — деменция. При деменции люди теряют трудоспособность, социальную и бытовую самостоятельность, вследствие чего начинают нуждаться в посторонней помощи. В связи с этим важное значение имеет своевременное выявление когнитивных нарушений на ранних недементных стадиях. При надлежащей поддержке многие пациенты могут сохранять самообслуживание, принимать участие в жизни семьи, иметь достойное качество жизни. Для снижения количества пациентов с деменцией необходимо выявление когнитивных расстройств на ранней недементной стадии и своевременная их коррекция [4]. По данным различных исследований, на специализированном неврологическом приеме недементные когнитивные расстройства встречаются более чем в 70% случаев [2, 3]. При лечении недементных нарушений в первую очередь применяют немедикаментозные методы, среди которых особое место занимает нейропсихологическая реабилитация. Учитывая нарастание с возрастом когнитивных расстройств, все более значимой становится нейропсихологическая реабилитация в пожилом возрасте.

Считается, что эффективность когнитивной реабилитации пациента напрямую зависит от когнитивного резерва, который включает структурно-функциональные особенности головного мозга, уровень образования и активность интеллектуальной деятельности [4]. Было показано, что когнитивный тренинг в виде развивающих игр эффективен не только в детском возрасте, но и в пожилом может влиять на процессы нейропластичности [5].

В одном из исследований когнитивно здоровых пожилых старше 65 лет, проведенном в Великобритании, было показано, что сохранению когнитивных функций и увеличению когнитивного резерва способствует изменение образа жизни, включающее правильное питание, умственную, физическую и социальную активность, снижение употребления алкоголя и отказ от курения [6].

Недавно было проведено интересное исследование, которое изучало влияние кровоснабжения гиппокампа на когнитивный резерв. Используя ангиографию с высоким разрешением (7Т), исследователи определяли паттерны васкуляризации гиппокампа у пожилых людей и сопоставляли с их когнитивным статусом. Как оказалось, гиппокамп имеет два разных вида кровоснабжения:

- смешанный — из задней мозговой артерии и передней хориоидальной артерии,

- односторонний — только из задней мозговой артерией.

По мнению авторов, паттерн васкуляризации гиппокампа может быть важным показателем сосудистого резерва. Было показано, что у людей со смешанным типом кровоснабжения гиппокампа были более высокие когнитивные показатели. Также у пациентов со смешанным типом васкуляризации отмечен больший объем серого вещества в передней части гиппокампа по сравнению с односторонним типом. Таким образом, смешанный тип кровоснабжения гиппокампа может обеспечивать дополнительный сосудистый резерв, который защищает от когнитивных нарушений [7].

При проведении когнитивной реабилитации применяют методики, направленные на восстановление когнитивных функций, включающих внимание, речевые навыки, оперативную память, пространственные функции, целенаправленную двигательную активность, управляющие функции [8]. Когнитивная реабилитация с воздействием на отдельные когнитивные функции применяется в основном при постинсультных расстройствах в более молодом возрасте, при условии нормального функционирования остальных областей головного мозга, которые смогут взять на себя функции погибших клеток [9].

Несмотря на процесс гибели нейронов и дегенерацию синапсов, возникающих в пожилом и старческом возрасте, концепция нейропластичности позволяет предположить возможность восстановления когнитивных функций. Имеющиеся данные свидетельствуют, что высокая экспрессия мозгового нейротрофического фактора, обладающего нейропротективными свойствами, у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями позволяет дольше сохранять когнитивные функции. При этом отсутствует прямая зависимость между выраженностью атрофического процесса по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга и когнитивным дефицитом [10].

Важная роль уделяется также коррекции эмоциональных (тревожных и депрессивных) расстройств, так как показана прямая взаимосвязь между выраженностью аффективных и когнитивных нарушений. В некоторых случаях в качестве нелекарственной коррекции когнитивных и эмоциональных расстройств применяется терапия домашними животными [11].

При нейродегенеративных заболеваниях происходит постепенная гибель нервных клеток. Считается, что когнитивный резерв и механизмы нейропластичности, даже при уже имеющихся нейродегенеративных заболеваниях, позволяют определенное время компенсировать функцию погибших нейронов за счет других сохранных структур головного мозга [12].

Анализ влияния когнитивного тренинга на способности управления финансами, пользования

телефоном, вождения автомобилем и приема лекарств было проведен в США в мультицентровом рандомизированном контролируемом клиническом исследовании ACTIVE. В данном исследовании приняли участие 3000 пожилых людей, средний возраст которых составил 74 года. В течение 5 лет оценивались когнитивные функции, качество жизни и инструментальная активность в повседневной жизни [13]. Когнитивный тренинг, включающий задания на память, внимание и управляющие функции, состоял из 10 сеансов продолжительностью 60–75 минут, проводимых через каждые 5–6 недель. Проведенный через два года анализ результатов подгруппы пациентов с умеренными когнитивными расстройствами выявил положительное влияние когнитивных тренингов на внимание и управляющие функции в отсутствие воздействия на память [13]. Данное обстоятельство указывает на необходимость разработки специфических когнитивных тренингов, направленных на улучшение именно оперативной памяти.

Было показано, что при проведении когнитивного стимуляционного компьютеризированного тренинга у пациентов с БА нарастают показатели краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE) и качества жизни. В Австралийском исследовании показали положительное влияние 30-минутных ежедневных занятий в течение месяца компьютеризированным когнитивным тренингом на внимание, скорость когнитивных функций, зрительную память и управляющие функции у пожилых пациентов с умеренными когнитивными расстройствами [14]. Также статистически значимое улучшение когнитивных функций у пациентов с начальной стадией БА было показано в рандомизированном контролируемом исследовании компьютеризированного когнитивного тренинга, применяемого три раза в неделю в течение 12 недель [15]. Однако в Кохрейновском обзоре данных за 2012 г. было показано, что когнитивная стимуляция оказывает лишь небольшое положительное влияние на когнитивные функции у пациентов с БА [12], что требует дальнейших исследований.

Проведенное в Италии рандомизированное проспективное интервенционное контролируемое исследование пожилых пациентов с БА на стадии умеренных когнитивных расстройств показало, что проведение когнитивного тренинга на протяжении двух месяцев приводит к достоверному улучшению когнитивных функций и повседневной активности. Занятия продолжительностью 90 минут проводились 1 раз в неделю в группах по 10 человек с последующими домашними заданиями (всего 10 сеансов). При этом улучшение памяти и повседневной активности было отмечено также у пожилых участников контрольной группы без когнитивных нарушений [16, 17].

Много исследований посвящено влиянию количества и качества умственной активности на риск развития умеренных когнитивных расстройств. В одной из таких работ анализировалось влияние пяти видов умственной активности (чтение книг, использование компьютера, социальная активность, игры, рукоделие) на 2000 человек без когнитивных жалоб в возрасте 70 лет и выше в течение 5 лет наблюдения. Было показано, что в целом удалось снизить риск развития когнитивных расстройств на 20%. При активном занятии тремя видами активностей риск развития снижался на 45%, а четырьмя — даже на 56% [18].

По мнению некоторых исследователей, лучшие результаты достигаются при сочетании применения когнитивного тренинга и физической активности [19]. Корейскими и японскими учёными в рандомизированном контролируемом 6-месячном исследовании пациентов с БА было показано, что сочетание применения когнитивного тренинга и физической активности в течение полугодя улучшает показатели Когнитивной подшкалы оценки БА (ADAS-cog), краткой шкалы оценки психического статуса и теста рисования часов [19]. На выраженность когнитивных и эмоциональных нарушений у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями также влияют 12-недельные занятия йогой [20]. Было показано положительное влияние на прогрессирование деменции при БА и сосудистом поражении головного мозга регулярных сердечно-сосудистых тренировок, которые включали плавание, занятия на тренажерах, скандинавскую ходьбу и даже обычные регулярные прогулки на свежем воздухе [21].

Данные мета-анализа исследования концентрации нейротрофического фактора у пациентов с лёгкой деменцией, занимающихся аэробными физическими упражнениями, показывают увеличение его концентрации в крови одновременно с улучшением показателей когнитивных тестов [21]. В финском рандомизированном контролируемом исследовании пациентов с БА было показано, что часовые физические упражнения частотой 2 раза в неделю не оказывают значительного положительного влияния на когнитивные функции, что вероятнее всего связано с недостаточной частотой занятий [22]. Однако другое шестимесячное рандомизированное контролируемое исследование 86 женщин в возрасте 70–80 лет с умеренными когнитивными расстройствами, занимающихся аэробными физическими упражнениями дважды в неделю, выявило достоверное увеличение объема гиппокампа по данным МРТ головного мозга (мощность томографа составляла 3 Тесла) [23].

Проспективное исследование когнитивных функций в течение 5 лет с включением 1249 пожилых женщин с додементными когнитивными расстройствами (средний возраст $82,2 \pm 2,8$ лет) показало, что даже дозированные физические нагрузки

(например, обычная ходьба) снижают вероятность их перехода в деменцию [24].

По данным последних исследований и рекомендаций Всемирной организации здравоохранения пожилые люди в возрасте 65 лет и старше должны уделять аэробной физической активности средней интенсивности не менее 150 минут в неделю, или выполнять аэробные упражнения высокой интенсивности как минимум в течение 75 минут в неделю, или использовать эквивалентную комбинацию физических нагрузок средней и высокой интенсивности. При этом аэробные упражнения необходимо выполнять подходами продолжительностью не менее 10 минут. Для получения дополнительных преимуществ для здоровья пожилые люди должны увеличивать продолжительность аэробных нагрузок средней интенсивности до 300 минут в неделю или аэробных нагрузок высокой интенсивности до 150 минут в неделю [25].

Проведенное в Тайланде рандомизированное контролируемое исследование применения гимнастики Тай Чи (медленные плавные упражнения на растяжение мышц и улучшение подвижности суставов конечностей и позвоночника в сочетании с дыхательной гимнастикой и медитацией) у 60 пожилых пациентов с умеренными когнитивными расстройствами амнестического генеза выявило достоверное улучшение показателей когнитивных тестов, также было отмечено значимое снижение риска падений [26].

Недавно был проведен мета-анализ 41 исследования (количество участников = 3551) влияния медитации и упражнения «Mind-Body» на когнитивные функции у пожилых. Было показано, что в целом медитация и упражнения «Mind-Body» улучшают когнитивные способности у пожилых людей (SMD=0,34, 95% CI: 0,19–0,48), но эффект, усиливающий когнитивные способности, зависит от типа упражнений (лучшие показатели были достигнуты при медитации и цигун). Кроме того, когнитивные показатели улучшаются только тогда, когда продолжительность занятий превышает 12 недель, с частотой 3–7 раз в неделю или сеанс составляет 45–60 мин. Данное исследование предполагает, что медитация и упражнения «Mind-Body» эффективны для улучшения когнитивных способностей пожилых людей в возрасте 60 лет и старше [27].

На прогрессирование когнитивной дисфункции оказывает также большое влияние социальная изоляция пожилых пациентов. В Японии было проведено 53-месячное когортное исследование влияния социальной хрупкости на риск развития болезни Альцгеймера [28]. Под социальной хрупкостью подразумевались пациенты, которые нечасто выходили из дома, редко навещали друзей, чувствовали себя бесполезным для знакомых, жили в одиночестве и не имели возможности ежедневного общения. Исследовав 3720 пожилых людей (средний

возраст 71,7 лет) было показано, что у социально хрупких пациентов БА развивалась в 2,5 раза чаще, чем у социально активных пожилых.

Среди немедикаментозных методов когнитивной реабилитации применяется также транскраниальная магнитная стимуляция. Метаанализ 7 исследований эффективности повторной транскраниальной магнитной стимуляции у пациентов, страдающих легкой и умеренной БА, показал, что высокочастотная магнитная стимуляция (>1.0Hz) достоверно эффективнее низкочастотной (<1.0Hz), а также стимуляция правой дорсолатеральной префронтальной коры и билатеральная стимуляция дорсолатеральной префронтальной коры достоверно ($p < 0.05$) улучшает когнитивные функции [29]. Но для окончательных выводов и рекомендаций относительно эффективности данного метода при БА необходимо проведение дальнейших дополнительных исследований.

Учитывая нарастающую компьютерную грамотность пожилого населения, все более актуальной становится разработка онлайн-тренингов когнитивных функций.

Современные когнитивные тренинги — компьютерные игры для пациентов, позволяющие в игровой форме тренировать внимание, двигательные навыки, память и управляющие функции. Исследование результатов подобных компьютерных тренингов может помочь в ранней диагностике когнитивных расстройств у пожилых людей.

Мета-анализ 17 контролируемых исследований когнитивных компьютерных тренингов [30], проведенный американскими психиатрами, показал их достоверную эффективность в отношении как общих когнитивных способностей, так и отдельных когнитивных функций (внимание, память), а также эмоционального статуса. Компьютерные тренинги продемонстрировали наибольший положительный эффект у больных с умеренными когнитивными расстройствами. Достоверность эффективности компьютерных тренингов у больных с деменцией была ниже и проявлялась в улучшении общего когнитивного функционирования и зрительно-пространственных функций. Причем в трёх исследованиях оценивалась эффективность тренингов виртуальной реальности с помощью приставки Wii Nintendo [30].

Анализ когнитивных способностей больных, страдающих БА и болезнью Паркинсона, показал, что применение когнитивной стимуляции на стадии недементных когнитивных расстройств, а также на ранних стадиях болезни Паркинсона способствует улучшению общего когнитивного статуса, социального функционирования, качества жизни и повышает самооценку пациентов. Положительная динамика когнитивного статуса через 20–25 занятий когнитивным тренингом коррелировала с улучшением метаболизма в лобной и теменных долях головного мозга, а также

с повышением экспрессии гена переносчика дофамин DAT1 9/10 повторов [31].

Мета-анализ пяти рандомизированных контролируемых исследований эффективности когнитивных тренингов у пациентов с болезнью Паркинсона продемонстрировал статистически значимое улучшение в отношении оперативной памяти, скорости реакций и управляющих функций [32].

В проведенном в Швеции слепом рандомизированном исследовании 123 пожилых пациентов с последствиями перенесенного инсульта (давность инсульта составляла от 10 месяцев до 5 лет) была показана эффективность мультимодального подхода к реабилитации когнитивных и двигательных функций у пациентов с умеренными когнитивными расстройствами [33]. Проводилось сравнительное исследование эффективности занятий музыкой и ритмикой, верховой ездой по сравнению с контрольной группой. В группы пациентов собирали по 41 человек. В течение 12 недель пациенты посещали занятия дважды в неделю. Было выявлено улучшение когнитивных функций, которое сохранялось и через 3, и через 6 месяцев после проведенной мультимодальной терапии. Также у пациентов было отмечено статистически значимое улучшение показателей силы мышц, походки и равновесия. Данное исследование демонстрирует взаимосвязь двигательной и когнитивной реабилитации и возможности сохранения полученного результата даже через полгода после её окончания.

Исследование образа жизни и когнитивного резерва более 2000 когнитивно здоровых пожилых людей старше 65 лет показало, что здоровый образ жизни, включающий определенную диету, занятия фитнесом, умеренное употребление алкоголя и отказ от курения в сочетании с социальной и интеллектуальной активностью способствуют сохранению когнитивных функций в пожилом возрасте [34].

К нелекарственным методам терапии когнитивных расстройств также относится психотерапия, которая включает поведенческую терапию, ориентацию в реальности, поддерживающую терапию, терапию воспоминаниями, альтернативные виды психотерапии — музыкотерапию, арт-терапию, а также дополнительные виды психотерапии, такие как ароматерапия, светотерапия, мультисенсорный подход, когнитивно-поведенческая и межличностная психотерапии [35]. Данные методы направлены на улучшение бытовой и социальной адаптации пожилых людей, коррекцию эмоциональных и поведенческих расстройств.

Все описанные исследования указывают на необходимость разработки современных компьютерных программ, направленных на раннее выявление когнитивного дефицита и создания индивидуальных заданий в зависимости от выявленных нарушений.

Когнитивная реабилитация в пожилом возрасте должна быть комплексной. Необходимо сочетание когнитивных тренингов, направленных на улучшение когнитивных функций (внимание, память, речь, праксис, гнозис, управляющие функции), с двигательной реабилитацией и одновременной коррекцией психо-эмоционального статуса. Также необходима борьба с социальной изоляцией пожилых людей, которая негативно сказывается на качестве их жизни.

Чем раньше диагностировано наличие когнитивных нарушений и начато комплексное нейро-реабилитационное лечение, тем больше вероятности, что удастся замедлить нейродегенеративный процесс и улучшить когнитивные функции, способствуя активному долголетию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б., Коберская Н.Н., Мхитарян Э.А. Деменции. Руководство для врачей. 3-е изд. М.: Медпресс-информ; 2011. https://www.03book.ru/upload/iblock/987/415_Demencija_Jahno.pdf
2. Захаров В.В. Распространенность и лечение когнитивных нарушений в неврологической клинике (Результаты Всероссийского исследования «ПРОМЕТЕЙ») / *Consilium medicum*, 2008; №10(2); стр. 25–29.
3. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. *Неврологический журнал*. 2006; 11(1): 4–12.
4. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2002; (8): 448–460. DOI: 10.1017/S1355617702813248.
5. Ball K., Berch D.B., Helmers K.F. et al. Effects of Cognitive Training Interventions With Older Adults. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002; (288): 2271–2281. DOI: 10.1001/jama.288.18.2271.
6. Clare L., Wu Y-T, Teale J.C. et al. Potentially modifiable lifestyle factors, cognitive reserve, and cognitive function in later life: A cross-sectional study. *PLoS Med*. 2017; 14(3): 1549–1676. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002259>
7. Perosa V.R.J. et al. Hippocampal vascular reserve associated with cognitive performance and hippocampal volume. *Brain*. 2020; 143 (3): 622–634. DOI: 10.1093/brain/awz383.
8. Waldron-Perrine B., Axelrod B.N. Determining an appropriate cutting score for indication of impairment on the Montreal Cognitive Assessment. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2012; 27(11): 1189–94. DOI: 10.1002/gps.3768.
9. Coen R.F., Cahill R., Lawlor B.A. Things to watch out for when using the Montreal cognitive assessment (MoCA). *Int J Geriatr Psychiatry*. 2014; 26(1): 107–8. DOI: 10.1002/gps.2471.
10. Beeri M.S., Sonnen J. Brain BDNF expression as a biomarker for cognitive reserve against Alzheimer

- disease progression /Neurology. 2016, 86(8): 702–703. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002389.
11. Vevoda J., Vevoda S., Souskova A. Influence of canistherapy against anxiety and depression of alder adults. 2nd International Multidisciplinary Scientific Conference on Social Sciences and Arts SGEM2015 Conference Proceedings, ISBN 978-619-7105-44-5 / ISSN 2367-5659 , Aug 26–Sept 04; Book 1, (1): 101–108. DOI: 10.5593/SGEMSOCIAL2015/B11/S1.014.
 12. Woods B., Aguirre E., Spector A.E., Orrell M. Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; (2): CD005562. DOI: 10.1002/14651858.CD005562.pub2.
 13. Unverzagt F.W., Smith D.M., Rebok G.W. et al. The Indiana Alzheimer Disease Center's Symposium on Mild Cognitive Impairment. *Cognitive Training in Older Adults: Lessons from the ACTIVE Study. Current Alzheimer Research.* 2009; (6): 375–383. DOI: 10.2174/156720509788929345.
 14. Finn M., McDonald S. Computerized cognitive training for older persons with mild cognitive impairment: A pilot study using a randomised controlled trial design. *Brain Impairment.* 2011; 12(3): 187–199. DOI: 10.1375/brim.12.3.187.
 15. Cavallo M., Hunter E.M., van der Hiele K., Angilletta C. Computerized Structured Cognitive Training in Patients Affected by Early-Stage Alzheimer's Disease is Feasible and Effective: A Randomized Controlled Study. *Arch Clin Neuropsychol.* 2016; 1–9. DOI: 10.1093/arclin/acw072.
 16. Giuli C., Fattoretti P., Gagliardi C. et al. My Mind Project: the effects of cognitive training for elderly—the study protocol of a prospective randomized intervention study/*Aging Clin Exp Res.*, 2017; (29): 353–360. DOI: 10.1007/s40520-016-0570-1.
 17. Giuli C., Papa R., Lattanzio F., Postacchini D. The Effects of Cognitive Training for Elderly: Results from My Mind Project. *Rejuvenation res.* 2016; V.19(6): 485–494. DOI: 10.1089/rej.2015.1794.
 18. Krell-Roesch J. Quantity and quality of mental activities and the risk of incident mild cognitive impairment/*Neurology.*, 2019; 93 (6): p.548–558. DOI: 10.1212/WNL.0000000000007897.
 19. Min-Ji Kim, Chang-Wan Han, Kyoung-Youn Min et al. Physical Exercise with Multicomponent Cognitive Intervention for Older Adults with Alzheimer's Disease: A 6-Month Randomized Controlled Trial. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra.* 2016 May–Aug; 6(2): 222–232. DOI: 10.1159/000446508.
 20. Eyre H.A., Acevedo B., Yang H. et al. Changes in Neural Connectivity and Memory Following a Yoga Intervention for Older Adults: A Pilot Study. *J Alzheimers Dis.* 2016; 52(2): 673–84. DOI: 10.3233/JAD-150653.
 21. Dinoff A., Herrmann N., Swardfager W. et al. The Effect of Exercise Training on Resting Concentrations of Peripheral Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF): A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016; 11(9). DOI: 10.1371/journal.pone.0163037.
 22. Öhman H., Savikko N., Strandberg T.E., Kautiainen et al. Effects of Exercise on Cognition: The Finnish Alzheimer Disease Exercise Trial: A Randomized, Controlled Trial. *J Am Geriatr Soc.* 2016; 64(4): 731–8. DOI: 10.1111/jgs.14059.
 23. Brinke L.F., Bolandzadeh N., Nagamatsu L.S. et al. Aerobic exercise increases hippocampal volume in older women with probable mild cognitive impairment: a 6-month randomised controlled trial. *Br J Sports Med.* 2015; 49(4): 248–254. DOI: 10.1136/bjsports-2013-093184.
 24. Wang S., Luo X., Barnes D., Sano M., Yaffe K. Physical activity and risk of cognitive impairment among oldest-old women. *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2014; 22(11): 1149–57. DOI: 10.1016/j.jagp.2013.03.002.
 25. https://www.who.int/mental_health/neurology/dementia/guidelines_risk_reduction/en/
 26. Sungkarat S., Boripuntakul S., Chattipakorn N. et al. Effects of Tai Chi on Cognition and Fall Risk in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: A Randomized Controlled Trial. *J Am Geriatr Soc.* 2017; 65(4): 721–727. DOI: 10.1111/jgs.14594.
 27. Chan, J., Deng, K., Wu, J., & Yan, J. Effects of Meditation and Mind–Body Exercises on Older Adults' Cognitive Performance: A Meta-analysis. *The Gerontologist.* 2019; 59(6), e782–e790. DOI: 10.1093/geront/gnz022.
 28. Tsutsumimoto K., Doi T., Nakakubo S. Impact of Social Frailty on Alzheimer's Disease Onset/*Journal of Alzheimer's Disease.* 2019; 70(2): 587–595. DOI: 10.3233/JAD-181178.
 29. Liao X., Li G., Wang A., Liu T. et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation as an Alternative Therapy for Cognitive Impairment in Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis. *J. Alzheimers Dis.* 2015; 48(2): 463–472. DOI: 10.3233/JAD-150346.
 30. Hill N., Mowszowski L., Naismith S. et al. Computerized Cognitive Training in Older Adults With Mild Cognitive Impairment or Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The American Journal of Psychiatry.* 2017; 174(4): 329–340. DOI: 10.1176/appi.ajp.2016.16030360.
 31. Vemuri P., Fields J., Peter J., Klöppel S. Cognitive interventions in Alzheimer's and Parkinson's diseases: emerging mechanisms and role of imaging. *Current Opinion in Neurology.* 2016; 29(4): 405–411. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000346.
 32. Leung I.H.K., Walton C.C., Hallock H., Lewis S.J.G., Valenzuela M., Lampit A. Cognitive training in Parkinson disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2015; (85): 1843–1851. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002145.
 33. Bunketorp-Käll L., Lundgren-Nilsson Å., Samuelsson H. et al. Long-Term Improvements After Multimodal Rehabilitation in Late Phase After Stroke A Randomized Controlled Trial. *Stroke.* 2017; (48). DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.016433.

34. Clare L., Wu Y-T., Teale J.C. et al. Potentially modifiable lifestyle factors, cognitive reserve, and cognitive function in later life: A cross-sectional study. PLoS Med 2017; 14(3): e1002259. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002259.

35. Douglas S., James I., Ballard C. Non-pharmacological interventions in dementia. Advances in Psychiatric Treatment. 2004; (10): 171–179. DOI: 10.1192/apt.10.3.171.