

Механизмы и функции церебрально-когнитивного резерва при болезни Альцгеймера: нарративный обзор литературы

Mechanisms and functions of the cerebral-cognitive reserve in patients with Alzheimer's disease: a narrative review

doi: 10.17816/CP15526

Обзор

Alena Sidenkova¹, Vasilisa Litvinenko¹,
Vladimir Bazarny¹, Alexei Rezaikin¹,
Alexander Zakharov², Lyudmila Baranskaya¹,
Ekaterina Babushkina¹

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

² Samara State Medical University, Samara, Russia

Алена Сиденкова¹, Василиса Литвиненко¹,
Владимир Базарный¹, Алексей Резайкин¹,
Александр Захаров², Людмила Баранская¹,
Екатерина Бабушкина¹

¹ Уральский государственный медицинский университет,
Екатеринбург, Россия

² Самарский государственный медицинский университет,
Самара, Россия

ABSTRACT

BACKGROUND: The need for scientific knowledge about aging is predicated on the demand of modern society to extend the active life of a person. To maintain intellectual longevity, it is necessary to take into account not only the pathological, but also compensatory mechanisms that arise during aging. The cerebral-cognitive reserve (CCR) influences the rate of transition from pre-phenomenological stages to the clinical stage of the disease, thereby changing the prognosis of Alzheimer's disease (AD).

AIM: The aim of this work was to review meta-analyses from studies that have examined the principles and functions of the CCR in people with AD.

METHODS: The work included 83 scientific publications devoted to the issues of the CCR in neurodegenerative diseases such as AD. The Results and Discussion sections of this article provide reviews of the results of 12 meta-analyses published from 2012 to 2024 and selected from the PubMed and eLibrary databases using the following keywords in English and Russian: "cerebral reserve", "cognitive "reserve", and "Alzheimer's disease". The scope of the definition was not limited, since the goal here was to determine the terminological boundaries of the concepts of "cognitive reserve" and "single brain reserve".

RESULTS: The modern understanding of AD as a biological continuum covering the preclinical, prodromal, and clinical phases of the disease makes it possible to infer that insufficiency of protective factors underlies the progression of AD. The cognitive reserve is involved in the sanogenetic protective mechanism during neurodegeneration. The cognitive reserve is a theoretical concept that reflects modern research's understanding of how the integrative functioning of the brain (cerebral) and cognitive reserves extend the period of active intellectual longevity through energy-saving mechanisms. It considers these mechanisms as central to healthy mental activity and in slowing the progression of neurodegenerative diseases. At some point, an increase in excess interneuronal activity that reflects

the hypercompensatory function of the reserve would accelerate the depletion of brain structures and contribute to clinical and psychopathological manifestations of AD.

CONCLUSION: The concept of the CCR puts the spotlight on the need to determine the compensatory indicators of cognitive deficit in AD, assess the architecture and volume of the reserve, and develop and follow protocols for its maintenance. It appears just as crucial to adopt measures to prevent the Reserve's depletion as early as at the preclinical stages of the disease. Elaborating protective and compensatory mechanisms that help to maintain the functional activity of the brain in conditions of neurodegeneration, that is, CCR, require further research and can form a conceptual basis for the prevention of AD, starting from the preclinical stages of the disease.

АННОТАЦИЯ

ВВЕДЕНИЕ: Необходимость научного познания старения мозга обусловлена запросами современного общества на продление активной жизни человека. Для поддержания интеллектуального долголетия необходимо учитывать не только патологические, но и компенсаторные механизмы, участвующие в старении. Церебро-когнитивный резерв (ЦКР) оказывает влияние на скорость перехода дофеноменологического этапа к клиническому этапу болезни, тем самым изменяя прогноз болезни Альцгеймера (БА).

ЦЕЛЬ: Произвести обзор научных публикаций, посвященных изучению механизмов и функций ЦКР у лиц, страдающих БА.

МЕТОДЫ: В работу было взято 83 публикации по проблеме ЦКР при нейродегенеративном заболевании на примере БА. В обзор вошли 12 метаанализов, опубликованных с 2012 по 2024 год, отобранных в базе данных PubMed и электронной библиотеке eLIBRARY по следующим ключевым словам на русском и английском языке: «церебральный резерв», «когнитивный резерв», «болезнь Альцгеймера». Глубину поиска не ограничивали, поскольку одной из задач работы было определение терминологических границ понятий «когнитивный резерв» и «церебральный резерв».

РЕЗУЛЬТАТЫ: Современное представление о БА как о биологическом континууме, охватывающем доклиническую, продромальную и клиническую фазу заболевания, позволяет понять, что недостаточность протективных механизмов лежит в основе прогрессивности БА. Когнитивный резерв является примером саногенетического защитного механизма при нейродегенерации. Когнитивный резерв — это теоретическая концепция, отражающая представления современных исследователей об интегративном функционировании мозгового (церебрального) и когнитивного резервов, пролонгирующих период активного интеллектуального долголетия за счет энергосберегающих стратегий, лежащих в основе здоровой психической активности и снижающих прогрессивность нейродегенеративной болезни. На этапах развернутого заболевания чрезмерная межнейронная активность, отражающая гиперкомпенсаторную функцию резерва, способствует ускоренному истощению мозговых структур, облегчая клинико-психопатологические проявления БА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Концепция ЦКР делает актуальным вопрос поиска компенсаторных механизмов когнитивного дефицита при БА, а также оценку структуры и объема резерва, разработку и реализацию программ его поддержания, профилактики его истощения, начиная с доклинического этапа болезни. Защитно-компенсаторные механизмы поддержания функциональной активности головного мозга в условиях нейродегенерации, то есть ЦКР, требуют дальнейшего изучения и могут составить концептуальную основу профилактики БА, начиная с доклинических стадий заболевания.

Keywords: *scerebral reserve; cognitive reserve; Alzheimer's disease*

Ключевые слова: *церебральный резерв; когнитивный резерв; болезнь Альцгеймера*

ВВЕДЕНИЕ

Необходимость научного познания старения мозга обусловлена запросами современного общества на продление активной жизни человека. Исследователи убеждены, что для поддержания интеллектуального долголетия необходимо учитывать не только патологические, но и компенсаторные механизмы, участвующие в старении [1]. По мнению Stern и соавт., одним из механизмов, с помощью которых человек может быть защищен от клинически значимого снижения когнитивных функций даже при наличии нейродегенерации, является когнитивный резерв (КР) [2]. Не только Stern, но и другие авторы отмечают, что благодаря КР увеличиваются эффективность работы мозга и интеллектуальная продуктивность [3]. Люди с высоким КР оказываются устойчивыми в отношении клинических проявлений болезни Альцгеймера (БА) и других нейродегенеративных заболеваний [4, 5]. При посмертных исследованиях головного мозга у некоторых прижизненно когнитивно сохраненных пожилых людей выявлен большой объем атрофически-дегенеративного поражения мозговой ткани [6]. Такое несоответствие между выраженностью поражения головного мозга и тяжестью клинических признаков (либо их отсутствием) и легло в основу концепции КР [7].

На сегодняшний день признано, что патофизиологические изменения в головном мозге начинаются задолго до возникновения клинических симптомов болезни, а спектр БА простирается от клинически бессимптомного до тяжелого течения [8]. Достижения в области изучения биомаркеров способствовали пониманию БА как структурно сложного процесса, движущегося по непрерывному континууму [9, 10]. Патофизиологическим обоснованием континуума БА служит этиологическая и патогенетическая многофакторность этого заболевания [11]. Генетические мутации, амилоидо- и таупатия, нейровоспаление, митохондриальная дисфункция и другие патологические процессы, являясь биомаркерами, вовлечены в многозвеньевой патогенез БА за десятилетия до возникновения первых клинических симптомов, обеспечивая постепенный, неуклонно прогрессирующий характер этой болезни [16, 17].

Переход латентного додементного периода в феноменологически проявленную стадию БА зависит от взаимодействия патологических и защитных

(протективных) факторов. Вероятно, наличие КР препятствует переходу БА в клиническую стадию у части носителей биомаркеров БА [18]. Иными словами, люди отличаются между собой способностью справляться с изменениями, возникающими в результате старения, болезней или травм головного мозга. При этом пациенты с БА, имеющие феноменологически схожие проявления заболевания и сопоставимый когнитивный дефицит, могут иметь различные патоморфологические изменения в головном мозге. Возникает вопрос: какова мера устойчивости мозга в отношении патогенных воздействий? Также остается неясным значение церебральных саногенетических механизмов и роль церебро-когнитивного резерва (ЦКР) на латентной и клинически проявленной стадиях заболевания.

Целью нашей работы было провести обзор научных публикаций, посвященных изучению механизмов и функций ЦКР у лиц, страдающих БА.

МЕТОДЫ

Критерии соответствия

Критерии включения публикаций в обзор:

- полнотекстовые публикации (метаанализы, оригинальные исследования, описательные обзоры), отобранные по ключевым словам «церебральный резерв», «когнитивный резерв», «болезнь Альцгеймера» («cognitivereserve», «cerebraldisease», «Alzheimer’sdisease»);
- отобранные для обзора публикации должны были содержать описание, анализ или результаты исследований выборки лиц, страдающих БА, которая диагностирована в соответствии с критериями БА Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) или Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам, 5-е изд. (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition — DSM-5).

Критерии невключения:

- отсутствие верификации пациентов, включенных в отобранные работы, как лиц с БА в соответствии с критериями МКБ-10 и DSM-5.

Источники информации

По комбинации перечисленных выше ключевых слов, дающей высокоуровневое описание содержания и повышающей эффективность поиска публикаций,

выполнен описательный обзор 83 научных публикаций, направленный на изучение состояния вопроса о механизмах и функциях ЦКР при БА. Отбор публикаций осуществлен на основе критериев включения (см. выше). Материалом для исследования послужили публикации, размещенные в поисковой системе по биомедицинским исследованиям PubMed и электронной библиотеке eLIBRARY.

Глубина поиска авторами не ограничивалась, поскольку одной из задач работы было определение терминологических границ понятий «когнитивный резерв» и «церебральный резерв», поэтому в списке литературы можно встретить источники давностью десять и более лет.

Разделы статьи «Результаты» и «Обсуждение» представлены обзором 12 метаанализов, опубликованных с 2012 по 2024 год, отобранных в базе данных PubMed по вышеуказанным ключевым словам.

Стратегия поиска

Поиск публикаций осуществляли поэтапно. Последовательность поиска отражена на рис. 1.

Процесс отбора

Отбор каждой публикации произведен посредством ручного поиска. Над поиском и отбором публикаций работали несколько специалистов, входящих в коллектив авторов настоящей работы (см. разд. «Вклад авторов»). Часть публикаций, отобранных на этапе скрининга, не была допущена к дальнейшему анализу, поскольку не соответствовала критериям включения.

Анализ результатов

Авторы проанализировали каждую публикацию и обобщили информацию из отобранных научных источников. Результаты обобщения представлены в структурированном тексте, таблицах, рисунках.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Концепция когнитивного резерва

Отдельные исследователи нейродегенеративных расстройств задаются вопросом: что позволяет некоторым людям сохранять когнитивные способности при наличии существенного дегенеративного поражения

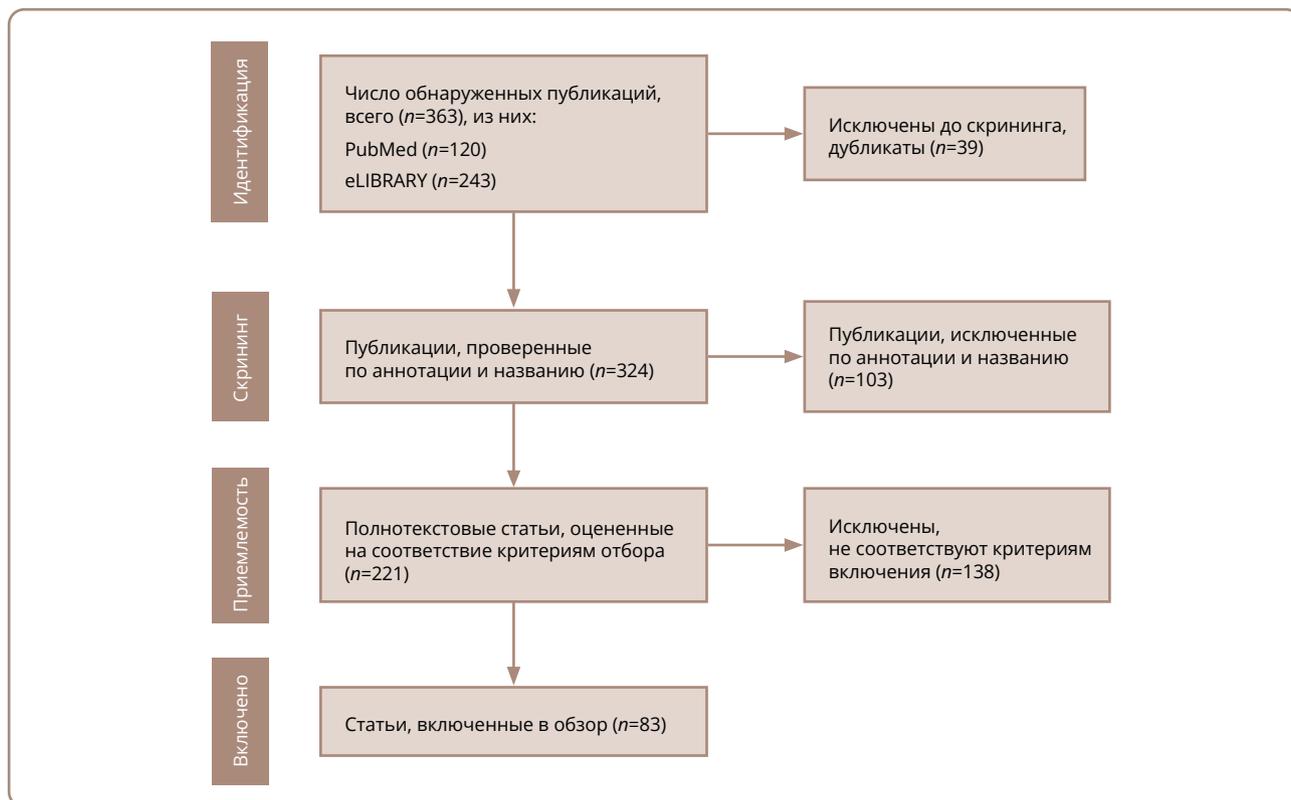


Рисунок 1. Этапы поиска публикаций, подвергнутых дальнейшему анализу.

Источник: Сиденкова А.П. и соавт., 2024.

Таблица 1. Формирование понятия «когнитивный резерв»

Авторы	Год публикации	Определение когнитивного резерва
Stern [19]	2002	КР — это суммирующий фактор, на который влияет накопление различного опыта на протяжении всей жизни, он не может быть измерен напрямую вследствие многофакторности, динамичности
Soldan и соавт. [20]	2017	КР — это теоретическая умозрительная абстрактная концепция, которая предполагает, что более активное участие в когнитивно-стимулирующей деятельности в течение всей жизни изменяет мозг таким образом, что снижается негативное влияние патологии мозга на когнитивные функции
Stern и соавт. [21]	2019	КР — это индивидуальная способность оптимизации когнитивных функций за счет дифференцированного вовлечения в мозговую активность структур или нейронных сетей мозга
Soldan и соавт. [22]	2020	КР — это свойство мозга, которое смягчает последствия патологии мозга или повреждения когнитивных функций
Stern и соавт. [23]	2022	Определение резерва включает самостоятельные компоненты: 1) оценку повреждения головного мозга, влияющего на когнитивные функции; 2) оценку когнитивной функции; 3) измерение переменной, которая влияет на этапы (1) и (2)

ткани мозга, каковы механизмы реализации КР? Для ответа на этот вопрос необходимо четко очертить терминологические границы понятия «когнитивный резерв» (табл. 1).

По нашему мнению, исчерпывающее определение КР до настоящего времени так и не сформулировано, но взгляд на КР как на совокупность процессов, противостоящих нейродегенерации, начиная с самых ранних доклинических этапов, позволяет ответить на вопрос, почему одни успешно справляются с прогрессирующей нейропатологией, а другие не могут переносить тот же уровень поражения мозговой ткани.

Для изучения и оценки саногенетических механизмов при нейродегенерации необходимо знать особенности этого патогенетического процесса. Краткий обзор современных моделей развития БА представлен в табл. 2.

Авторы метаанализа 17 когортных исследований функциональной МРТ (фМРТ) указывают на высокую вероятность развития деменции у лиц с локальной высокой активацией передней поясной извилины левого полушария во время когнитивных задач в сравнении с теми пожилыми людьми, у которых при интеллектуальной нагрузке активируется широкая сеть областей, включая медиальные и латеральные лобные области, предклинье. То есть БА влияет на лобно-теменные сети, осуществляющие когнитивный контроль, связанный с общими задачами. Вероятность развития деменции увеличивается в два раза при обнаружении нескольких биомаркеров, например, изменений специфической фМРТ

активности и таупатии [28]. Вероятность выявления деменции у носителей нейродегенерации повышается, что подтверждено в различных исследовательских когортах: так, например, в когорте с нейровизуализационно подтвержденным поражением мозга вероятность развития деменции составила 54% в сравнении с 26%-ной вероятностью развития деменции в контрольной группе [29]. Но наличие нейродегенерации не означает обязательного выявления деменции при клинической и нейропсихологической оценке. Действительно, исследования показали, что у значительной части пожилых людей с выраженным нейродегенеративным поражением мозга, проживающих в сообществе, деменция все же не развивается. Они объясняют это кажущееся несоответствие совокупным влиянием нескольких факторов: генетическим полиморфизмом, сопутствующей патологией мозга, медленным прогрессированием заболевания, фактором образа жизни, объемом ЦКР, преждевременной смертностью от конкурентных болезней [30].

Понятие церебрального и когнитивного резервов

По мнению некоторых исследователей, целесообразно выделять церебральный (пассивный) и когнитивный (активный) резерв [21]. Однако не все ученые согласны с таким делением и описывают концепцию единого резерва обобщенно, используя термин «когнитивный» резерв [31]. Мы все же рассмотрим механизмы, лежащие, по мнению разных авторов, в основе церебрального и когнитивного резервов (табл. 3).

Таблица 2. Динамические модели болезни Альцгеймера

Авторы	Год публикации	Содержание модели БА
<i>Гипотетическая модель динамических биомаркеров патологического каскада БА</i>		
Jack и соавт. [24]	2010	Последовательная смена предсимптоматической, продромальной и заключительной фазы заболевания обусловлена взаимодействием двух типов биомаркеров: – биомаркеров, ассоциированных с наличием заболевания; – биомаркеров, связанных со стадией (то есть с прогрессированием) заболевания.
<i>Биомаркерная модель преклинической БА</i>		
Sperling и соавт. [25]	2011	Отражает совокупную нелинейную динамику нескольких видов биомаркеров: – биомаркеры Аβ-амилоидоза головного мозга представлены уменьшением содержания Аβ42 в спинномозговой жидкости и повышенным удержанием индикатора амилоида при визуализации посредством ПЭТ; – биомаркер повреждения нейронов обусловлен повышенным уровнем т-протеина в спинномозговой жидкости; – биомаркер синаптической дисфункции, представленный снижением поглощения фтордезоксиглюкозы 18F при ПЭТ, отражает гипометаболизм в височно-теменной области; – биомаркер нейродегенерации указывает на стадию БА; атрофия медиальной височной доли, паралимбической и височно-теменной коры головного мозга выявляется с использованием структурной МРТ.
<i>Модель БА рабочей группы Национального института старения и Ассоциации исследований Альцгеймера (National Institute on Aging and Alzheimer's Association Research Framework, NIA-AA), 2018</i>		
Jack и соавт. [26]	2018	Диагностика БА должна опираться на объединенные (клинические и биомаркерные) диагностические критерии. Согласно этим критериям, раннюю доклиническую, дофеноменологическую стадию БА диагностируют при наличии <i>in vivo</i> биомаркера Аβ. Диагноз БА (клинически проявленной) подтверждается при обнаружении <i>in vivo</i> аномальных биомаркеров Аβ и патологического т-протеина, а также нейрокогнитивных нарушений.
<i>Мультимаркерная модель БА (А/Т/Н)</i>		
Lodder и соавт. [27]	2021	Учитывает профили нескольких биомаркеров, обнаруженных у обследуемого лица: – «А» относится к амилоидной патологии; определяется наличием Аβ42 или Аβ42/Аβ40 в спинномозговой жидкости или выявлением Аβ в структурах мозга при проведении ПЭТ; – «Т» относится к т-патологии; определяется наличием фосфо-т в спинномозговой жидкости или выявлением патологических филаментов-т (внутриклеточных нитевидных образований т-белка) в паренхиме мозга при проведении ПЭТ; – «N» относится к нейродегенерации; подтверждается наличием т в спинномозговой жидкости и в мозговой ткани при проведении МРТ или ПЭТ с 18F-фтордезоксиглюкозой

Примечание: БА — болезнь Альцгеймера; ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография.

Таблица 3. Механизмы церебрального резерва

Автор	Год публикации	Концепция
Barnes, McNaughton [32] Norris и соавт. [33]	1980 1996	В экспериментальных моделях на животных показано, что в основе ЦР лежит не число нейронов, а их пластичность и качество связей между ними.
Katzman и соавт. [7]	1988	В понятие ЦР включены такие параметры, как размер мозга, долевое соотношение здоровых нейронов и нейронов, пораженных патологическим процессом, структурная целостность нейронов и синапсов. Эта модель определяет мозговой резерв как органное (физическое) качество мозга: у некоторых людей мозг крупнее, с большим числом нейронов и синапсов, что, по мнению исследователей, поддерживает устойчивость мозга к повреждениям, препятствуя когнитивным дисфункциям.
Kunkle и соавт. [34]	2019	Проявление ЦР очевидно при потере нейрона, проявляющейся укорочением аксонов; истончение дендритов ведет к потере путей, передающих сигналы между телами нейронов, при этом через оставшиеся синапсы подается более мощный сигнал, чем в норме. Это результирует в гипервозбудимости нейронов.
Soldan и соавт. [35]	2020	ЦР — это морфологическое понятие, отражающее структурные свойства мозга, обеспечивающие его способность к поддержанию когнитивных функций, несмотря на значительную утрату их материального субстрата.

Примечание: ЦР — церебральный резерв.

Авторы многоцентрового наблюдательного исследования преддементной стадии БА Германского центра нейродегенеративных исследований представили доказательства того, что большие объемы подполей гиппокампа, особенно CA1, могут представлять собой резервный механизм мозга, который позволяет людям с амилоидными патологическими изменениями быть когнитивно нормальными, не испытывая субъективного снижения когнитивных функций [36]. В этом же исследовании показано, что этот эффект не зависит от уровня образования, психологических или социальных особенностей испытуемых [36]. Напротив, другие авторы указывают, что механизмы ЦР тесно ассоциированы с патологией т-протеина и ареалом его отложения в медиальной и нижней височной доле головного мозга [37].

По мнению некоторых авторов, КР — это свойство мозга, которое обеспечивает большую эффективность когнитивных процессов, чем можно ожидать, учитывая степень поражения мозга, обусловленную какой-либо патологией: нейродегенерацией, черепно-мозговой травмой или иным заболеванием [38]. В метаанализе когортных исследований локусной привязанности КР при здоровом старении, БА и легких когнитивных нарушениях, например, при синдроме мягкого когнитивного нарушения или легкого когнитивного снижения (Mild Cognitive Impairment, MCI) посредством функциональной МРТ и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) головного мозга обнаружено, что при здоровом и патологическом старении КР обеспечивается разными областями мозга [39]. При выполнении одних и тех же когнитивных задач у здоровых пожилых людей активизируется широкая сеть мозговых областей, включая медиальные и латеральные лобные области (передняя поясная извилина, дорсолатеральная префронтальная кора, предклинье). У пациентов с БА и амнестическим типом MCI успешное выполнение этой же когнитивной задачи связано с изолированной активацией передней поясной извилины [40]. Также продемонстрирована положительная корреляция между объемом мозга и КР [41]. В систематическом обзоре Harrison и соавт. рассмотрели КР как способность использовать более эффективные и гибкие когнитивные стратегии, задействуя альтернативные сети, которую можно тренировать посредством непрерывных умственных упражнений [42].

Результаты метаанализов указывают на то, что на КР влияют многочисленные факторы окружающей среды и психологические особенности индивида, например, геротрансцендентность, психологическое благополучие, применяемые копинг-стратегии, стратеги саморегуляции поведения, действующие на протяжении всей жизни [43].

Механизм когнитивного (активного) резерва обеспечивается следующим комплексом морфофункциональных и психосоциальных факторов:

- морфофункциональные особенности мозговых клеток включают относительно увеличенный размер тела нейрона, большое число аксонов, синапсов, интенсивный синтез ДНК и РНК, активную работу пресинаптических рецепторов [28].
- психологические и социальные факторы, формирующиеся на протяжении предшествующих лет жизни, это уровень образования, профессиональная принадлежность, показатели интеллекта, объем досуговой деятельности, познавательная, коммуникативная, социальная, мотивационная активность субъекта [44–46].

Согласно современным данным, церебральный и когнитивный резерв не исключают друг друга. Структурные особенности и динамическая емкость нейрональной сети обуславливают качество функционирования мозга в условиях возрастных изменений и церебральной патологии. Систематический обзор и метаанализ Nelson и соавт. убедительно доказывают, что более высокий КР ассоциирован с более низким относительным риском MCI или прогрессирования деменции, снижает риск клинически проявленной БА почти вдвое (47%) [47]. Эти результаты говорят о том, что КР задерживает начало MCI и деменции при БА, а, следовательно, выступает как потенциальная цель для профилактических вмешательств.

Модель ЦР и модель КР отражают субстратный и функциональный уровень работы мозга, это единый церебро-когнитивный резерв (ЦКР). ЦКР динамичен и зависит от средовых воздействий и жизненного опыта индивида на протяжении всей его жизни.

Функции церебро-когнитивного резерва

Снижение неблагоприятного влияния дегенеративного процесса на мозговое функционирование, осуществляемое при участии церебро-когнитивного резерва, происходит несколькими перечисленными ниже путями.

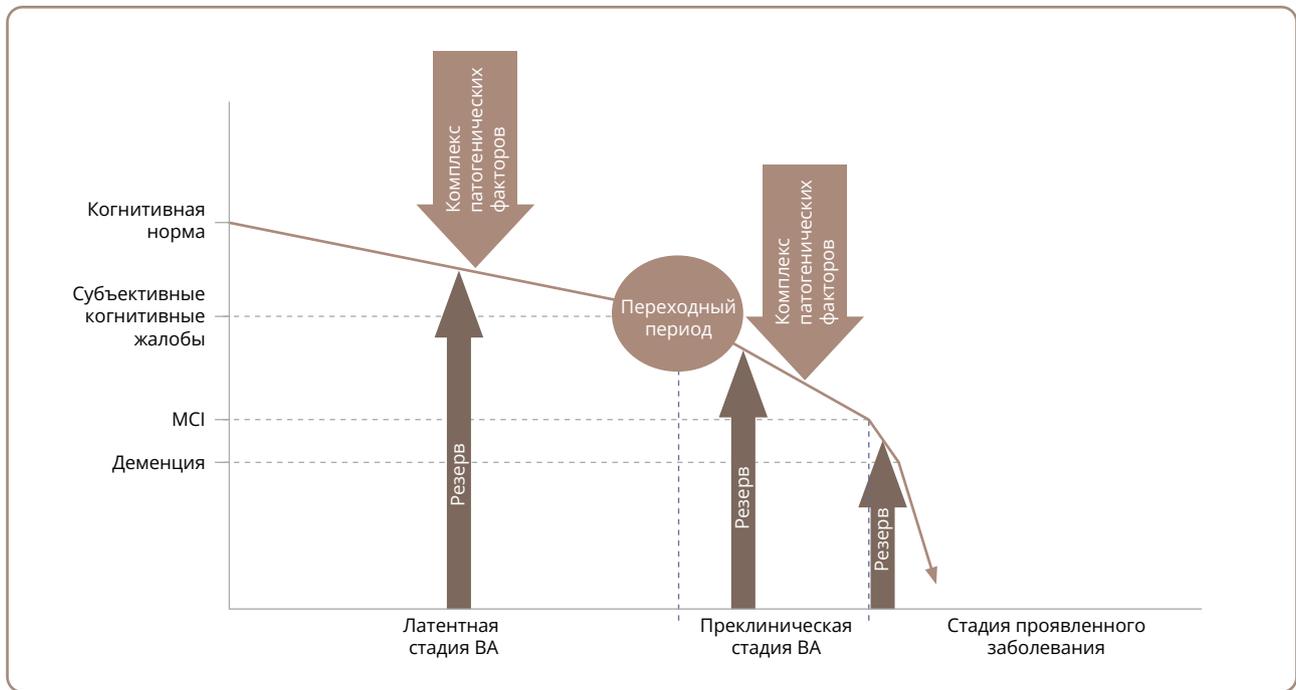


Рисунок 2. Церебрально-когнитивный резерв при болезни Альцгеймера.

Примечание: MCI — Mild Cognitive Impairment (легкое когнитивное снижение); БА — болезнь Альцгеймера.

Источник: Сиденкова А.П. и соавт., 2024.

1. ЦКР снижает риск возникновения MCI или деменции посредством механизмов, не зависящих от уровня нейродегенеративных патологических изменений головного мозга [48].
2. ЦКР взаимодействует с маркерами патологии или здоровья мозга, влияя на будущее снижение когнитивных функций или риск прогрессирования. Выраженность защитных эффектов ЦКР уменьшается по мере увеличения числа поврежденных нейронов [49].
3. Протективное влияние ЦКР усиливается при более позднем начале БА и при низкой скорости накопления поврежденного субстрата [50].
4. Носители высокого резерва подвергаются меньшему риску влияния нейродегенерации на структуру и работу мозга, чем лица с низким объемом резерва [51].

Данные исследований, вошедших в метаанализы, позволяют предполагать, что роли резерва различны при старении и нейродегенерации (рис. 2).

Механизмы ЦКР препятствуют прогрессирующему истощению регуляторной функции коры, поддерживают мотивационную поведенческую активность, обеспечивают функциональную асимметрию

полушарий, выполняя нейропротекторную функцию при нормальном старении [52, 53].

Механизмы ЦКР поддерживают активность лобных отделов мозга, гиппокампа, компенсируют дисфункцию этих отделов, позволяя сохранить когнитивные регуляторные функции на доклинических этапах БА, предположительно — за счет относительно большей площади гиппокампальных подполей Бродмана (CA1/CA2/CA3 и субикулума), что указано в результатах работы по изучению данных функциональной МРТ при БА [54].

ЦКР сдерживает клиническую манифестацию БА до тех пор, пока не произойдет истощение резерва. У лиц с большим объемом ЦКР клиническое начало БА имеет яркие проявления, высокий темп прогрессивности, насыщено аффективной патологией и поведенческими нарушениями, поскольку нейродегенеративная патология, сдерживаемая резервом, при его истощении представлена выраженной синаптической и холинергической нейрональной дисфункцией [55]. На этом этапе болезни ЦКР представляет собой механизм компенсации, направленный на реорганизацию ресурсов мозга [39].

Согласно данным еще одного метаанализа, у пожилых пациентов с БА и MCI прежде активные,

координированные и обширные нейронные сети перестают функционировать, при необходимости решать задачи активируются энергозатратные ассоциативные связи в лобно-височных областях, компенсирующие утраченные возможности прежних обширных здоровых сетей [56]. De Las Fuentes и соавт. в своем метаанализе попытались объяснить интенсивное снижение когнитивных функций среди участников с высоким ЦКР более старшим возрастом участников исследований, а следовательно, существенным накоплением амилоида и τ -протеина в момент появления симптомов, а также высокой коморбидностью с возраст-ассоциированными заболеваниями, например, с цереброваскулярной болезнью [57]. ЦКР, по-видимому, задерживает появление клинических симптомов, связанных с основной патологией БА.

Пониманию концепции ЦКР помогает анализ отдельных клинических ситуаций, типичными примерами которых являются случаи крайне быстрой прогрессивности слабоумия у высокообразованных людей, занимающихся активным интеллектуальным трудом. Среди некоторых специалистов бытует мнение, что уровень образования служит неким страхующим фактором от развития тяжелого когнитивного расстройства [58]. Согласно таким представлениям, вышеуказанный пример драматически быстрого исхода БА в тяжелую деменцию оказывается непонятным исключением. Давыдовский в своей книге «Проблемы причинности в медицине» указывает на то, что любая болезнь является результатом взаимодействия комплекса патогенных процессов и защитно-приспособительных механизмов, направленных на восстановление нарушенной саморегуляции организма [59]. Фактическим проявлением болезни оказывается несостоятельность факторов защиты, после «падения» которых болезнь прорывается вовне. Любопытен также вывод авторов роттердамского исследования у пациентов с сосудистой патологией головного мозга о том, что снижение риска слабоумия у высокообразованных участников исследования можно объяснить более высоким ЦКР [60]. С этой точки зрения деменция клинически наблюдается после того, как ЦКР истощается до определенного порога. Меньший начальный ЦКР будет означать, что потребуются меньшие изменения, чтобы порог деменции, при котором нарушения станут очевидны, был достигнут, тогда как больший ЦКР, предположительно,

обеспечит большую защиту от деменции. Согласно этой теории, ЦКР может отражать либо врожденные различия в когнитивных способностях, обусловленные особенностями пренатального синаптогенеза, либо постнатальное созревание структур мозга (миелинизацию, синаптический спрутинг, формирование интрацеребральных межлокусных иерархических связей и др.), обеспечивающее качество познавательных процессов. В любом случае уровень образования будет показателем большего ЦКР [61].

ОБСУЖДЕНИЕ

Поиски механизмов развития БА привели современных авторов к пониманию того, что проявления болезни являются результатом взаимодействия разнонаправленных процессов — традиционно широко изучаемой нейродегенерации и действия саногенеза, представленного церебро-когнитивным резервом. Целью настоящего обзора является обобщение результатов метаанализов, оригинальных исследований, посвященных изучению механизмов и функций ЦКР у лиц с БА. Введение понятия ЦКР позволяет ответить на вопрос: почему не у всех лиц с доклинической БА происходит переход на клинический этап болезни, несмотря на сформировавшийся патологический процесс, подтверждаемый биомаркерами? По мнению ряда авторов, этот переход возможен в случае «проигрыша» защитных саногенетических механизмов, не справляющихся с сохранением гомеостаза организма в условиях нарастания церебрального поражения, обусловленного нейродегенерацией [62, 63–66]. По мере увеличения числа поврежденных нейронов (подтверждается амилоидозом и таупатией) снижается протективная роль ЦКР, пассивно поддерживающая толерантность мозга к повреждениям [67]. При ускорении прогрессивности патологического процесса и нарастании когнитивного дефекта, что подтверждается морфологическими биомаркерами, функция ЦКР меняется с протективной на компенсаторную, что проявляется нерациональным, энергозатратным широким вовлечением неповрежденных мозговых структур в выполнение когнитивных задач [68, 69]. Вовлечение ЦКР в общий сценарий БА позволяет рассматривать его как фактор или группу факторов, способных изменять ожидаемую траекторию развития нейродегенеративной болезни [70, 71].

Мы полагаем, что ЦКР формируется задолго до старения мозга. В работе Robitaille и соавт. показано, что преморбидный уровень интеллекта, качество и вид досуга обратно коррелируют с региональной метаболической активностью мозга и мозговым кровотоком в различных корковых и подкорковых областях в состоянии покоя [72]. Это позволяет выдвинуть предположение о том, что различия в развитии деменции могут быть ассоциированы с индивидуальными особенностями в экологических и социальных факторах не только во взрослом или позднем возрасте, но также в детстве и молодости. Liberati и соавт. считают, что КР не является фиксированным фактором, а постоянно изменяется под воздействием окружающей среды и жизненного опыта на протяжении всей жизни, даже если мозг уже поражен [73]. С этим согласны и Valenzuela и Sachdev, указывая, что именно поэтому образование, полученное в детстве и молодости, гипотетически может повысить объем КР и, как следствие, отсрочить клинические проявления нейродегенерации [74].

По мнению некоторых исследователей, механизмы, лежащие в основе ЦКР, участвуют в избирательном усилении и рекрутировании связей между нейронами. Результаты метаанализа показывают, что сохранение когнитивных способностей, исполнительской функции является результатом работы ЦКР, несмотря на уменьшение объема гиппокампа, ассоциативной, лобно-теменной коры в условиях нарастающей нейродегенерации [75].

Рассогласованная работа областей мозга (мозговой сети) является одной из важных особенностей нейродегенерации. Компенсаторная функция ЦКР позволяет реорганизовать активность мозговых сетей и сохранить когнитивные функции [76].

Таким образом, функциональное значение ЦКР у здоровых людей и у лиц с нейродегенерацией различается. При нормальном старении эффективно функционирующий ЦКР обеспечивает баланс активности мозговых сетей и энергосбережения при выполнении интеллектуальных задач [77]. На этапах развернутого заболевания чрезмерная межнейронная активность, отражающая гиперкомпенсаторную функцию резерва, способствует ускоренному истощению мозговых структур, облегчая клинико-психопатологические проявления БА [20, 78].

Перспективы дальнейших научных исследований проблемы церебрально-когнитивного резерва

Представление о ЦКР как о динамической системе, сохраняющей способность к изменениям посредством внешнесредовых воздействий и жизненного опыта на протяжении всей жизни и даже при нейродегенеративном поражении, согласуется с результатами метаанализа об эффективности нейрокогнитивной тренировки в повышении устойчивости мозга даже у пациентов с МСІ и БА [79]. Обзор нейровизуализационных исследований показал, что у пожилых пациентов с БА и амнестическим типом МСІ сохраняются компенсаторные механизмы активации нейронных сетей при решении когнитивных задач [80]. Авторы других работ рассматривают ЦКР как способность к эффективным и гибким когнитивным стратегиям, которую можно аугментировать посредством нейрокогнитивного вмешательства, что позволяет рассматривать его потенциал в программах профилактики деменции при БА [81, 82].

Таким образом, перспективными научными направлениями развития концепции ЦКР можно считать:

- решение задачи по определению объема резерва, что даст возможность установить степень устойчивости мозга в отношении преодоления феноменологического барьера нейродегенерации, то есть перехода БА с латентного на клинический этап;
- соотнесение параметров резерва с различными типами биомаркеров (биомаркеры нейродегенерации, биомаркеры прогрессивности), которое даст возможность прогнозировать вероятные сценарии взаимосвязи патологических и протективных факторов, что необходимо для разработки индивидуальных программ профилактики трансформации доклинических форм БА в клинические [77, 78].

Ограничения

Полнота охвата научных публикаций по комбинации выбранных ключевых слов позволяет нам предполагать включение в настоящий обзор всех существующих научных работ по заданной теме из базы данных PubMed и электронной библиотеки eLIBRARY. Ограничением для включения части публикаций

в настоящий обзор являлся их описательный характер. Поиск был также ограничен вышеуказанными поисковыми системами и ключевыми словами. На наш взгляд, общим недостатком публикаций, включенных в настоящий обзор, является неоднородность материала исследований (лабораторные животные, люди), включенных в метаанализы; ретроспективность самих метаанализов; недостаточная полнота исследований, которые изначально были подвергнуты метаанализу. Таким образом, авторы настоящего обзора допускают ограниченность информации, изложенной в нем.

Настоящий обзор может быть интересен специалистам в области психического здоровья и когнитивных нейронаук.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По мнению авторов настоящего исследования, полный взгляд на механизмы становления БА невозможен без учета взаимодействия патогенетических и саногенетических факторов, примером последних является ЦКР. ЦКР оказывает влияние на скорость перехода от дофеноменологического к клиническому этапу болезни, тем самым изменяя прогноз БА. Концепция ЦКР позволяет сместить акценты в профилактике дофеноменологических форм БА и аугментировать терапевтические усилия на этапах клинически проявленной болезни за счет поддержания и усиления компенсаторных механизмов. Наша работа продемонстрировала позицию различных исследователей в отношении рассматриваемого вопроса о механизмах и функциях ЦКР на разных этапах БА. По мнению ученых, воздействие на патогенетические механизмы БА и возможность их регуляции позволят снизить возрастную заболеваемость и способствовать здоровому старению. Концепция ЦКР актуализирует проблему поиска компенсаторных механизмов когнитивного дефицита при БА, оценку структуры и объема резерва, разработку и реализацию программ его поддержания, профилактики истощения, начиная с доклинического этапа болезни.

История публикации

Рукопись поступила: 26.03.2024

Рукопись принята: 11.07.2024

Опубликована онлайн: 26.08.2024

Вклад авторов: Алена Сиденкова — разработка концепции работы, анализ и интерпретация полученных данных, написание текста статьи, согласие нести ответственность и гарантировать, что все вопросы, связанные с точностью или единством всех частей работы, проработаны и разрешены; Василиса Литвиненко, Владимир Базарный — сбор и анализ данных; Алексей Резайкин — разработка концепции, сбор и анализ данных; Александр Захаров — редактирование текста рукописи; Людмила Баранская, Екатерина Бабушкина — анализ данных.

Финансирование: Статья не имела спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведенным исследованием и публикацией настоящей статьи.

Цитировать:

Сиденкова А.П., Литвиненко В.В., Базарный В.В., Резайкин А.В., Захаров А.В., Баранская Л.Т., Бабушкина Е.И. Механизмы и функции церебрально-когнитивного резерва при болезни Альцгеймера: нарративный обзор литературы // *Consortium Psychiatricum*. 2024. Т.5, №3. СР15526. doi: 10.17816/CP15526

Сведения об авторах

***Алена Петровна Сиденкова**, д.м.н., заведующая кафедрой психиатрии, психотерапии и наркологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5142-3992>

E-mail: sidenkovs@mail.ru

Василиса Владимировна Литвиненко, студент педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-3691-5787>

Владимир Викторович Базарный, д.м.н., проф., гл. науч. сотр. ЦНИЛ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0966-9571>

Алексей Васильевич Резайкин, к.м.н., доцент кафедры медицинской физики и цифровых технологий ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8665-5299>

Александр Владимирович Захаров, к.м.н., директор НИИ нейронаук ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4004-7474>

Людмила Тимофеевна Баранская, д.психол.н., профессор кафедры психиатрии, психотерапии и наркологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6878-5071>

Екатерина Ивановна Бабушкина, к.м.н., доцент кафедры психиатрии, психотерапии и наркологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1692-4198>

*автор, ответственный за переписку

Список литературы

1. Pristrom MS, Pristrom SL, Semenenkov II. [Aging is physiological and premature. A modern view of the problem]. *Mezhdunarodnyye obzory: klinicheskaja praktika i zdorov'e*. 2017;(5-6):40–64. Russian.
2. Stern Y, Arenaza-Urquijo EM, Bartrés-Faz D, et al. Whitepaper: Defining and investigating cognitive reserve, brain reserve, and brain maintenance. *Alzheimers Dement*. 2020;16(9):1305–1311. doi: 10.1016/j.jalz.2018.07.219
3. Weiler M, Casseb RF, de Campos BM, et al. Cognitive Reserve Relates to Functional Network Efficiency in Alzheimer's Disease. *Front Aging Neurosci*. 2018;10:255. doi: 10.3389/fnagi.2018.00255
4. Arenaza-Urquijo EM, Vemuri P. Improving the resistance and resilience framework for aging and dementia studies. *Alzheimers Res Ther*. 2020;12(1):41. doi: 10.1186/s13195-020-00609-2
5. Arenaza-Urquijo EM, Vemuri P. Resistance vs resilience to Alzheimer disease: Clarifying terminology for preclinical studies. *Neurology*. 2018;90(15):695–703. doi: 10.1212/WNL.0000000000005303
6. Dawe RJ, Yu L, Schneider JA, et al. Postmortem brain MRI is related to cognitive decline, independent of cerebral vessel disease in older adults. *Neurobiol Aging*. 2018;69:177–184. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2018.05.020
7. Katzman R, Terry R, DeTeresa R, et al. Clinical pathological and neurochemical changes in dementia: a subgroup with preserved mental status and numerous neocortical plaques. *Ann Neurol*. 1988;23(2):138–144. doi: 10.1002/ana.410230206
8. Tret'jakova VD. [Age-related changes in the brain and the factors influencing them]. *Bjulleten' nauki i praktiki*. 2022;8(7):151–191. Russian.
9. Sidenkova AP. [Aging of the brain. Cognitive continuum: cognitive norm – subjective cognitive decline – cognitive disorder]. *Social'naja i klinicheskaja psihiatrija*. 2023;33(3):88–94. Russian.
10. Sidenkova A, Calabrese V, Tomasello M, et al Subjective cognitive decline and cerebral-cognitive reserve in late age. *Translational Medicine of Aging*. 2023;(7):137–147.
11. Naumenko AA, Preobrazhenskaja IS. [Pathogenesis, diagnosis and therapy of Alzheimer's disease]. *Medicinskij Sovet*. 2015;(5):46–54. Russian. doi: 10.21518/2079-701X-2015-5-46-54
12. Avila J, Perry G. A Multilevel View of the Development of Alzheimer's Disease. *Neuroscience*. 2021;457:283–293. doi: 10.1016/j.neuroscience.2020.11.015
13. Bell KFS, Bennett DA, Cuello AC. Paradoxical upregulation of glutamatergic presynaptic boutons during mild cognitive impairment. *J. Neurosci*. 2007;27(40):10810–10817. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3269-07.2007
14. Bodranghien F, Bastian A, Casali C, et al. Consensus Paper: Revisiting the Symptoms and Signs of Cerebellar Syndrome. *Cerebellum*. 2016;15(3):369–391. doi: 10.1007/s12311-015-0687-3
15. Myakotnykh VS, Sidenkova AP, Kravchenko ES, et al. [Somatic pathology in elderly and senile persons suffering from Alzheimer's disease and Alzheimer's type dementia]. *Adv Gerontol*. 2023;36(2):256–264. Russian.
16. Lloret A, Esteve D, Lloret MA, et al. When Does Alzheimer's Disease Really Start? The Role of Biomarkers. *Int J Mol Sci* 2019;20(22):5536. doi: 10.3390/ijms20225536
17. Sidenkova A, Litvinenko V. Gender Features of the Cognitive Reserve. *Psychiatr Danub*. 2021;33(Suppl 4):745–748.
18. Nelson ME, Andel R, Hort J. Cognitive reserve, neuropathology, and progression towards Alzheimer's disease. *Aging*. 2023;15(13):5963–5965. doi: 10.18632/aging.204909
19. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc*. 2002;8(3):448–460.
20. Soldan A, Pettigrew C, Cai Q, et al. Cognitive reserve and long-term change in cognition in aging and preclinical Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2017;60:164–172. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2017.09.002
21. Stern Y, Barnes CA, Grady C, et al. Brain reserve, cognitive reserve, compensation, and maintenance: operationalization, validity, and mechanisms of cognitive resilience. *Neurobiol Aging*. 2019;83:124–129. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2019.03.022
22. Soldan A, Pettigrew C, Zhu Y, et al. Cognitive reserve and midlife vascular risk: Cognitive and clinical outcomes. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020;7(8):1307–1317. doi: 10.1002/acn3.51120
23. Stern Y, Albert M, Barnes CA, et al. A framework for concepts of reserve and resilience in aging. *Neurobiol Aging*. 2022;124:100–103. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2022.10.015
24. Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol*. 2010;9(1):119–128. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70299-6
25. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):280–292. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.003
26. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research Framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018;14(4):535–562. doi: 10.1016/j.jalz.2018.02.018
27. Lodder C, Scheyltjens I, Stancu IC, et al. CSF1R inhibition rescues tau pathology and neurodegeneration in an A/T/N model with combined AD pathologies, while preserving plaque associated microglia. *Acta Neuropathol Commun*. 2021;9(1):108. doi: 10.1186/s40478-021-01204-8
28. Colangeli S, Boccia M, Verde P, et al. Cognitive Reserve in Healthy Aging and Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis of fMRI Studies. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2016;31(5):443–449. doi: 10.1177/1533317516653826
29. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 2020;396(10248):413–446. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30367-6
30. Lemstra AW, de Beer MH, Teunissen CE, et al. Concomitant AD pathology affects clinical manifestation and survival in dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88(2):113–118. doi: 10.1136/jnnp-2016-313775
31. de Rooij SR. Are Brain and Cognitive Reserve Shaped by Early Life Circumstances? *Front Neurosci*. 2022;16:825811. doi: 10.3389/fnins.2022.825811
32. Barnes CA, McNaughton BL. Physiological compensation

- for loss of afferent synapses in rat hippocampal granule cells during senescence. *J Physiol.* 1980;309:473–485. doi: 10.1113/jphysiol.1980.sp01352
33. Norris CM, Korol DL, Foster TC. Increased susceptibility to induction of long-term depression and long-term potentiation reversal during aging. *J Neurosci.* 1996;16(17):5382–5392. doi: 10.1523/JNEUROSCI.16-17-05382.1996
 34. Kunkle BW, Grenier-Boley B, Sims R, et al. Genetic meta-analysis of diagnosed Alzheimer's disease identifies new risk loci and implicates A β , tau, immunity and lipid processing. *Nat Genet.* 2019;51(3):414–430. doi: 10.1038/s41588-019-0358-2
 35. Soldan A, Pettigrew C, Albert M. Cognitive Reserve from the Perspective of Preclinical Alzheimer Disease: 2020 Update. *Clin Geriatr Med.* 2020;36(2):247–263. doi: 10.1016/j.cger.2019.11.006
 36. Jessen F, Spottke A, Boecker H, et al. Design and first baseline data of the DZNE multicenter observational study on predementia Alzheimer's disease (DELCODE). *Alzheimers Res Ther.* 2018;10(1):15. doi: 10.1186/s13195-017-0314-2
 37. Yildirim Z, Delen F, Berron D, et al. Brain reserve contributes to distinguishing preclinical Alzheimer's stages 1 and 2. *Alzheimers Res Ther.* 2023;15(1):43. doi: 10.1186/s13195-023-01187-9
 38. Slobodin TN, Goreva AV. [Cognitive reserve: causes of decline and protective mechanisms]. *Mezhdunarodnyj nevrologicheskij zhurnal.* 2012;(3):161–165. Russian.
 39. Seblova D, Berggren R, Lövdén M. Education and age-related decline in cognitive performance: Systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies. *Ageing Res Rev.* 2020;58:101005. doi: 10.1016/j.arr.2019.101005.
 40. Chen YR, Liang CS, Chu H, et al. Diagnostic accuracy of blood biomarkers for Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment: A meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2021;71:101446. doi: 10.1016/j.arr.2021.101446
 41. Irvine K, Laws KR, Gale TM, et al. Greater cognitive deterioration in women than men with Alzheimer's disease: a meta-analysis. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2012;34(9):989–998. doi: 10.1080/13803395.2012.712676
 42. Harrison SL, Sajjad A, Bramer WM, et al. Exploring strategies to operationalize cognitive reserve: A systematic review of reviews. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2015;37(3):253–264. doi: 10.1080/13803395.2014.1002759
 43. Strizhickaja OJu. [Cognitive reserve, gerotranscendences and psychological well-being in the aging period: theoretical and empirical models]. *Problemy sovremennogo pedagogicheskogo obrazovanija.* 2017;57(13):198–208. Russian.
 44. Anderson JAE, Hawrylewicz K, Grundy J. Does bilingualism protect against dementia? A meta-analysis. *Psychon Bull Rev.* 2020;27(5):952–965. doi: 10.3758/s13423-020-01736-5
 45. Meng X, D'Arcy C. Education and dementia in the context of the cognitive reserve hypothesis: a systematic review with meta-analyses and qualitative analyses. *PLoS One.* 2012;7(6):e38268. doi: 10.1371/journal.pone.0038268
 46. Paulavicius AM, Mizzaci CC, Tavares DRB, et al. Bilingualism for delaying the onset of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Geriatr Med.* 2020;11(4):651–658. doi: 10.1007/s41999-020-00326-x
 47. Nelson ME, Jester DJ, Petkus AJ, et al. Cognitive Reserve, Alzheimer's Neuropathology, and Risk of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychol Rev.* 2021;31(2):233–250. doi: 10.1007/s11065-021-09478-4
 48. Minkova L, Habich A, Peter J, et al. Gray matter asymmetries in aging and neurodegeneration: A review and meta-analysis. *Hum Brain Mapp.* 2017;38(12):5890–5904. doi: 10.1002/hbm.23772
 49. van Loenhoud AC, Groot C, Vogel JW, et al. Is intracranial volume a suitable proxy for brain reserve? *Alzheimers Res Ther.* 2018;10(1):91. doi: 10.1186/s13195-018-0408-5
 50. Kang M, Ang TF, Devine SA, et al. A genome-wide search for pleiotropy in more than 100,000 harmonized longitudinal cognitive domain scores. *Mol Neurodegener.* 2023;18(1):40. doi: 10.1186/s13024-023-00633-4
 51. Ligthart S, Vaez A, Vösa U, et al. Genome Analyses of >200,000 Individuals Identify 58 Loci for Chronic Inflammation and Highlight Pathways that Link Inflammation and Complex Disorders. *Am J Hum Genet.* 2018;103(5):691–706. doi: 10.1016/j.ajhg.2018.09.009
 52. Bentley AR, Sung YJ, Brown MR, et al. Multi-ancestry genomewide gene-smoking interaction study of 387,272 individuals identifies new loci associated with serum lipids. *Nat Genet.* 2019;51(4):636–648. doi: 10.1038/s41588-019-0378-y
 53. Fleck JI, Kuti J, Mercurio J, et al. The Impact of Age and Cognitive Reserve on Resting-State Brain Connectivity. *Front Aging Neurosci.* 2017;9:392. doi: 10.3389/fnagi.2017.00392
 54. Rao G, Gao H, Wang X, et al. MRI measurements of brain hippocampus volume in relation to mild cognitive impairment and Alzheimer disease: A systematic review and metaanalysis. *Medicine (Baltimore).* 2023;102(36):e34997. doi: 10.1097/MD.00000000000034997
 55. van Loenhoud AC, van der Flier WM, Wink AM, et al. Cognitive reserve and clinical progression in Alzheimer disease: A paradoxical relationship. *Neurology.* 2019;93(4):e334–e346. doi: 10.1212/WNL.00000000000007821
 56. Yang X, Wu H, Song Y, et al. Functional MRI-specific alterations in frontoparietal network in mild cognitive impairment: an ALE meta-analysis. *Front Aging Neurosci.* 2023;15:1165908. doi: 10.3389/fnagi.2023.1165908
 57. de Las Fuentes L, Sung YJ, Noordam R, et al. Gene-educational attainment interactions in a multi-ancestry genome-wide meta-analysis identify novel blood pressure loci. *Mol Psychiatry.* 2021;26(6):2111–2125. doi: 10.1038/s41380-020-0719-3
 58. Li X, Zhang Y, Zhang C, et al. Education counteracts the genetic risk of Alzheimer's disease without an interaction effect. *Front Public Health.* 2023;11:1178017. doi: 10.3389/fpubh.2023.1178017
 59. Davydovskij IV. [The problem of causality in medicine]. *Moscow: Medgiz;* 1962. Russian.
 60. Mirza SS, Portegies ML, Wolters FJ, et al. Higher Education Is Associated with a Lower Risk of Dementia after a Stroke or TIA. *The Rotterdam Study. Neuroepidemiology.* 2016;46(2):120–127. doi: 10.1159/000443649
 61. Gatz M, Svedberg P, Pedersen NL, et al. Education and the risk of Alzheimer's disease: findings from the study of dementia in Swedish twins. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 2001;56(5):292–300. doi: 10.1093/geronb/56.5.p292
 62. Sharp ES, Gatz M. Relationship between education and dementia: an updated systematic review. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2011;25(4):289–304. doi: 10.1097/WAD.0b013e318211c83c
 63. Jellinger KA. Basic mechanisms of neurodegeneration: a critical update. *J Cell Mol Med.* 2010;14(3):457–487. doi: 10.1111/j.1582-4934.2010.01010.x
 64. Billman GE. Homeostasis: The Underappreciated and Far Too Often Ignored Central Organizing Principle of Physiology. *Front Physiol.* 2020;11:200. doi: 10.3389/fphys.2020.00200
 65. Perneckzy R, Kempermann G, Korczyn AD, et al. Translational

- research on reserve against neurodegenerative disease: consensus report of the International Conference on Cognitive Reserve in the Dementias and the Alzheimer's Association Reserve, Resilience and Protective Factors Professional Interest Area working groups. *BMC Med.* 2019;17(1):47. doi: 10.1186/s12916-019-1283-z
66. Stern Y. Cognitive reserve. *Neuropsychologia.* 2009;47(10):2015–2028. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004
67. Mankhong S, Kim S, Lee S, et al. Development of Alzheimer's Disease Biomarkers: From CSF- to BloodBased Biomarkers. *Biomedicines.* 2022;10(4):850. doi: 10.3390/biomedicines10040850
68. Dubois B, Hampel H, Feldman HH, et al. Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimers Dement.* 2016;12(3):292–323. doi: 10.1016/j.jalz.2016.02.002
69. Kim J, Kim MS. An Overview of Cognitive Reserve in Aging Based on Keyword Network Analysis. *Inquiry.* 2022;59:469580221139374. doi: 10.1177/00469580221139374
70. Koberskaja NN, Tabeeva GR. [The modern concept of cognitive reserve]. *Nevrologija, nejrpsihijatrija, psihosomatika.* 2019;(11):96–102. Russian.
71. Sidenkova AP, Litvinenko VV, Serdjuk OV, et al. [Cognitive reserve and education in adulthood and old age (literature review)]. *Sibirskij vestnik psihiatrii i narkologii.* 2019;(4):52–59. Russian.
72. Robitaille A, van den Hout A, Machado RJM, et al. Transitions across cognitive states and death among older adults in relation to education: A multistate survival model using data from six longitudinal studies. *Alzheimers Dement.* 2018;(4):462–472. doi: 10.1016/j.jalz.2017.10.003
73. Liberati G, Raffone A, Olivetti Belardinelli M. Cognitive reserve and its implications for rehabilitation and Alzheimer's disease. *Cogn Process.* 2012;13(1):1–12. doi: 10.1007/s10339-011-0410-3
74. Valenzuela MJ, Sachdev P. Brain reserve and dementia: a systematic review. *Psychol Med.* 2006;36(4):441–454. doi: 10.1017/S0033291705006264
75. Kunkle BW, Schmidt M, Klein HU, et al. Novel Alzheimer Disease Risk Loci and Pathways in African American Individuals Using the African Genome Resources Panel: A Meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2021;78(1):102–113. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.3536
76. Joshi PK, Esko T, Mattsson H, et al. Directional dominance on stature and cognition in diverse human populations. *Nature.* 2015;523(7561):459–462. doi: 10.1038/nature14618
77. Kawagoe T. Overview of (f) MRI Studies of Cognitive Aging for Non-Experts: Looking through the Lens of Neuroimaging. *Life (Basel).* 2022;12(3):416. doi: 10.3390/life12030416
78. Santiago JA, Quinn JP, Potashkin JA. Physical Activity Rewires the Human Brain against Neurodegeneration. *Int J Mol Sci.* 2022;23(11):6223. doi: 10.3390/ijms23116223
79. Khodadadifar T, Soltaninejad Z, Ebneabbasi A, et al. In search of convergent regional brain abnormality in cognitive emotion regulation: A transdiagnostic neuroimaging meta-analysis. *Hum Brain Mapp.* 2022;43(4):1309–1325. doi: 10.1002/hbm.25722
80. Therriault J, Schindler SE, Salvadó G, et al. Biomarker-based staging of Alzheimer disease: rationale and clinical applications. *Nat Rev Neurol.* 2024;20(4):232–244. doi: 10.1038/s41582-024-00942-2
81. Novikova MS, Zaharov VV. [The role of cognitive reserve in the correction of cognitive impairment]. *Povedencheskaja nevrologija.* 2023;(1):40–48. Russian.
82. Dainikova EI, Pizova NV. [Cognitive reserve and cognitive impairments: drug and nondrug treatments]. *Nevrologija, nejrpsihijatrija, psihosomatika.* 2014;(2S):62–68. Russian. doi: 10.14412/2074-2711-2014-2S-62-68
-