

# МЕХАНИЗМЫ НЕЙРОКОГНИТИВНОЙ АДАПТАЦИИ ПРИ СТАРЕНИИ

DOI: 10.37586/2949-4745-2-2023-94-101

УДК: 612.821.2

**Чердак М.А.**

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

## Резюме

Старение человека связано с повышенным риском формирования гериатрических синдромов, и когнитивные расстройства являются среди них одними из наиболее распространенных. Когнитивные нарушения, достигающие степени деменции, — одна из основных причин формирования зависимости у лиц пожилого и старческого возраста. Тем не менее показано, что структурные изменения головного мозга, возникающие при нормальном старении или ассоциированные с присоединением различных заболеваний, не всегда сопровождаются развитием клинической картины когнитивного дефицита, также нередко диссоциация выраженности морфологических и функциональных изменений головного мозга. В обзоре приведены актуальные данные об адаптивных механизмах, обеспечивающих сохранение когнитивной функции при старении. Помимо концепции мозгового и когнитивного резервов, обсуждаются отличные от них механизмы нейрокогнитивного поддержания и компенсации как в норме, так и при развитии болезни Альцгеймера. Обсуждается возможность их прижизненной оценки и практическая значимость.

**Ключевые слова:** старение; головной мозг; когнитивный резерв; мозговой резерв; компенсация; поддержание; когнитивные нарушения; деменция; болезнь Альцгеймера.

**Для цитирования:** Чердак М.А. Механизмы нейрокогнитивной адаптации при старении. *Проблемы геронауки*. 2023; 2: 94–101. DOI: 10.37586/2949-4745-2-2023-94-101

## MECHANISMS OF NEUROCOGNITIVE ADAPTATION DURING AGING PROCESS

**Maria A. Cherdak**

Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

## Abstract

Human aging is associated with an increased risk of various geriatric syndromes, cognitive impairment being among the most frequent. The most prominent form

of the cognitive impairment — dementia — has become one of the major course of dependency in older and oldest old patients. Nevertheless, it has been shown that despite the fact that various parts of the brain change structurally over time due to natural aging or diseases, it does not necessarily manifest into clinical symptoms for some older people. Therefore, there is a dissociation of the severity of morphological and functional brain changes. The review presents current data on adaptive mechanisms that ensure the preservation of neurocognitive activity during aging process. In addition to the concept of brain and cognitive reserves, different mechanisms of neurocognitive maintenance and compensation are discussed, both in the norm and in the development of Alzheimer's disease. The possibility of their clinical and instrumental assessment and practical significance are discussed.

**Keywords:** aging; brain; cognitive reserve; brain reserve; compensation; maintenance; cognitive impairment; dementia; Alzheimer's disease.

**For citation:** Maria A. Cherdak. Mechanisms of Neurocognitive Adaptation during Aging Process. *Problems of Geroscience*. 2023; 2: 94–101. DOI: 10.37586/2949-4745-2-2023-94-101

## ВВЕДЕНИЕ

Старение головного мозга сопровождается постепенно нарастающими структурными и метаболическими изменениями, ассоциированными с последующей нейрофизиологической трансформацией центральной нервной системы [1]. В первую очередь происходящие при старении нейрофизиологические изменения накладывают отпечаток на состояние когнитивной сферы. Показано, что возраст — один из основных немодифицируемых факторов риска когнитивных расстройств и деменции, сопряженных с различными заболеваниями головного мозга, чаще нейродегенеративного или сосудистого характера [2]. Однако и в отсутствии явных признаков болезней когнитивная деятельность в пожилом и особенно старческом возрасте претерпевает изменения. Показано, что у большинства лиц отрицательное влияние старения проявляется в изменении показателей нейродинамических и исполнительных функций [3], что в первую очередь ассоциировано с морфологическими и функциональными изменениями белого вещества головного мозга и состоянием коннектома. Основные закономерности нормального когнитивного старения хорошо изучены как в поперечных, так и лонгитудинальных исследованиях [3].

Изучение старения головного мозга сопряжено с рядом сложностей, в первую очередь обуславливаемых широкой вариабельностью параметров головного мозга у отдельных лиц. Кроме того, несмотря на значимые корреляции структурных изменений головного мозга с клинической картиной различных болезней центральной нервной системы (ЦНС), нередки случаи, когда при существенных морфологических

отклонениях клиническая выраженность заболевания ничтожна или какие-либо проявления патологии отсутствуют вовсе. Например, в проспективном голландском исследовании лиц в возрасте старше 100 лет посмертный анализ тканей головного мозга скончавшихся испытуемых показал наличие различного количества амилоидных бляшек и нейрофибриллярных сплетений, то есть гистологических изменений, типичных для болезни Альцгеймера, что не мешало при жизни оставаться этим участникам когнитивно сохранными [4]. Это подтолкнуло ученых к разработке концепции, касающейся механизмов, благодаря которым головной мозг отдельных людей способен уклоняться от повреждающих эффектов болезней и старения. Настоящая статья представляет собой обзор научных данных отечественных и зарубежных источников, посвященных механизмам адаптации нервной системы и познавательной деятельности к пагубным проявлениям естественного или патологического старения.

## МОЗГОВОЙ РЕЗЕРВ

Одной из наиболее популярных гипотез, объясняющих индивидуальную функциональную устойчивость к нарастающей структурной патологии головного мозга, является концепция мозгового резерва.

Под мозговым резервом предложено понимать совокупность исходных анатомических особенностей, которые позволяют индивиду уклоняться от развития клинических проявлений патологии головного мозга. Наглядными примерами мозгового резерва являются более низкая частота клинических проявлений болезни Альцгеймера у пациентов с большей массой

головного мозга или меньшая выраженность клинической манифестации инсульта при схожем объеме поражения вещества головного мозга [5–7]. Мозговой резерв является пассивной формой противодействия повреждению, поскольку определяется исходным строением ЦНС с формированием большего объема мозгового субстрата (включая как размер самого головного мозга, так и число нейронов/синапсов в нем). Таким образом, при воздействии повреждающего фактора требуется больше времени для достижения степени поражения, нарушающей нормальную нейрофизиологию. В целом считается, что мозговой резерв фиксирован и практически не меняется на протяжении жизни, хотя для головного мозга человека свойственны определенные колебания морфологических параметров на отдельных этапах детских и взрослых лет [8]. Накапливающиеся клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о том, что наибольшую роль в формировании мозгового резерва играют различные обстоятельства в первые три года жизни человека [9]. Так, 95% от максимального размера головного мозга достигается в дошкольном возрасте, подвергаясь воздействию различных факторов, провоцирующих адаптационные процессы, делающие нервную систему устойчивой к типичным воздействиям окружающей среды и обстоятельствам [10]. В Хельсинкском когортном исследовании (Helsinki Birth Cohort Study) было показано, что более низкая масса тела при рождении была ассоциирована с более плохими результатами когнитивного тестирования в 20 лет и большей частотой когнитивных нарушений в пожилом возрасте (средний возраст испытуемых, осмотренных в динамике, составил 68 лет) [11]. В различных исследованиях была показана связь более высокого риска деменции с более плохим питанием матери при беременности, неблагоприятными условиями родоразрешения, меньшей окружностью головы новорожденного, что подтверждает важность раннего периода созревания головного мозга в формировании мозгового резерва [9].

## КОГНИТИВНЫЙ РЕЗЕРВ

В клинической практике мозговому резерву противопоставляется когнитивный резерв, рассматриваемый как активная форма уклонения нейрокognитивных свойств ЦНС от ее патологических изменений, опосредованных как естественным старением, так и присоединением каких-либо заболеваний. В основе когнитивного резерва лежит свойство пластичности головного мозга с возможностью формирования дополнительных связей между нервными клетками при обучении и приобретении новых навыков. Отчасти способность к формированию когнитивного резерва определяется нейрогенезом, продолжающимся в отдельных областях головного мозга на протяжении всей жизни человека [12]. Одной из предпосылок к созданию гипотезы когнитивного резерва стали многочисленные наблюдения о влиянии уровня образования на риск деменции, в частности связанной

с болезнью Альцгеймера (БА), в пожилом возрасте; причем именно уровень образования называется одним из самых приоритетных модифицируемых факторов риска деменции [13]. В целом на эффективность когнитивного резерва оказывают влияние социальные, психические факторы и особенности образа жизни человека. Например, в Японском геронтологическом исследовании (Japan Gerontological Evaluation Study) было показано, что негативный психотравматический опыт раннего детства (особенно при сочетании нескольких факторов, таких как смерть или развод родителей, физическое или психологическое насилие, психическое заболевание у родителей) повышал вероятность деменции в возрасте старше 65 лет [14]. Конечно же, эффективность когнитивного резерва напрямую определяется особенностями морфологии головного мозга, что указывает на тесную взаимосвязь мозгового и функционального резервов. Так, морфологические показатели новорожденных коррелировали с качеством выполнения стандартных психометрических тестов с оценкой коэффициента интеллекта (IQ) у 18-летних [15].

Суть феномена когнитивного резерва заключается в способности достаточно длительно уклоняться от манифестации болезненных проявлений, несмотря на прогрессирующий процесс развития болезни, сопровождающийся повреждением тканей головного мозга. Достигается это уклонение путем усиления имеющихся нейронных путей за счет синаптогенеза, молекулярных и клеточных механизмов, а также за счет формирования альтернативных путей — функциональной реорганизации работы коннектома. Кроме того, исследования когнитивного резерва, оцениваемого по уровню образования и вовлеченности в различные виды дополнительной повседневной активности, показали, что при большем объеме когнитивного резерва решение когнитивных задач было связано с меньшим объемом активности головного мозга, что указывает на большую эффективность нейронных сетей [16]. Наиболее ярким морфологическим эффектом уровня образования являются микроструктурные изменения гиппокампа — основного отдела головного мозга, вовлеченного в когнитивную деятельность, одним из первых страдающего при развитии БА. Исследование с применением диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии и волюметрии показало, что более высокий образовательный статус коррелировал с меньшими значениями коэффициента диффузии в области гиппокампов (чем выше данный коэффициент, тем больше внеклеточные пространства, что указывает на меньшую плотность нейронов и их отростков). Таким образом, было показано, что уровень образования приводит к микроструктурным изменениям гиппокампов (не влияя на их объем!) с формированием большего числа нейронов и межнейронных связей [17].

При старении для лиц с более высоким когнитивным резервом характерен более низкий уровень смертности, даже при развитии старческой астении

[18]. В то же время, исследователями подчеркивается, что формирование большого когнитивного резерва имеет и обратную сторону: при возникновении болезни ЦНС — она длительно маскируется и остается нераспознанной вплоть до истощения всего объема когнитивного резерва [19]. По мере превышения определенного лимита когнитивного резерва развивается клиническая манифестация заболевания, однако уровень структурных изменений головного мозга при этом обычно является значимым, а дальнейшее развитие клинических проявлений заболевания характеризуется лавинообразным течением с резкой декомпенсацией нервно-психического статуса.

В целом клиническая значимость когнитивного резерва определяется тем, что в отличие от мозгового резерва он не является константным и может рассматриваться в качестве мишени для профилактики и, возможно, лечения когнитивных расстройств. В частности, одним из способов профилактики деменции называется когнитивный тренинг и когнитивная стимуляция, нацеленные именно на укрепление когнитивного резерва, что нашло отражение в соответствующих отечественных и зарубежных клинических рекомендациях [2, 20].

У разных людей способность к сохранению структуры и нейрофизиологических свойств головного мозга при естественном старении существенно варьирует, что определяется многочисленными факторами [6]. Помимо анатомического и функционального резерва, в актуальной литературе дополнительно рассматриваются такие понятия, как механизм поддержания когнитивной деятельности и механизм нейрокогнитивной компенсации [21].

## МЕХАНИЗМЫ НЕЙРОКОГНИТИВНОГО ПОДДЕРЖАНИЯ И КОМПЕНСАЦИИ

Под *механизмом поддержания* понимают постоянное восполнение ресурсов нервной системы с целью поддержания структурной и функциональной целостности головного мозга. Механизм поддержания мозговой деятельности работает на протяжении всей жизни человека, но наибольшее значение приобретает в пожилом возрасте по мере накопления возрастных изменений и повышения риска возраст-ассоциированных заболеваний ЦНС. Механизм поддержания реализуется на различных уровнях — молекулярном, клеточном, органном, что определяет скорость развития некоторых эффектов [21]. Очень важно, что механизм поддержания является двусторонним, то есть его эффективность определяется, с одной стороны, выраженностью повреждающего момента, а с другой стороны — эффективностью репаративных процессов. При идеальном сценарии первое должно полностью компенсироваться вторым, что приводит к константности нейрокогнитивной деятельности во времени. Однако в реальной жизни способность к репарации рано или поздно начинает отставать от темпов повреждения нервной системы (даже при естественном

старении головного мозга), что будет проявляться возраст-ассоциированным когнитивным снижением.

Во многом механизм поддержания комплементарен процессам когнитивного резерва, но в отличие от когнитивного резерва, который имеет вектор, направленный в будущее, поддержание соответствует процессам, протекающим в настоящем. Накопление когнитивного резерва определяет эффективность механизма поддержания в будущем, с другой стороны, сам по себе накопленный резерв также должен постоянно поддерживаться. Ввиду отсутствия единого гармонизированного понимания сути механизма поддержания, в различных статьях его приписывают отдельным компонентам ЦНС (серому веществу, белому веществу, процессам нейротрансмиссии) или отдельным регионам головного мозга (гиппокамп, префронтальная кора), однако учеными делаются допущения о возможности экстраполяции данных по поддержанию отдельных компонентов и зон на головной мозг в целом [21].

В отличие от мозгового резерва, который во многом предопределен генетически и закладывается на раннем этапе жизни, механизм поддержания может быть эффективным независимо от исходных характеристик. Обязательность эффективности репаративных процессов в нервной системе, лежащих в основе механизма поддержания, хорошо иллюстрируется данными исследований, согласно которым для лиц с лучшей сохранностью когнитивных функций в пожилом возрасте характерно меньшее число структурных изменений по данным нейровизуализации [22].

Изучение механизмов поддержания ограничивается необходимостью проведения тщательно спланированных лонгитудинальных исследований, поскольку лишь интраиндивидуальные долгосрочные наблюдения обеспечивают наибольшую достоверность данных по динамике структурных и функциональных изменений головного мозга с возрастом [3, 23].

Понятие *нейрокогнитивной компенсации* было введено для обозначения процессов острой активации нейрональных ресурсов для обеспечения эффективности когнитивной деятельности в ответ на внезапное повышение когнитивной нагрузки [6]. В отличие от общего механизма поддержания, развивающегося относительно длительно, компенсация наступает чрезвычайно быстро, в течение нескольких секунд. В научной литературе не существует общепринятого использования термина «компенсация», поэтому в ряде работ под ним понимают любое усиление мозговой активности, функциональной взаимосвязанности или вовлечение в активность большего числа отделов коры головного мозга в ответ на сопоставимую когнитивную нагрузку у испытуемых пожилого возраста по сравнению с более молодыми лицами. Cabeza R. и соавт. предупреждают, что о механизме компенсации при этом можно говорить только в случае, если такая активация головного мозга выражается в повышении эффективности когнитивных процессов (таким образом, механизм компенсации позволяет закрыть



пробел между исходным когнитивным функционированием и возросшей когнитивной потребностью) [21]. У лиц пожилого возраста компенсация может достигаться за счет нескольких путей: повышения нейрональной активности, использования нейрональных связей, которые обычно неактивны в более молодом возрасте, и реорганизации когнитивных процессов с вовлечением в решение когнитивной задачи областей головного мозга, обычно не принимающих участия в подобных процессах (например, участие в реализации речевой функции передних отделов правого полушария у лиц, перенесших инфаркт левой лобной доли) [21].

Подытоживая, можно сделать вывод о взаимосвязанности и комплементарности описанных адаптивных механизмов, нацеленных на поддержание когнитивной деятельности при старении головного мозга. *Мозговой резерв* создает субстрат для функционирования в условиях накапливающейся структурной патологии, *когнитивный резерв* обозначает запас возможностей, которым располагает человек, *поддержание* отвечает за сохранность этого запаса, а *компенсация* за то, как и когда его использовать. Y. Stern, основоположник теории когнитивного резерва, в 2019 году для обозначения всей совокупности адаптивных нейрокогнитивных механизмов предложил новый термин «*cognitiveresilience*» («когнитивная устойчивость») [6].

## ОЦЕНКА КОГНИТИВНОГО РЕЗЕРВА И ДРУГИХ АДАПТИВНЫХ НЕЙРОКОГНИТИВНЫХ МЕХАНИЗМОВ

Разработка способов измерения емкости когнитивного резерва, а также оценки результативности работы других адаптивных механизмов, обеспечивающих эффективность познавательной активности при старении головного мозга, представляет собой безусловный интерес как с клинической, так и с научной точки зрения. Конечно, существенные затруднения к созданию таких инструментов создает отсутствие единой согласованной научной позиции по определению таких механизмов и их биологических основ. Большинство исследователей сходятся на необходимости количественно учитывать продолжительность образования, род и продолжительность профессиональной деятельности, а также характер занятости в нерабочее время [19]. Другой подход в большей степени исходит из оценки анатомических показателей мозгового резерва и базируется на определении объема головы, морфометрических и волюметрических нейровизуализационных показателей, данных о числе синаптических контактов [7].

За последние годы было выполнено несколько мета-анализов доступных исследований, нацеленных на изучение когнитивного резерва. Большим шагом на пути к унификации подходов к определению когнитивного резерва и методов его оценки стало создание особой рабочей группы «Collaboratory on Research

Definitions for Cognitive Reserve and Resilience» [24]. Согласно заключению специалистов этой группы, идеальный метод оценки когнитивного резерва должен включать показатели, способные отразить взаимосвязь между изменениями головного мозга, накопленными за жизнь человека, и изменением его познавательной сферы [19]. Причем точность оценки когнитивного резерва становится выше, если производится с учетом следующих показателей:

1) морфологических изменений головного мозга (оцениваемых методами нейровизуализации);

2) данных нейропсихологического статуса (включая оценку результатов психометрических шкал и тестов, а также показателей различных видов повседневной активности с анализом функционального статуса человека);

3) условных коррелятов когнитивного резерва, в роли которых выступают показатели, способные продемонстрировать взаимосвязь между морфологическим и функциональным состоянием ЦНС.

В качестве коэффициентов, влияющих на величину подобных показателей, выступают различные социальные и поведенческие факторы, наиболее распространенными из которых являются количество лет образования, коэффициент интеллекта (IQ), род профессиональной деятельности и вовлеченность человека в различные виды досуга. Отдельно обсуждаются такие факторы, как чтение книг и участие в видах деятельности с высоким уровнем когнитивной нагрузки, что является важным, учитывая их динамическую роль в формировании когнитивного резерва на протяжении жизни человека после завершения формального периода получения образования [19]. Современные технологии позволяют не только выполнить прижизненную оценку морфологического состояния головного мозга, но и оценить функциональную активность нейрональных сетей, что представляется крайне интересным с позиции изучения адаптивных механизмов поддержания когнитивной деятельности. Как бы то ни было, любые методики оценки когнитивного резерва должны базироваться на анализе совокупности различных переменных, что делает такой подход наиболее информативным [18].

Наибольшее распространение в научной среде получили следующие шкалы и опросники, нацеленные на измерение когнитивного резерва: Опросник индекса когнитивного резерва (англ. Cognitive Reserve Index questionnaire, CRIq [25]), Опросник по когнитивному резерву (англ. Cognitive Reserve Questionnaire, CRQ [26]), Опросник жизненного опыта (англ. Lifetime of Experiences Questionnaire, LEQ [27]), модифицированная Шкала когнитивного резерва (англ. modified Cognitive Reserve Scale, mCRS [28]) и Шкала оценки когнитивного резерва в период здоровья (англ. Cognitive Reserve Assessment Scale in Health, CRASH [29]). Указанные шкалы и опросники различаются подходами к оценке информации (одномоментно или по отдельным

периодам жизни), часть является номинальными шкалами, другая — ранговыми. Самый удобный с клинической точки зрения опросник CRQ содержит всего 8 вопросов, и время его заполнения составляет около 3 минут [26].

## АДАПТИВНЫЕ НЕЙРОКОГНИТИВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Обсуждаемые выше адаптивные нейрокогнитивные механизмы наиболее полноценно функционируют при естественном старении. Присоединение различных заболеваний головного мозга (в том числе нейродегенеративных, сосудистых) приводит к срыву адаптивных механизмов с декомпенсацией состояния и развитием нейрокогнитивных расстройств.

Наиболее ярким примером такой декомпенсации является болезнь Альцгеймера (БА) — самое частое нейродегенеративное заболевание пожилого и старческого возраста [2]. Известно, что к первым морфологическим признакам БА относится накопление в тканях головного мозга внеклеточных скоплений патологического  $\beta$ -амилоида. В последующем амилоидоз дополняется появлением внутриклеточных нейрофибриллярных клубков, состоящих из фосфорилированного тау-белка, что сопровождается гибелью нервных клеток с появлением и нарастанием атрофии головного мозга. Характерно, что длительное время наблюдающиеся микро- и, в последующем, макроструктурные изменения остаются клинически асимптомными, что отражает эффективность механизма нейрокогнитивного поддержания и определяется величиной мозгового и когнитивного резервов. По данным различных исследователей, асимптомная фаза может достигать 15-20 лет [7]. Появление клинических проявлений БА свидетельствует о срыве механизмов поддержания и знаменует появлением сперва недементных когнитивных нарушений (субъективного когнитивного снижения, умеренного когнитивного расстройства), а затем деменции. Открытие биомаркеров БА позволило по-новому взглянуть на изучение данного заболевания [30]. С одной стороны, оценка отложений  $\beta$ -амилоида по данным нейровизуализационных исследований, а также анализа уровня  $\beta$ -амилоида в спинномозговой жидкости установила, что изменения, типичные для БА, выявляются у многих когнитивно сохранных лиц пожилого возраста. Примечательно, что у пожилых лиц с более высоким когнитивным резервом (с более высоким уровнем образования или более высоким уровнем когнитивной нагрузки на протяжении жизни) встречаемость амилоидных бляшек

ниже, чем в остальной популяции сопоставимого возраста [21].

Исследования доклинической и додементной стадии БА (наличие БА подтверждалось ПЕТ со специфическими лигандами к  $\beta$ -амилоиду) показали, что на доклинической стадии когнитивный резерв способствовал меньшему риску когнитивных нарушений, однако по мере формирования когнитивного дефекта он характеризовался более быстрыми темпами прогрессирования [31]. С другой стороны, мета-анализ влияния когнитивного резерва на риск клинической манифестации умеренных когнитивных нарушений и деменции при БА и их прогрессирование показал, что более высокий когнитивный резерв в целом снижал указанный риск на 47% [32]. В то же время в ряде исследований, включенных в мета-анализ, более высокий когнитивный резерв был ассоциирован с более высокими темпами прогрессирования деменции, что, по мнению авторов мета-анализа, связано с рядом ограничений, включая недостаточно продолжительный период наблюдения, особенности определения когнитивного резерва, малое число испытуемых. Общие закономерности развития морфологических и функциональных изменений при БА с учетом различных адаптивных механизмов поддержания когнитивной деятельности изображены на рисунке 1.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, за последние десятилетия наше понимание организации когнитивной деятельности, ее естественных изменений при старении человека и различных, в том числе возраст-ассоциированных заболеваний существенно изменилось. Концепция когнитивного резерва, трансформировавшаяся в концепцию «когнитивной устойчивости», позволяет по-новому взглянуть на принципы обследования лиц без признаков нейрокогнитивных расстройств, более четко сформулировать критерии включения в исследования, включая эпидемиологические исследования, нацеленные как на изучение распространенности различных гериатрических синдромов, так и на испытания лекарственных препаратов, предназначенных для лечения и профилактики нейрокогнитивных расстройств.

Понимание когнитивного резерва и вспомогательных механизмов как динамического явления, разработка методов его четкой оценки и воздействия на него — перспективный путь профилактики и снижения бремени деменции. В то же время только четкая согласованность ученых, разработка единой терминологии и принципов изучения подобных механизмов являются залогом успеха подобных вмешательств.

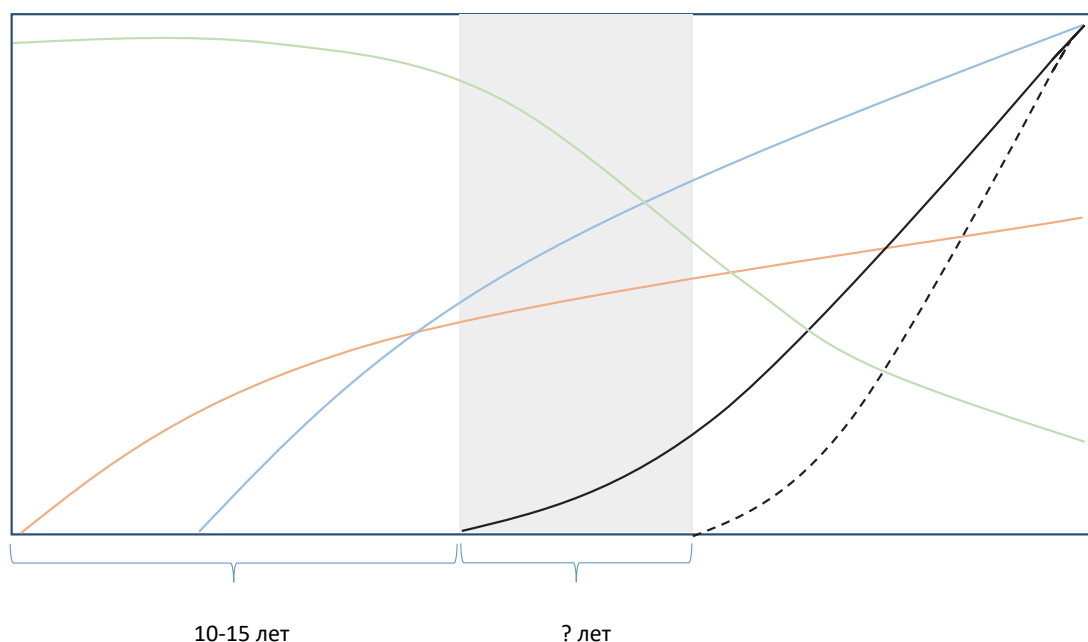


Рисунок 1. Модель влияния адаптивных нейрокогнитивных механизмов на клинические проявления болезни Альцгеймера

Красная линия — амилоидная патология (отложение амилоидных бляшек, снижение уровня  $\beta$ -амилоида в спинномозговой жидкости); синяя линия — тау-патология (образование внутриклеточных нейрофибриллярных сплетений, повышение уровней фосфорилированного тау-белка в спинномозговой жидкости); зеленая линия — нейродегенерация (нарастание атрофии головного мозга, повышение общего тау-белка в спинномозговой жидкости). Сплошная черная линия — дебют клинических проявлений у лиц с низким когнитивным резервом; прерывистая черная линия — у лиц с высоким когнитивным резервом. Серая область соответствует периоду эффективного поддержания и компенсации структурной патологии у лиц с более высоким мозговым и когнитивным резервом.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Blinkouskaya Y, Caçoilo A, Gollamudi T, Jalalian S, Weickenmeier J. Brain aging mechanisms with mechanical manifestations. *Mech Ageing Dev.* 2021 Dec;200:111575. doi: 10.1016/j.mad.2021.111575.
2. Боголепова А.Н., Васенина Е.Е., Гомзякова Н.А., Гусев Е.И., Дудченко Н.Г., Емелин А.Ю., Залуцкая Н.М., Исаев Р.И., Котовская Ю.В., Левин О.С., Литвиненко И.В., Лобзин В.Ю., Мартынов М.Ю., Мхитарян Э.А., Незнанов Н.Г., Пальчикова Е.И., Ткачева О.Н., Чердак М.А., Чимагомедова А.Ш., Яхно Н.Н. Клинические рекомендации «Когнитивные расстройства у пациентов пожилого и старческого возраста». Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021;121(10-3):6-137. (Bogolepova AN, Vasenina EE, Gomzyakova NA, Gusev EI, Dudchenko NG, Emelin AYU, Zalutskaya NM, Isaev RI, Kotovskaya YuV, Levin OS, Litvinenko IV, Lobzin VYu, Martynov MYu, Mkhitaryan EA, Neznakov NG, Palchikova EI, Tkacheva ON, Cherdak MA, Chimagomedova AS, Yakhno NN. Clinical Guidelines for Cognitive Disorders in Elderly and Older Patients. *Zhurna lNevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2021;121(10-3):6-137. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20211211036>
3. Salthouse TA. Trajectories of normal cognitive aging. *Psychol Aging.* 2019 Feb;34(1):17-24. doi: 10.1037/pag0000288.
4. Beker N, Ganz A, Hulsman M, Klausch T, Schmand BA, Scheltens P, Sikkes SAM, Holstege H. Association of Cognitive Function Trajectories in Centenarians With Postmortem Neuropathology, Physical Health, and Other Risk Factors for Cognitive Decline. *JAMA Netw Open.* 2021 Jan 4;4(1):e2031654. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.31654.
5. Satz P. Brain reserve capacity on symptom onset after brain injury: A formulation and review of evidence for threshold theory. *Neuropsychology.* 1993;7(3):273
6. Stern Y, Barnes CA, Grady C, Jones RN, Raz N. Brain reserve, cognitive reserve, compensation, and maintenance: operationalization, validity, and mechanisms of cognitive resilience. *Neurobiol Aging.* 2019 Nov;83:124-129. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2019.03.022.
7. Коберская Н.Н., Табеева Г.Р. Современная концепция когнитивного резерва. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2019;11(1):96-102. (Koberskaya NN, Tabeeva GR. The modern concept of cognitive reserve. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019;11(1):96-102. DOI: 10.14412/2074-2711-2019-1-96-102)
8. Caspi Y, Brouwer RM, Schnack HG, van de Nieuwenhuijzen ME, Cahn W, Kahn RS, Niessen WJ, van der Lugt A, Pol HH. Changes in the intracranial volume from early adulthood to the sixth decade of life: A longitudinal study. *Neuroimage.* 2020 Oct 15;220:116842. doi: 10.1016/j.neuroimage.2020.116842.
9. de Rooij SR. Are Brain and Cognitive Reserve Shaped by Early Life Circumstances? *Front Neurosci.* 2022 Jun 16;16:825811. doi: 10.3389/fnins.2022.825811.
10. Gluckman PD, Hanson MA, Morton SM, Pinal CS. Life-long echoes—a critical analysis of the developmental origins of adult disease model. *Biol Neonate.* 2005;87(2):127-39. doi: 10.1159/000082311.
11. Raikonen K, Kajantie E, Pesonen AK, Heinonen K, Alastalo H, Leskinen JT, Nyman K, Henriksson M, Lahti J, Lahti M, Pyhälä R, Tuovinen S, Osmond C, Barker DJ, Eriksson JG. Early life origins cognitive decline: findings in elderly men in the Helsinki Birth Cohort Study. *PLoS One.* 2013;8(1):e54707. doi: 10.1371/journal.pone.0054707.
12. Gould E, Reeves AJ, Graziano MS, Gross CG. Neurogenesis in the neocortex of adult primates. *Science.* 1999 Oct 15;286(5439):548-52. doi: 10.1126/science.286.5439.548.
13. Maccora J, Peters R, Anstey KJ. What does (low) education mean in terms of dementia risk? A systematic review and meta-analysis highlighting inconsistency in measuring and operationalising education. *SSM Popul Health.* 2020 Aug 29;12:100654. doi: 10.1016/j.ssmph.2020.100654.
14. Tani Y, Fujiwara T, Kondo K. Association Between Adverse Childhood Experiences and Dementia in Older Japanese Adults. *JAMA Netw Open.* 2020 Feb 5;3(2):e1920740. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.20740.

15. Lundgren EM, Tuvemo T. Effects of being born small for gestational age on long-term intellectual performance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008 Jun;22(3):477–88. doi: 10.1016/j.beem.2008.01.014.
16. Solé-Padullés C, Bartrés-Faz D, Junqué C, Vendrell P, Rami L, Clemente IC, Bosch B, Villar A, Bargalló N, Jurado MA, Barrios M, Molinuevo JL. Brain structure and function related to cognitive reserve variables in normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2009 Jul;30(7):1114–24. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.10.008.
17. Piras F, Cherubini A, Caltagirone C, Spalletta G. Education mediates microstructural changes in bilateral hippocampus. *Hum Brain Mapp.* 2011 Feb;32(2):282–9. doi: 10.1002/hbm.21018.
18. Zijlmans JL, Lamballais S, Lahousse L, Vernooij MW, Ikram MK, Ikram MA, Luik AI. The interaction of cognitive and brain reserve with frailty in the association with mortality: an observational cohort study. *Lancet Healthy Longev.* 2021 Apr;2(4):e194–e201. doi: 10.1016/S2666-7568(21)00028-3.
19. Nogueira J, Gerardo B, Santana I, Simões MR, Freitas S. The Assessment of Cognitive Reserve: A Systematic Review of the Most Used Quantitative Measurement Methods of Cognitive Reserve for Aging. *Front Psychol.* 2022 Mar 31;13:847186. doi: 10.3389/fpsyg.2022.847186.
20. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, Getchius TSD, Ganguli M, Gloss D, Gronseth GS, Marson D, Pringsheim T, Day GS, Sager M, Stevens J, Rae-Grant A. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2018 Jan 16;90(3):126–135. doi: 10.1212/WNL.0000000000004826.
21. Cabeza R, Albert M, Belleville S, Craik FIM, Duarte A, Grady CL, Lindenberger U, Nyberg L, Park DC, Reuter-Lorenz PA, Rugg MD, Steffener J, Rajah MN. Maintenance, reserve and compensation: the cognitive neuroscience of healthy ageing. *Nat Rev Neurosci.* 2018 Nov;19(11):701–710. doi: 10.1038/s41583-018-0068-2.
22. Nyberg L, Lövdén M, Riklund K, Lindenberger U, Bäckman L. Memory aging and brain maintenance. *Trends Cogn Sci.* 2012 May;16(5):292–305. doi: 10.1016/j.tics.2012.04.005.
23. Raz N, Lindenberger U. Only time will tell: cross-sectional studies offer no solution to the age-brain-cognition triangle: comment on Salthouse (2011). *Psychol Bull.* 2011 Sep;137(5):790–5. doi: 10.1037/a0024503.
24. Collaboratory on Research Definitions for Cognitive Reserve and Resilience. Reserve and Resilience. Доступно по ссылке: <https://reserveandresilience.com/> (по состоянию на 24.06.2023).
25. Nucci M, Mapelli D, Mondini S. Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIq): a new instrument for measuring cognitive reserve. *Aging Clin Exp Res.* 2012 Jun;24(3):218–26. doi: 10.3275/7800.
26. Rami L, Valls-Pedret C, Bartrés-Faz D, Caprile C, Solé-Padullés C, Castellvi M, Olives J, Bosch B, Molinuevo JL. Cognitive reserve questionnaire. Scores obtained in a healthy elderly population and in one with Alzheimer's disease. *Rev Neurol.* 2011 Feb 16;52(4):195–201. <https://doi.org/10.33588/rn.5204.2010478>
27. Valenzuela MJ, Sachdev P. Assessment of complex mental activity across the lifespan: development of the Lifetime of Experiences Questionnaire (LEQ). *Psychol Med.* 2007 Jul;37(7):1015–25. doi: 10.1017/S003329170600938X.
28. Relander K., Mäki K., Soinne L., García-García J., Hietanen M. Active lifestyle as a reflection of cognitive reserve: The Modified Cognitive Reserve Scale. *Nordic Psychology.* 2021; 73(3): 242–252, DOI: 10.1080/19012276.2021.1902846
29. Amoretti S, Cabrera B, Torrent C, Bonnín CDM, Mezquida G, Garriga M, Jiménez E, Martínez-Arán A, Solé B, Reinares M, Varo C, Penadés R, Grande I, Salagre E, Parellada E, Bioque M, Garcia-Rizo C, Meseguer A, Anmella G, Rosa AR, Contreras F, Safont G, Vieta E, Bernardo M. Cognitive Reserve Assessment Scale in Health (CRASH): Its Validity and Reliability. *J Clin Med.* 2019 Apr 28;8(5):586. doi: 10.3390/jcm8050586.
30. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, Holtzman DM, Jagust W, Jessen F, Karlawish J, Liu E, Molinuevo JL, Montine T, Phelps C, Rankin KP, Rowe CC, Scheltens P, Siemers E, Snyder HM, Sperling R; Contributors. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2018 Apr;14(4):535–562. doi: 10.1016/j.jalz.2018.02.018.
31. Lee DH, Seo SW, Roh JH, Oh M, Oh JS, Oh SJ, Kim JS, Jeong Y. Effects of Cognitive Reserve in Alzheimer's Disease and Cognitively Unimpaired Individuals. *Front Aging Neurosci.* 2022 Feb 7;13:784054. doi: 10.3389/fnagi.2021.784054.
32. Nelson ME, Jester DJ, Petkus AJ, Andel R. Cognitive Reserve, Alzheimer's Neuropathology, and Risk of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychol Rev.* 2021 Jun;31(2):233–250. doi: 10.1007/s11065-021-09478-4.