

Коберская Н.Н., Табеева Г.Р.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия  
119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

## Современная концепция когнитивного резерва

Основные формы когнитивных нарушений (КН) характеризуются значительной вариабельностью связи морфологических изменений и клинических проявлений. Одной из перспективных концепций, объясняющей эти особенности, является современная модель когнитивного резерва. Понятие когнитивного резерва, наиболее широко применяемое в контексте деменции, часто используется для объяснения механизмов устойчивости функциональных систем мозга к развитию невропатологических изменений. Механизмы, обеспечивающие функционирование когнитивного резерва в норме и при патологии мозга, заключаются в активации нейрональных связей мозга. Поэтому лица с более высокой эффективностью нейрональных связей и способностью к образованию альтернативных нейрональных сетей и, соответственно, к формированию когнитивных стратегий в ответ на повышение когнитивной нагрузки характеризуются более высоким уровнем когнитивного резерва. Современная концепция когнитивного резерва открывает перспективы для объяснения причин и механизмов развития КН, а также обосновывает возможности использования альтернативных стратегий их коррекции.

**Ключевые слова:** когнитивный резерв; мозговой резерв; болезнь Альцгеймера; деменция.

**Контакты:** Надежда Николаевна Коберская; [koberskaya\\_n\\_n@mail.ru](mailto:koberskaya_n_n@mail.ru)

**Для ссылки:** Коберская НН, Табеева ГР. Современная концепция когнитивного резерва. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(1):96–102.

### *The modern concept of cognitive reserve*

*Koberskaya N.N., Tabeeva G.R.*

*Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, Faculty of General Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia  
11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021*

*The main forms of cognitive impairment (CI) are characterized by a significant variability in the relationship between morphological changes and clinical manifestations. One of the promising concepts, which explains these features, is a modern model of cognitive reserve. The cognitive reserve concept that is most widely used in the context of dementia is often employed to explain the mechanisms, by which the functional systems of the brain resist neuropathological changes. The mechanisms that ensure cognitive reserve function in the health and disease of the brain are to activate its neuronal connections. Therefore, individuals with more efficient neuronal connections and an ability to form alternative neural networks and, accordingly, to create cognitive strategies in response to increased cognitive load are characterized by greater cognitive reserve. The modern concept of cognitive reserve opens up prospects for explaining the causes and mechanisms of development of CI and also justifies the possibilities of using alternative strategies for their correction.*

**Keywords:** cognitive reserve; brain reserve; Alzheimer's disease; dementia.

**Contact:** Nadezhda Nikolaevna Koberskaya; [koberskaya\\_n\\_n@mail.ru](mailto:koberskaya_n_n@mail.ru)

**For reference:** Koberskaya NN, Tabeeva GR. The modern concept of cognitive reserve. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(1):96–102.

**DOI:** 10.14412/2074-2711-2019-1-96-102

В изучении нейробиологии когнитивных процессов намечился существенный прогресс, однако до сих пор непонятно, каким образом когнитивные функции реализуют способность обработки информации, лежащую в основе мышления [1]. Современные исследования в этой области продемонстрировали, что когнитивные функции в норме обеспечиваются пространственно-временными нейрофизиологическими процессами передачи информации по проводящим путям белого вещества и в пределах нейрональных связей в коре головного мозга [2, 3]. Когнитивная дисфункция может быть вызвана повреждением этих нейрональных механизмов и изменением передачи информации [4–7]. Исследования механизмов когнитивного функционирования с уточнением обеспечивающих их структур и систем

позволят выделить специфические мишени для коррекции и лечения когнитивных нарушений (КН), что особенно актуально для ряда неврологических и психических заболеваний, при которых КН являются не только ведущими клиническими проявлениями, но и крайне инвалидизирующими расстройствами.

Проводятся клинико-патофизиологические сопоставления степени, характера, вариантов течения КН и нейропсихологических, патоморфологических, нейрохимических и нейровизуализационных изменений не только на клинических моделях, но и у здоровых лиц разного возраста. Так, еще в 1989 г. R. Katzman и соавт. [8] при проспективном исследовании пожилых лиц не обнаружили прямой зависимости между степенью выраженности патологического про-

цесса в головном мозге и клиническим проявлением этого повреждения: лишь у части пожилых пациентов, имевших нормальные когнитивные функции, после смерти при патоморфологическом исследовании головного мозга были обнаружены изменения альцгеймеровского типа. Исследователи предположили, что симптомы болезни Альцгеймера (БА) не возникали у этих пациентов, потому что объем головного мозга у них был больше среднего, что, по-видимому, явилось фактором, сдерживающим развитие клинических симптомов. В то же время хорошо известно, что инсульт определенной величины и локализации может вызвать глубокие нарушения у одного пациента и минимальные — у другого. Необходимость обсуждения возможных причин такой диссоциации между степенью повреждения головного мозга и его клиническими проявлениями привела к формулированию концепции когнитивного резерва.

### Определение когнитивного резерва

У. Stern [9] охарактеризовал когнитивный резерв как способность головного мозга оптимизировать или максимально увеличивать свою производительность за счет дифференцированного набора нейрональных связей, что, возможно, приводит к использованию альтернативных когнитивных стратегий. Поскольку нейрональные реакции в головном мозге, связанные с когнитивным резервом, являются нормальным ответом на усложнение когнитивной задачи, это определение предполагает, что когнитивный резерв имеется как у здоровых людей, так и в условиях патологии мозга и выражается в активизации нейрональных связей мозга. По сути, человек, у которого деятельность нейрональных связей головного мозга более эффективна или в головном мозге могут образовываться альтернативные нейрональные связи и, соответственно, вырабатываться когнитивные стратегии в ответ на повышение когнитивной нагрузки, может иметь больший когнитивный резерв.

В нейронауках при изучении когнитивных функций в норме и при патологии для объяснения несоответствия между степенью выраженности патологии мозга и клиническими проявлениями при многочисленных заболеваниях головного мозга предложено разделять понятия «мозговой резерв» и «когнитивный резерв» [9]. Как правило, резерв (любого типа) представляет собой индивидуальную изменчивость функциональной или структурной целостности нервной системы, которая модифицирует когнитивные и поведенческие способности человека в случае возникновения патологии головного мозга. Концепция мозгового резерва предполагает, что некоторые исходные условия физиологии мозга, часто измеряемые с помощью методов нейровизуализации, в значительной степени нивелируют наблюдаемые клинические симптомы.

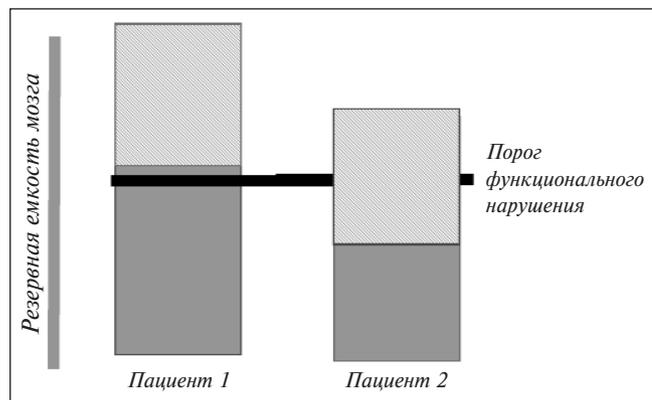
Понятие «когнитивный резерв», наиболее широко применяемое при деменции, часто используется для объяснения механизмов устойчивости к невропатологическим изменениям. Существует две концепции когнитивного резерва: одна представляет его как пассивный процесс — резерв определяется с точки зрения размера повреждения головного мозга, которое отмечается до достижения порога клинического проявления; другая предполагает, что головной мозг активно пытается справиться с патологией или компенсировать ее. Эти два подхода не являются взаимоисключающими.

*Мозговой резерв — это «пассивная» форма, которая, как полагают, зависит от структурных особенностей головного мозга.* Считается, что пациенты с меньшим мозговым резервом имеют более низкий порог для развития и проявления функциональных нарушений, вызванных заболеваниями мозга. Гипотеза мозгового резерва заключается в том, что по мере уменьшения объема мозга или синаптической плотности у лиц с большим преморбидным мозговым резервом симптомы развиваются медленнее и менее выражены, чем у лиц с меньшим исходным мозговым резервом. Эта гипотеза нашла подтверждение при изучении БА [9–14].

Когнитивный резерв характеризует «активный» механизм противостояния развитию патологического процесса в головном мозге [9]. В отличие от мозгового резерва («аппаратного обеспечения») когнитивный резерв аналогичен «программному обеспечению» мозга (по аналогии с компьютером) [9] и описывает устойчивость конкретной когнитивной функции к патологии головного мозга или способность использовать альтернативные функции, когда определенная функция нарушается. Лица с повышенным когнитивным резервом более образованны, имеют более высокий уровень интеллекта, более успешны в профессиональном плане [15]. Термин «когнитивный резерв» означает физиологическую устойчивость функциональных нейрональных связей, тогда как термин «мозговой резерв» относится к структурным различиям нейронных субстратов [9]. Очевидно, что разделение понятия резерва на структурный и функциональный компоненты предполагает наличие двух разных, не тождественных друг другу механизмов.

### Модель когнитивного резерва

Модель когнитивного резерва, предложенная в 1993 г. Р. Satz [13], основана на понятии резервной емкости мозга (РЕМ, brain reserve capacity), которая определяется размером мозга и количеством синапсов. Также вводится понятие критического порога РЕМ, при пересечении которого возникают клинические и функциональные симптомы когнитивной недостаточности. На рис. 1 показаны различия РЕМ у двух пациентов. Поражение головного мозга определенного размера может привести к клиническому дефициту на фоне меньшей РЕМ (пациент 2), поскольку данное повреждение превышает порог, достаточный для

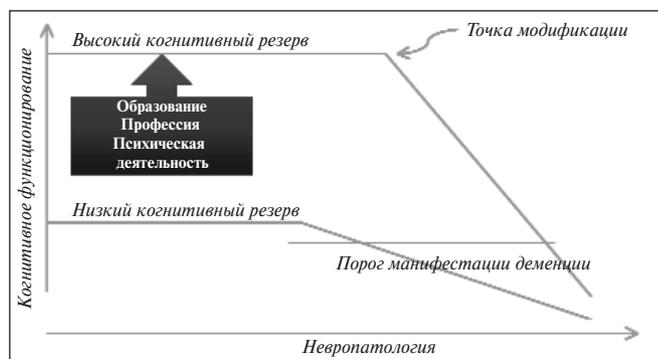


**Рис. 1.** Резервная емкость мозга и развитие клинических симптомов КН [9]. При разной емкости когнитивного резерва одинаковый дефект приводит к развитию клинических проявлений при меньшей РЕМ (пациент 2)

проявления этого дефицита. Тем не менее при большей РЕМ (пациент 1) клинически дефект может не проявляться, потому что этот порог не превышен. Таким образом, большую РЕМ можно считать фактором, защищающим от когнитивной дисфункции.

В нескольких исследованиях обнаружено, что лица с большей массой головного мозга или окружностью головы менее склонны к развитию БА, а при возникновении у них БА симптомы менее выражены [10, 14]. Это объяснялось тем, что у лиц с большей массой головного мозга имеется большее количество синапсов и для достижения критического порога БА необходимо больше времени.

Альцгеймерская патология начинает развиваться за многие годы до клинического проявления болезни. Существует несколько причин, позволяющих назвать мозговой резерв пассивной моделью когнитивного резерва. Во-первых, этот тип модели предполагает, что существует фиксированное ограничение или порог, при достижении которого функциональное ухудшение будет отмечаться у всех. В случае БА этот порог может наступать при истощении плотности нейрональных синапсов до определенного количества. Во-вторых, пороговые модели являются по существу количественными моделями. Они предполагают, что определенный тип повреждения головного мозга будет одинаково проявляться у каждого человека и что повторяющиеся случаи повреждения головного мозга суммируются (количество переходит в качество). Индивиды отличаются только общими параметрами головного мозга, а повреждение головного мозга достаточно или недостаточно для истощения РЕМ до критического уровня. Согласно пороговой модели когнитивного резерва, при истощении нервных синапсов за пределами некоторой критической точки (точка модификации) появляются первые симптомы заболевания, после этого в какой-то момент истощение нейронов приведет к достаточно выраженным симптомам, чтобы клиническая картина БА стала явной (рис. 2).



**Рис. 2.** Схема модели концепции когнитивного резерва [60]. При истощении нервных синапсов за пределами некоторой критической точки (точка модификации) появляются первые симптомы заболевания

Существуют определенные межиндивидуальные различия в РЕМ, которые приводят к более позднему или более раннему появлению клинических симптомов. У пациентов с большим запасом РЕМ потеря синапсов должна быть более выраженной для проявления клинических симптомов, а симптомы дебютируют позже. И наоборот, симптомы появ-

ляются раньше у пациента с меньшей РЕМ. Поскольку когнитивный резерв опосредует связь между патологией и ее клиническим проявлением, уровень РЕМ также должен влиять на тяжесть клинических симптомов после того, как порог их появления был пройден. На любом уровне развития патологического процесса у пациентов с большим запасом РЕМ отмечаются менее серьезные клинические признаки БА. Вместе с тем при любом уровне резерва более тяжелая патология приводит к более выраженному клиническому дефициту. Пороговая модель РЕМ не учитывает индивидуальные различия, например, каким образом поврежденный мозг обрабатывает когнитивные или функциональные задачи. Также непонятны потенциальные качественные различия дефекта в зависимости от типа повреждения головного мозга. Полученные результаты не отрицают важность пороговой модели когнитивного резерва, они просто показывают, что данная модель сама по себе, вероятно, недостаточна для объяснения всех особенностей когнитивного резерва.

Активная модель когнитивного резерва предполагает, что мозг активно пытается компенсировать свое повреждение. Эта модель может включать как минимум два вида когнитивного резерва. Первый — собственно когнитивный резерв, который может заключаться в использовании нейрональных связей головного мозга или когнитивных парадигм, которые менее подвержены нарушению. Возможно, этот тип резерва является нормальным процессом, характерным для здоровых людей при решении определенных задач. Второй — компенсация, т. е. использование мозговых структур или нейрональных связей, которые обычно не востребованы у здоровых лиц, для восполнения ущерба, нанесенного повреждением головного мозга [9].

Концепция когнитивного резерва головного мозга рассматривает его с точки зрения потенциального механизма борьбы с повреждением. В предложенной пороговой модели когнитивного резерва (см. рис. 1) РЕМ — это участие дополнительных синапсов или увеличение числа дополнительных нейронных сетей. Концепция когнитивного резерва объясняет результаты многочисленных исследований, в которых показано, что уровень интеллекта, общего и профессионального образования является предиктором того, что повреждение головного мозга должно быть достаточно значительным, прежде чем проявится функциональный дефицит (см. рис. 2). Гипотеза когнитивного резерва утверждает, что головной мозг у лиц с большим когнитивным резервом обрабатывает поставленные задачи более эффективно, а положение, что мозг у этих лиц анатомически отличается (например, у них больше синапсов) от такового у лиц с меньшим резервом, неверно. Именно поэтому в клинической практике достаточно часто выраженность атрофии головного мозга не коррелирует со степенью когнитивного дефицита. Таким образом, модель когнитивного резерва опровергает утверждение, что существует определенный фиксированный порог количества нейрональных синапсов, при превышении которого развивается функциональный дефицит. Данный критический порог отличается у разных людей, в зависимости от того, насколько эффективно используется сохраненный нейронный субстрат. Гипотеза когнитивного резерва фокусируется «больше на том, что осталось, и меньше на том, что потеряно».

В случае БА у одного пациента клинические признаки заболевания могут развиваться, когда количество синапсов истощается до определенного уровня, в то время как другой пациент с большим когнитивным резервом может эффективно работать и не ощущать признаков когнитивного снижения, имея то же количество синапсов в головном мозге (см. рис. 2). Модель когнитивного резерва опровергает, что определенный тип повреждения головного мозга будет проявляться одинаково во всех случаях. Теория более эффективного использования нейрональных связей мозга основана на исследованиях реакции нормальных людей при усложнении задач и индивидуальных различий при выполнении когнитивных задач. По сути, повреждение головного мозга способствует повышению сложности когнитивной задачи. Функциональная нейровизуализация показывает, что общий ответ на усложнение задачи в норме заключается в увеличении активизации областей, участвующих в решении и более легкой версии задачи, а также активизации дополнительных областей головного мозга [16–18]. Существуют индивидуальные различия в том, как происходит дополнительная активизация коры головного мозга. Если рассматривать повреждение головного мозга как усложнение задачи, тогда индивид с большим когнитивным резервом может справиться с большим повреждением головного мозга и не испытывать когнитивного дефицита. Можно предположить, что при большем когнитивном резерве дополнительная активизация нейрональных связей будет происходить на более высоком уровне сложности задачи. К примеру, профессиональный математик может решить математическую задачу разными способами, в то время как менее опытный человек предложит только одно решение.

### Когнитивный резерв и компенсация

В условиях патологии следует различать понятия «когнитивный резерв» и «компенсация», которая может быть ответом на повреждение головного мозга. Так, в нескольких исследованиях с использованием функциональных методов нейровизуализации, в которых сравнивали нейрональную активизацию у пациентов в дебюте БА и в контрольной группе, выявлена более выраженная и обширная активизация головного мозга при БА [19–21]. Эти данные послужили свидетельством того, что таким образом у пациентов происходила компенсация патологии, связанной с БА. Поскольку патологический процесс нарушал способность пациентов опосредовать задачу через ту же нейрональную сеть головного мозга, что и в группе контроля, компенсация у них осуществлялась за счет включения других областей мозга во время выполнения когнитивной задачи. Является ли эта компенсация когнитивным резервом? Компенсация не может быть просто нормальным ответом на когнитивные трудности. Кроме того, термин «компенсация» подразумевает попытку достичь максимальной эффективности когнитивной деятельности при повреждении головного мозга, используя те мозговые структуры или нейрональные связи, которые не активизируются в здоровом мозге. J.T. Becker и соавт. [19] сравнивали данные позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) у пациентов с БА и здоровых пожилых людей, выполняющих задание, связанное с нагрузкой на слуховую вербальную память. Испытуемым предлагалось запомнить три списка, содержащих одно, три и восемь слов. В задании с восемью словами (по сравнению с заданием на

три слова) у пациентов с БА в отличие от испытуемых контрольной группы было выявлено снижение активизации латеральной лобной коры. Однако дорсолатеральная префронтальная кора и область угловой извилины у них оказались более активными, чем в контрольной группе. Авторы предположили, что это может быть ответом на патологические изменения, характерные для БА. Такое предположение согласуется с определением компенсации. Позже, используя другие аналитические методы, те же авторы пришли к выводу, что и у пациентов с БА, и в группе контроля при выполнении мнестического задания активизировалась одна и та же базовая нейрональная сеть [22]. Исследователи полагают, что групповые различия, о которых они первоначально сообщали, могут быть результатом различной активизации одной нейрональной сети, вероятно, потому, что предложенная когнитивная задача была более сложной для пациентов с БА. В данном варианте это будет считаться когнитивным резервом.

Оценивая ответ мозга на повреждение, важно знать, какие реакции находятся в диапазоне нормального ответа, а какие возникают только при наличии патологии. В клинических исследованиях данного явления должны использоваться задачи с возможностью коррекции уровня сложности. Как только сложность задачи для исследуемых групп уравнивается, групповые различия функциональной активизации с большей вероятностью представляют собой когнитивную компенсацию, а не резерв. Y. Stern [23] исследовал, изменяются ли при БА мозговые нейрональные связи, обеспечивающие мнестическую деятельность, при этом тщательно контролировалась сложность задачи. С помощью ПЭТ оценивался региональный церебральный кровоток у пациентов с БА и здоровых пожилых людей во время выполнения слухоречевого мнестического задания. Группы были сопоставлены по сложности задачи таким образом, чтобы точность распознавания слов из предлагаемого списка каждым субъектом составляла 75% (был скорректирован размер списка, который каждый пациент должен запомнить). У здоровых пожилых людей во время выполнения задачи отмечалась активизация левой фронтальной области и базальных ганглиев слева. Аналогичным образом эти области активизировались только у 3 пациентов с БА. У остальных 11 пациентов с БА во время выполнения задачи активизировались другие области (левая височная кора, задняя цингулярная извилина). Таким образом, при когнитивной нагрузке у большинства пациентов с БА активизируются другие области головного мозга в отличие от контрольной группы, и, скорее всего, происходит включение в процесс альтернативных нейрональных связей. С одной стороны, активизация альтернативных нейрональных сетей у пациентов с БА может быть следствием компенсации, но и у здоровых людей контрольной группы также отмечалась активизация этих областей, что противоречит понятию компенсации. С другой стороны, роль, которую играет альтернативная нейрональная сеть, различалась у пациентов с БА и в контрольной группе, поскольку активизация этих зон опосредовала способность лучшего выполнения задания у пациентов с БА, но не у здоровых пожилых людей. Это может возникать из-за невозможности активизации стандартных нейрональных связей, поврежденных в результате патологического процесса и, следовательно, рассматриваться как компенсация. Подобные исследования помогают лучше

понять механизмы, лежащие в основе когнитивной компенсации и когнитивного резерва.

#### Оценка уровня когнитивного резерва

Определение характера и степени повреждения головного мозга проводится при нейропсихологических исследованиях. Оптимальной мерой повреждения головного мозга был бы некоторый анатомический показатель. При инсульте, например, это прямые измерения объема очага в сочетании с оценкой его локализации. При черепно-мозговой травме не существует методов прямой оценки повреждения нейронов, но установлены клинические показатели (в частности, продолжительность потери сознания), которые, по видимому, в какой-то степени определяют меру его тяжести. При БА также нет прямых методов измерения выраженности повреждения. Оптимальным решением этой проблемы являются длительные клинико-патологические исследования, в которых посмертные проявления патологического процесса (уменьшение количества нейрональных синапсов или отложение амилоида) изучаются в связи с клиническими проявлениями, наблюдаемыми в течение жизни. В нескольких исследованиях когнитивного резерва использован этот сложный подход. Так, D.A. Snowdon и соавт. [24] продемонстрировали связь между речевыми способностями в раннем возрасте и наличием патологии БА, обнаруженной при аутопсии. В некоторых исследованиях БА выявлено, что характерное снижение перфузии и метаболизма в теменных и височных отделах коры головного мозга, наблюдаемое в состоянии покоя, является показателем тяжести заболевания [25]. Дефицит перфузии коррелирует с тяжестью БА и увеличивается по мере ее прогрессирования [26], а распределение дефицита перфузии сопряжено с корковыми областями с наибольшей плотностью гистопатологических изменений [27–29]. Y. Stern и соавт. [30] показали, что у пациентов с деменцией при БА по данным ПЭТ дефицит перфузии в теменно-височных отделах коры головного мозга был более выраженным при наличии высшего образования. Это наблюдение было подтверждено в дальнейшем G.E. Alexander и соавт. [31] результатами ПЭТ: высшее образование коррелировало с уменьшением мозгового метаболизма в префронтальной, премоторной и левой верхней областях теменной коры. Таким образом, хотя патологический процесс (дефицит перфузии) был более выражен у пациентов с высшим образованием, клинические проявления заболевания у них были сопоставимы с таковыми у пациентов с более низким уровнем образования и меньшей выраженностью патологии. Этот факт можно объяснить тем, что больные с более высоким уровнем образования имели больший когнитивный резерв.

Многие исследователи БА пытались определить, существует ли связь между показателем когнитивного резерва, таким как уровень образования, и заболеваемостью БА. Во многих исследованиях наблюдалась более высокая распространенность БА у лиц с более низким уровнем образования [32–38]. Поскольку уровень образования связан с когнитивным резервом и отрицательно коррелирует с проявлениями БА, заболевание ожидаемо реже должно встречаться у лиц с высшим образованием. В нескольких исследованиях установлено, что относительный риск развития деменции также был выше у лиц с низким уровнем образования [39–42]. В приведенных выше эпидемиологических

исследованиях использовался дихотомический подход — оценка по наличию или отсутствию БА.

Активно развиваются методы выявления и оценки последствий повреждения головного мозга. Стандартные нейропсихологические методики, как общие, так и конкретные, могут использоваться в качестве базовых при изучении когнитивного резерва. Значение непрерывной оценки результата продемонстрировано Y. Stern и соавт. [43], которые сравнивали пациентов с БА по клинической значимости теста на память. У пациентов с более высоким уровнем образования и профессиональных достижений выявлено более быстрое снижение памяти. Взаимозависимость уровня образования и скорости снижения памяти была отмечена и в другом исследовании [44]. Полученные результаты можно трактовать таким образом: поскольку пациенты с более высоким уровнем образования имеют больший когнитивный резерв, требуется большая выраженность и распространенность патологического процесса, прежде чем появится снижение памяти. Однако патологический процесс при БА прогрессирует независимо от образовательного и профессионального уровня пациента, и когда патология становится очень серьезной, просто не остается субстрата для когнитивного резерва. Таким образом, тяжесть БА при начале дефицита памяти изменяется в зависимости от когнитивного резерва, но выраженность патологии, связанной с тяжелой клинической дисфункцией, не изменяется в зависимости от когнитивного резерва. Результатом является сокращение времени между началом дефицита памяти и выраженной ее потерей у пациентов с более высоким уровнем образования. Такое объяснение основано на предположении, что патологический процесс при БА прогрессирует независимо от когнитивного резерва. Таким образом, показатели клинической динамики заболевания могут дать представление о том, как когнитивный резерв может опосредовать связь между патологическим процессом и клиническим исходом.

В отличие от исследований при БА в нескольких работах, посвященных изучению нормального старения, обнаружено более быстрое снижение когнитивных способностей у лиц с более низким уровнем образования [45–47]. Аналогично более низкий уровень образования соотносится с большим риском функционального когнитивного снижения [48]. Эти результаты указывают на то, что у здоровых людей когнитивный резерв позволяет более успешно справляться с возрастными когнитивными изменениями. Также важно учитывать некогнитивные показатели, которые могут быть опосредованы когнитивным резервом, в том числе изменения повседневной и профессиональной активности. В эпидемиологическом исследовании БА, проведенном голландскими авторами, обнаружено уменьшение числа пациентов с БА среди лиц с более высоким уровнем образования, но наличие депрессии было прогностическим неблагоприятным фактором развития деменции только в группе с высоким уровнем образования. Авторы предположили, что когнитивный резерв позволяет лицам с более высоким уровнем образования справляться с БА дольше, тем самым задерживая развитие ее когнитивных симптомов. Однако когнитивный резерв не влияет на другие проявления БА — депрессию [49]. Таким образом, у лиц с высшим образованием с большей вероятностью симптомы ранней депрессии будут ранним признаком заболевания.

Выбор методик для определения когнитивного резерва зависит от концепции когнитивного резерва, поддерживаемой конкретным исследователем. Наиболее эффективными методами измерения когнитивного резерва являются анатомические методики, такие как морфометрия, измерение окружности головы, определение количества нейронных синапсов. Возникает вопрос: является ли проявлением когнитивного резерва больший объем головного мозга и связан ли он с меньшим риском развития деменции? В нескольких исследованиях такая зависимость подтверждена [10, 14, 50, 51]. P.W. Schofield и соавт. [14] провели популяционное исследование распространенности деменции у 649 пожилых людей. Результаты оценивали в зависимости от возраста, образования, этнической принадлежности и роста. У женщин с меньшей окружностью головы симптомы БА отмечались в 2,9 раза чаще, у мужчин с меньшей окружностью головы – в 2,3 раза чаще. Эти данные свидетельствуют о том, что лица с более крупным мозгом могут иметь больший когнитивный резерв.

В других исследованиях в качестве показателей когнитивного резерва использовались грамотность, коэффициент интеллекта (IQ) и оценка конкретных когнитивных функций. В некоторых исследованиях была отмечена связь образования с сосудистой или токсической (алкогольной) деменцией, но не с БА [52–54]. Часть авторов полагают, что IQ может быть в какой-то мере более точным показателем когнитивного резерва [31, 55]. Исследователи когнитивного резерва при БА

считают, что прогрессирование альцгеймеровского патологического процесса не зависит от исходного количества нейронов. Однако в ряде работ [56, 57] предложено несколько механизмов, благодаря которым хроническая активизация нейронов, связанная с образовательными процессами (например, изучение иностранного языка) или другими воздействиями, может быть фактически защитой от развития БА. Кроме того, генетические особенности, которые определяют резервные факторы (размер мозга или объем памяти), могут влиять и на развитие патологии мозга. Недавно было признано, что взрослый мозг непрерывно генерирует новые, функционирующие нейроны [58]. Один из предложенных механизмов когнитивного резерва заключается в пластичности мозга [59]. Процессы структурной, синаптической и функциональной нейрональной пластичности, нейрогенеза могут способствовать умственной и когнитивной устойчивости.

### Заключение

Таким образом, динамические свойства головного мозга и когнитивная устойчивость продолжают активно изучаться. Фундаментальные вопросы исследования мозгового и когнитивного резервов требуют дальнейшего исследования для понимания индивидуальных особенностей КН при патологии мозга. Важной задачей остается выяснение нейрофизиологических механизмов, способствующих развитию нейропротективных интеллектуальных способностей на протяжении всей жизни.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Marois R, Ivanoff J. Capacity limits of information processing in the brain. *Trends Cogn Sci*. 2005 Jun;9(6):296-305.
2. Kopell NJ, Gritton HJ, Whittington MA, Kramer MA. Beyond the connectome: the dynamo. *Neuron*. 2014 Sep 17;83(6):1319-28. doi: 10.1016/j.neuron.2014.08.016.
3. Medaglia JD, Lynall ME, Bassett DS. Cognitive network neuroscience. *J Cogn Neurosci*. 2015 Aug;27(8):1471-91. doi: 10.1162/jocn\_a\_00810. Epub 2015 Mar 24.
4. Da Silva FL, Blanes W, Kalitzin SN, et al. Epilepsies as dynamic diseases of brain systems: basic models of the transition between normal and epileptic activity. *Epilepsia*. 2003;44 Suppl 12:72-83.
5. Pezard L, Nandrino JL, Renault B, et al. Depression as a dynamic disease. *Biol Psychiatry*. 1996 Jun 15;39(12):991-9.
6. Van den Heuvel MP, Sporns O. Network hubs in the human brain. *Trends Cogn Sci*. 2013 Dec;17(12):683-96. doi: 10.1016/j.tics.2013.09.012.
7. Stam CJ. Modern network science of neurological disorders. *Nat Rev Neurosci*. 2014 Oct;15(10):683-95. doi: 10.1038/nrn3801. Epub 2014 Sep 4.
8. Katzman R, Aronson M, Fuld P, et al. Development of dementing illnesses in an 80-year-old volunteer cohort. *Ann Neurol*. 1989 Apr;25(4):317-24.
9. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research Application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc*. 2002 Mar;8(3):448-60.
10. Graves AB, Mortimer JA, Larson EB, et al. Head circumference as a measure of cognitive reserve. Association with severity of impairment in Alzheimer's disease. *Br J Psychiatry*. 1996 Jul;169(1):86-92.
11. Murray AD, Staff RT, McNeil CJ, et al. The balance between cognitive reserve and brain imaging biomarkers of cerebrovascular and Alzheimer's diseases. *Brain*. 2011 Dec;134(Pt 12):3687-96. doi: 10.1093/brain/awr259. Epub 2011 Nov 18.
12. Perneczky R, Green RC, Kurz A. Head circumference, atrophy, and cognition: implications for brain reserve in Alzheimer disease. *Neurology*. 2010 Jul 13;75(2):137-42. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181e7ca97.
13. 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.
14. Schofield PW, Logroschino G, Andrews HF, et al. An association between head circumference and Alzheimer's disease in a population-based study of aging and dementia. *Neurology*. 1997 Jul;49(1):30-7.
15. Stern Y. Cognitive reserve and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2006 Apr-Jun;20(2):112-7.
16. Grady CL, Horwitz B, Pietrini P, et al. The effect of task difficulty on cerebral blood flow during perceptual matching of faces. *Hum Brain Mapp*. 1996;4(4):227-39. doi: 10.1002/(SICI)1097-0193(1996)4:4<227::AID-HBM1>3.0.CO;2-5.
17. Grasby PM, Frith CD, Friston KJ, et al. A graded task approach to functional mapping of areas implicated in auditory-verbal memory. *Brain*. 1994 Dec;117 ( Pt 6):1271-82.
18. Gur RC, Gur RE, Skolnick BE, et al. Effects of task difficulty on regional cerebral blood flow: Relationships with anxiety and performance. *Psychophysiology*. 1988 Jul;25(4):392-9.
19. Becker JT, Mintun MA, Aleva K, et al. Compensatory reallocation of brain resources supporting verbal episodic memory in Alzheimer's disease. *Neurology*. 1996 Mar;46(3):692-700.
20. Deutsch G, Halsey JH, Harrell LE. Exaggerated cortical blood flow reactivity in early Alzheimer's disease during successful task performance. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1993 Jan;15(1):71.
21. Grady CL, Haxby JV, Horwitz B, et al. Activation of cerebral blood flow during a visuo-perceptual task in patients with Alzheimer type dementia. *Neurobiol Aging*. 1993 Jan-Feb;14(1):35-44.
22. Herber AN, Nichols T, Wiseman MB, et al. Functional connectivity in auditory-verbal short-term memory in Alzheimer's disease. *Neuroimage*. 1996 Oct;4(2):67-77.
23. Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2012 Nov;11(11):1006-12. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70191-6.
24. Snowdon DA, Kemper SJ, Mortimer JA, et al. Linguistic ability in early life and cognitive function and Alzheimer's disease in late life. Findings from the Nun Study. *JAMA*. 1996

- Feb 21;275(7):528-32.
25. Prohovnik I, Mayeux R, Sackeim HA, et al. Cerebral perfusion as a diagnostic marker of early Alzheimer's disease. *Neurology*. 1988 Jun; 38(6):931-7.
26. Foster NL, Chase TN, Mansi L, et al. Cortical abnormalities in Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 1984 Dec;16(6):649-54.
27. Brun A, Englund E. Regional pattern of degeneration in Alzheimer's disease: Neuronal loss and histopathological grading. *Histopathology*. 1981 Sep;5(5):549-64.
28. Pearson RC, Esiri MM, Hiorns RW, et al. Anatomical correlates of the distribution of pathological changes in the neocortex in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1985 Jul;82(13):4531-4.
29. Rogers J, Morrison JH. Quantitative morphology and regional and laminar distributions of senile plaques in Alzheimer's disease. *J Neurosci*. 1985 Oct;5(10):2801-8.
30. Stern Y, Alexander GE, Prohovnik I, Mayeux R. Inverse relationship between education and parietotemporal perfusion deficit in Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 1992 Sep;32(3):371-5.
31. Alexander GE, Furey ML, Grady CL, et al. Association of premorbid function with cerebral metabolism in Alzheimer's disease: Implications for the reserve hypothesis. *Am J Psychiatry*. 1997 Feb;154(2):165-72.
32. Bonaiuto S, Rocca WA, Lippi A, et al. Impact of education and occupation on prevalence of Alzheimer's disease (AD) and multi-infarct dementia (MID) in Appignano, Macerata Province, Italy. *Neurology*. 1990; 40(Suppl. 1):346.
33. Callahan CM, Hall KS, Hui SL, et al. Relationship of age, education, and occupation with dementia among a community-based sample of African Americans. *Arch Neurol*. 1996 Feb;53(2):134-40.
34. Glatt SL, Hubble JP, Lyons K, et al. Risk factors for dementia in Parkinson's disease: Effect of education. *Neuroepidemiology*. 1996 Jan-Feb;15(1):20-5.
35. Gurland BJ, Wilder D, Cross P, et al. Relative rates of dementia by multiple case definitions, over two prevalence periods, in three cultural groups. *Am J Geriatr Psychiatry*. 1995 Winter;3(1):6-20. doi: 10.1097/00019442-199524310-00002. Epub 2012 Aug 8.
36. Hill LR, Klauber MR, Salmon DP, et al. Functional status, education, and the diagnosis of dementia in the Shanghai survey. *Neurology*. 1993 Jan;43(1):138-45.
37. Korczyn AD, Kahana E, Galper Y. Epidemiology of dementia in Ashkelon, Israel. *Neuroepidemiology*. 1991;10:100.
38. Mortel KF, Meyer JS, Herod B, Thornby J. Education and occupation as risk factors for dementia of the Alzheimer and ischemic vascular types. *Dementia*. 1995 Jan-Feb;6(1):55-62.
39. Evans DA, Beckett LA, Albert MS, et al. Level of education and change in cognitive function in a community population of older persons. *Ann Epidemiol*. 1993 Jan;3(1):71-7.
40. Letenneur L, Commenges D, Dartigues JF, Barberger-Gateau P. Incidence of dementia and Alzheimer's disease in elderly community residents of south-western France. *Int J Epidemiol*. 1994 Dec;23(6):1256-61.
41. Stern Y, Gurland B, Tatemichi TK, et al. (1994). Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *JAMA*. 1994 Apr 6;271(13):1004-10.
42. White L, Katzman R, Losonczy K, et al. Association of education with incidence of cognitive impairment in three established populations for epidemiological studies of the elderly. *J Clin Epidemiol*. 1994 Apr;47(4):363-74.
43. Stern Y, Albert S, Tang MX, Tsai WY. (1999). Rate of memory decline in AD is related to education and occupation: Cognitive reserve? *Neurology*. 1999 Dec 10;53(9):1942-7.
44. Teri L, McCurry SM, Edland SD, et al. Cognitive decline in Alzheimer's disease: A longitudinal investigation of risk factors for accelerated decline. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1995 Jan;50A(1):M49-55.
45. Albert MS, Jones K, Savage CR, et al. Predictors of cognitive change in older persons: MacArthur studies of successful aging. *Psychol Aging*. 1995 Dec;10(4):578-89.
46. Butler SM, Ashford JW, Snowdon DA. Age, education, and changes in the Mini-Mental State Exam scores of older women: Findings from the Nun Study. *J Am Geriatr Soc*. 1996 Jun;44(6):675-81.
47. Farmer ME, Kittner SJ, Rae DS, et al. Education and change in cognitive function: The epidemiologic catchment area study. *Ann Epidemiol*. 1995 Jan;5(1):1-7.
48. Snowdon DA, Ostwald SK, Kane RL. Education, survival and independence in elderly Catholic sisters, 1936-1988. *Am J Epidemiol*. 1989 Nov;130(5):999-1012.
49. Geerlings MI, Schmand B, Braam AW, et al. Depressive symptoms and risk of Alzheimer's disease in more highly educated older people. *J Am Geriatr Soc*. 2000 Sep;48(9):1092-7.
50. Aksari P, Stoppe G. Risk factors in Alzheimer's dementia. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 1996 Nov;64(11):425-32.
51. Mori E, Hirono N, Yamashita H, et al. Premorbid brain size as a determinant of reserve capacity against intellectual decline in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. 1997 Jan; 154(1):18-24.
52. Cobb JL, Wolf PA, Au R, et al. The effect of education on the incidence of dementia and Alzheimer's disease in the Framingham Study. *Neurology*. 1995 Sep;45(9):1707-12.
53. Del Ser T, Gonzalez-Montalvo JI, Martinez-Espinosa S, et al. Estimation of premorbid intelligence in Spanish people with the Word Accentuation Test and its application to the diagnosis of dementia. *Brain Cogn*. 1997 Apr; 33(3):343-56.
54. Fratiglioni L, Grut M, Forsell Y, et al. Prevalence of Alzheimer's disease and other dementias in an elderly urban population: Relationship with age, sex and education. *Neurology*. 1991 Dec;41(12):1886-92.
55. Albert S, Teresi JA. Reading ability, education, and cognitive status assessment among older adults in Harlem, New York City. *Am J Public Health*. 1999 Jan;89(1):95-7.
56. Katzman R. (1993). Epidemiology, education, and the ecology of Alzheimer's disease. *Neurology*. 1993 Jan;43(1):13-20.
57. Swaab DF, Lucassen PJ, Salehi A, et al. Reduced neuronal activity and reactivation in Alzheimer's disease. *Prog Brain Res*. 1998;117:343-77.
58. Gould E, Reeves AJ, Graziano MS, Gross CG. Neurogenesis in the neocortex of adult primates. *Science*. 1999 Oct 15;286(5439):548-52.
59. Fratiglioni L, Wang H. Brain reserve hypothesis in dementia. *J Alzheimers Dis*. 2007 Aug;12(1):11-22.
60. Sattler C, Toro P, Schönknecht P, Schröder J. Cognitive activity, education and socioeconomic status as preventive factors for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Psychiatry Res*. 2012 Mar 30;196(1):90-5. doi: 10.1016/j.psychres.2011.11.012. Epub 2012 Mar 4.

Поступила 28.08.2018

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.