

**МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ М.В.ЛОМОНОСОВА  
ФАКУЛЬТЕТ ПСИХОЛОГИИ  
НАПРАВЛЕНИЕ «ПСИХОЛОГИЯ»**

Выпускная квалификационная работа  
**КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ НОСИТЕЛЕЙ АРОЕ-4 И  
ВОЗМОЖНОСТИ ИХ КОРРЕКЦИИ**

Магистерская программа: «Клинико-психологическая  
реабилитация при нарушениях когнитивных и эмоциональных  
процессов»

Выполнила:  
студентка очной магистратуры  
Воярж Анастасия Евгеньевна

Научный руководитель:  
д. пс. н., доцент  
Величковский Борис Борисович

<b>Содержание</b>	<b>Стр.</b>
ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА I. ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗУЧЕНИЯ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ НОСИТЕЛЕЙ АРОЕ-4.....	6
1.1. Современные представления об управляющих функциях .....	6
1.2. Особенности когнитивной сферы при мягком когнитивном снижении и болезни Альцгеймера.....	10
1.3. Современные научные представления о влиянии АроЕ-4 на когнитивные функции их носителей.....	16
1.4. Психологическая реабилитация при нарушениях когнитивных процессов.....	18
Выводы по Главе I.....	29
ГЛАВА II. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭМПИРИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ НОСИТЕЛЕЙ АРОЕ-4.....	30
2.1. Методика проведения эмпирического исследования.....	30
2.1.1. Организация эмпирического исследования. Характеристика выборки.....	30
2.1.2. Процедура проведения эмпирического исследования.....	31
2.2. Экспериментальное изучение когнитивных нарушений носителей АроЕ-4.....	32
2.2.1. Сравнительный анализ когнитивных нарушений носителей АроЕ-4 и других генотипов.....	34
2.2.2. Сравнительный анализ когнитивных нарушений пациентов с МСІ и здоровых, носителей различных генотипов АроЕ.....	35

Выводы	по	Главе
II.....		40
Обсуждение		
результатов.....		42
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....		
.....		44
СПИСОК		
ЛИТЕРАТУРЫ.....		47

## **ВВЕДЕНИЕ**

Продолжительность жизни в нашей стране и во всем мире растет и, вместе с этим, встает вопрос о качестве жизни в пожилом и старческом возрасте, на которое значительное влияние оказывает сохранность психических функций. Появляется необходимость профилактических мер, которые бы снижали влияние факторов, способствующих развитию старческой деменции и когнитивного снижения в пожилом возрасте.

С нейродегенеративными заболеваниями сталкивается около 10 миллионов человек каждый год, деменцией страдают около 5-7% населения старше 65 лет, и в данной возрастной группе болезнь Альцгеймера является самым

распространенным нейродегенеративным заболеванием. Мягкое когнитивное снижение (МСІ) является промежуточной формой деменции и характеризуется нарушениями памяти, внимания, мышления и управляющих функций. Оно затрагивает большое количество людей пожилого и старческого возраста и влечет за собой ухудшения в когнитивной сфере, что, в свою очередь, значительно снижает качество жизни, но не ограничивает самостоятельность и повседневное функционирование в полной мере (Kolb, Wishaw, 2009).

На сегодняшний день существуют исследования, посвященные связи гена ApoE (аполипопротеина E) с когнитивными нарушениями как в молодом, так и пожилом возрасте. Данный ген является фактором риска развития болезни Альцгеймера, а именно его аллель e4, но существует достаточное количество данных, подтверждающих, что не у всех носителей ApoE-4 развивается МСІ и болезнь Альцгеймера (Eckman, Eckman, 2005).

В связи с этим необходимо дальнейшее исследование влияния ApoE-4 на когнитивную сферу людей пожилого и старческого возраста, а также молодых носителей.

**Цель исследования** - изучение когнитивных нарушений у носителей ApoE-4.

**Гипотезы исследования.**

1). ApoE-4 влияет на развитие когнитивных нарушений его носителей.

2). Носители ApoE-4 с мягким когнитивным снижением имеют более низкий уровень управляющих функций, переключаемости внимания, когнитивного контроля, рабочей памяти, по сравнению с носителями других генотипов.

**Предмет исследования:** особенности управляющих функций, когнитивного контроля, внимания, рабочей памяти носителей ApoE-4.

**Объект исследования:** управляющие функции, когнитивный контроль, внимание, рабочая память у людей среднего возраста (43 человека) пожилого (62 человека).

**Задачи исследования.**

**Теоретические:** провести анализ исследований, посвященных изучению связи гена ApoE с когнитивными функциями, возможностям коррекции когнитивных нарушений при мягком когнитивном снижении и болезни Альцгеймера; обобщить полученную информацию.

**Методические:** подобрать методы и методики для проведения эмпирического исследования; выбрать статистический инструментарий для обработки полученных данных, адекватный поставленной цели.

**Эмпирические:** провести эмпирическое исследование когнитивных функций носителей ApoE-4; выполнить качественный и количественный анализ полученных результатов; осуществить сравнительный анализ между пациентами с мягким когнитивным снижением и здоровыми носителями ApoE-4.

**Материалы и методы исследования.**

Молекулярно-генетический метод: исследование геномной ДНК, выделенной из лейкоцитов периферической крови с помощью стандартной методики фенол/хлороформной экстракции. Генотипирование аллелей ApoE проводилось методом полимеразной цепной реакции по стандартной процедуре (Коровайцева и др., 2001).

Психодиагностический инструментарий:

- 1). Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE).
- 2). Монреальская когнитивная шкала (MoCA).
- 3). Когнитивные задачи программного комплекса Практика-МГУ: N-Back2 (NB2s), Eriksen flanker task (EFTs), Go-

NoGo (GNG), Allocation of Attention (AASs), Antisaccade task (AST).

### **Обработка полученных результатов.**

Достоверность полученных результатов обеспечивалась использованием в исследовании методов статистики и стандартного программного пакета для статистической обработки данных Tibco Statistica. Статистический анализ результатов психологического исследования проводился с применением многофакторного дисперсионного анализа MANOVA ( $p \leq 0,05$ ) (категориальные факторы «ApoE-4», «MCI»), факторного анализа (Метод главных компонент, Варимакс вращение).

# **ГЛАВА I. ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗУЧЕНИЯ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ НОСИТЕЛЕЙ АРОЕ-4**

## **1.1. Современные представления об управляющих функциях**

Управляющие функции представляют собой процессы, обеспечивающие регуляцию и контроль других когнитивных функций, оказывающие влияние на переработку информации и поведение человека. Они связаны с работой лобных долей, а именно с дорсолатеральной префронтальной, передней цингулярной и орбитофронтальной корой (Виленская, 2016).

Исследователи также описывают управляющие функции как способность людей развиваться, добиваться своих целей, быть эффективными в реальном мире, следовательно, нарушения управляющих функций будут иметь серьезные последствия для повседневной жизни, поскольку они необходимы для преодоления сложных ситуаций, требующих нового подхода к решению проблем (Burgess, Simons, 2005).

На сегодняшний день существуют различные модели управляющих функций, условно разделяемые на два основных класса:

1). Модели когнитивного контроля с ведущей функцией внимания, которая управляет и запускает другие (например: модель Э.Миллера и Дж. Козна).

2). Модели, описывающие несколько отдельных равноправных процессов или элементов, которые участвуют в организации целенаправленного поведения человека (примеры: модель саморегуляции Р. Баркли, модель А. Мияке и Н.

Фридмана, модель "каскада контроля" М. Баниха) (Виленская, 2016).

Термин «когнитивный контроль» до сих пор обсуждается как в зарубежной когнитивной психологии, так и в отечественной. На сегодняшний день его определяют как «познавательно-регулятивный процесс, позволяющий индивидууму регулировать свое поведение с целью достижения поставленных целей с учетом постоянно изменяющихся условий окружающей среды» (Трусова, Климанова, 2015).

В моделях с ведущей функцией когнитивного контроля считается, что внимание действует через набор фильтров, используемых для усиления или подавления восприятия, характеристик стимулов, пространственных положений или представлений объектов. Другими словами, смещение внимания служит для извлечения информации, относящейся к текущим целям задачи (Gratton et al., 2018; Milner, 1963).

Когнитивный контроль связывают с активностью префронтальной коры (Miyake et al., 2000) и он необходим для принятия простых и сложных решений, успешной адаптации в изменяющихся условиях, продуктивной жизнедеятельности (Velichkovsky et al., 2015).

По мере старения происходит снижение когнитивного контроля (Salthouse T.A., 2009), и данный процесс связывают с непропорциональным сокращением объема префронтальных отделов (Raz et al., 2010). Эти изменения могут быть причиной сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний (Chiarelli et al., 2017; Fabiani, Gordon et al., 2014; Fabiani, Low et al., 2014).

Остановившись на втором классе моделей управляющих функций, необходимо дать определение каждому из элементов, включенных в данную модель. Таким образом, управляющие функции включают в себя (Виленская, 2016):



- рабочую память, функция которой заключается в удержании информации в процессе ее использования и сравнения.

- внимание (его переключение и распределение), участвующее в регуляции и реализации поведения, подавлении его импульсивных проявлений. Таким образом, распределение и удержание внимания требует торможения одних процессов и активизации других;

- когнитивную гибкость, проявляющуюся в способности к переключению в связи с изменениями в окружающей среде;

- тормозный контроль (торможение доминирующего ответа), проявляющийся в способности подавлять обработку информации, ранее активированные когнитивные элементы и несоответствующие действия, противостоять иррелевантным стимулам;

- планирование, включающее организацию деятельности, необходимой для достижения цели, создание плана и следование ему, с последующей интеграцией плана с другими, предвидение (антиципация) развития событий, подготовка сценариев реагирования на них. Включает процессы формулирования оценки и выбора последовательности мыслей и действий для достижения цели;

- поиск и коррекцию ошибок.

Память - это динамический процесс, связанный с кодированием, хранением и извлечением информации, с помощью которого сохраняются и используются знания о прошлом опыте (Tulving, Craik, 2000). Ухудшение памяти может включать в себя трудности с воспроизведением ранее полученной информации и изучением новой, забывание о намерениях выполнения действия в будущем. Стойкое нарушение памяти истощает пациентов, ставит под угрозу их независимость, профессиональное и психосоциальное

функционирование, а также влияет на жизнь всей семьи (Wilson, 2009).

Модель рабочей памяти Baddeley и Hitch (1974) является одной из наиболее известных и устойчивых концепций в когнитивной психологии. Она описывает набор модулей, предназначенных для ограниченного по времени хранения и обработки информации. (Wilson et al., 2017). Рабочую память связывают с активностью в дорсолатеральной префронтальной, теменной и передней поясной коре головного мозга (D'Esposito et al., 1995; Cohen et al., 1997).

В ранней модели А. Мияке и Н. Фридмана когнитивный контроль включает в себя следующие компоненты:

1). Подавление доминантного или подготовленного ответа (например, задачи Stroop и stop-signal);

2). Обновление или актуализация новой информации в рабочей памяти (например, задача N-back). Функция обновления заключается в деактивации нерелевантной задачи информации (Salthouse, 2009);

3). Переключение задач, требующих чередования между двумя или более парами стимул-ответ (Miyake et al., 2000).

Позднее вместо компонента подавления А. Мияке предложил термин "общий управляющий фактор", связанный с активацией и поддержанием целей, необходимых для успешной когнитивной деятельности.

В исследованиях с целью изучения когнитивного контроля часто используются следующие методики (Gratton et al., 2018):

1). Задача N-Back2 (NB2s). В ней участникам показывают серию стимулов (например, слова и цифры), где им необходимо реагировать на текущий стимул, если он идентичен стимулу, представленному один, два или более предъявлений назад. Данная задача требует обработки свойств текущего стимула и принятия решений, связанных с реакцией, при одновременном

поддержании и обновлении информации, хранящейся в рабочей памяти.

2). Eriksen flanker task (EFTs). Участники нажимают кнопку "влево" или "вправо" в соответствии с направлением центрального целевого стимула, окруженного дистракторами. Эти дистракторы могут быть конгруэнтными (направленными в ту же сторону, куда и цель), неконгруэнтными (направленными в другую сторону), или нейтральными (не связанными ни с каким ответ). В данной задаче вводятся помехи, приводящие к конфликту между релевантным для задачи и не относящимся к задаче стимулом. Таким образом, когнитивный контроль используется для мониторинга этого конфликта и уменьшения его влияния на производительность. В конфликтных пробах, как правило, это приводит к увеличению времени реакции и частоты ошибок.

3). Задача Go-NoGo (GNG). Участники выполняют простое задание на время реакции выбора (например, нажимают "влево" для стимула "X" и "вправо" для стимула "O"), но должны удерживать свою реакцию на случайные стимулы, не предполагающие каких-либо действий (обозначены красным шрифтом).

4). Задача Allocation of Attention (AASs). Данный тест направлен на оценку эффективности контрольной функции переключения. Участники чередуются между двумя или более простыми задачами, испытуемому предъявляется задание "Буква-Цифра", где необходимо классифицировать стимул на основе актуального в данный момент правила. Стимул представляет собой пару из цифры и буквы: при предъявлении стимулов испытуемый должен определить является ли буква согласной или гласной, определить четность цифры. Актуальное задание определялось расположением стимула в зрительном поле, разбитом на 4 клетки (матрица 2×2), и стимул

последовательно предъявлялся в каждой из них. Если пара из буквы и цифры занимала любую из верхних клеток, испытуемый должен был классифицировать стимул на основании четности цифры, в противном случае – на основании отнесения буквы к гласной или согласной. Таким образом, задания регулярно сменялись. На основании различий во времени и точности предоставляемых ответов на пробы-повторения и пробы-переключения можно оценивать сохранность контрольной функции переключения. Задание предъявляется участнику на компьютере, содержит инструкцию и 24 тренировочных, а также 128 основных проб. На основании результатов каждого испытуемого высчитывается среднее время реакции (ВР) и средняя точность ответов отдельно в пробах-повторениях и в пробах с переключением.

Вышеперечисленные задачи позволяют изучать отдельные аспекты управляющих функций с помощью контроля успешности выполнения заданий и изменений экспериментальных воздействий.

Таким образом, управляющие функции играют большую роль в когнитивном функционировании человека.

## **1.2. Особенности когнитивной сферы при мягком когнитивном снижении и болезни Альцгеймера**

В связи с увеличением продолжительности жизни, на первый план встает проблема ее качества в пожилом и старческом возрасте, на что значительное влияние оказывает сохранность когнитивных функций, лежащая в основе адаптации к среде и активного, продуктивного в ней функционирования.

Старость часто сопровождается сердечно-сосудистыми и нейродегенеративными заболеваниями. Деменция - это общий термин для заболеваний, приводящих к прогрессирующему

снижению когнитивных функций в пожилом и старческом возрасте (Alzheimer's Society, 2014, Wilson et al., 2017). Прогрессирующее когнитивное снижение нарушает повседневную деятельность, приводит к ограничениям в функционировании (Wilson et al., 2017).

Деменции делятся на:

- корковые (болезнь Альцгеймера, болезнь Крейтцфельдта-Якоба, болезнь Паркинсона, лобно-височная деменция);
- подкорковые (болезнь Гентингтона, нормотензивная гидроцефалия и др.);
- смешанные (сосудистая).

В DSM-5 также выделяется мягкое когнитивное снижение (MCI), отличающееся умеренной степенью выраженности дефицита когнитивных функций (Diagnostic and statistical Manual of mental disorders, 5th edition, 2013). При данной форме заболевания пациенты могут относительно независимо функционировать в повседневной жизни (Brady et al., 2001; DeCarli, 2003), изменений в социальных взаимоотношениях и личности не наблюдается при редком проявлении апатии или раздражительности (Masters et al., 2015).

Болезнь Альцгеймера является самой распространенной формой нейродегенеративных заболеваний - около 65% от всех деменций у людей старше 65 лет (Kolb, Wishaw, 2009), и в ее основе лежат патоморфологические процессы. В первую очередь, происходит накопление тау-белка внутри нейронов в энторинальной коре (парагиппокампальный регион) и экстранейрональных бляшек с амилоидом, что протекает бессимптомно. Затем очаг распространяется на гиппокамп и задние ассоциативные зоны - на данном этапе начинают проявляться клинические симптомы в виде умеренного когнитивного расстройства. Таким образом, накопление патологического белка приводит к гибели нейронов, что влечет

за собой локальные клинические симптомы в одной зоне мозга, постепенно распространяющиеся на другие (Masters et al., 2015). Кроме того, болезнь Альцгеймера может сочетаться с сосудистой деменцией - вторым по распространенности типом нейродегенеративного заболевания (Kolb, Wishaw, 2009; O'Brien et al., 2003).

При болезни Альцгеймера изменения в коре головного мозга неоднородны. Несмотря на то, что по мере прогрессирования заболевания кора сжимается и атрофируется, теряя до одной трети своего объема, некоторые области остаются сохранными, например, первичные сенсорные и моторные области, зрительная и сенсомоторная кора. Лобные доли поражаются в меньшей степени, а наиболее обширные изменения находятся в задней теменной, нижней височной коре и лимбической системе, где энторинальная кора - область, расположенная в медиальной височной доле, главный проводник между гиппокампом и неокортексом - поражается раньше и сильнее всего (Kolb, Wishaw, 2009).

Утверждение о том, что болезнь Альцгеймера связана со значительной потерей клеток головного мозга, оспаривается. Исследователи отмечают сокращение только крупных нейронов, с преимущественным истончением дендритного дерева в пирамидных клетках коры на ранних стадиях заболевания и полную потерю дендритов на поздних (Kolb, Wishaw, 2009).

Выделяют болезнь Альцгеймера с ранним (атипичный вариант, <65 лет) и поздним началом (типичный вариант, >65 лет). При болезни Альцгеймера с ранним началом большую роль играет генетическая предрасположенность. Так, «мутация в трёх различных генах - APP, пресенилин-1 и пресенилин-2 (PSEN1, PSEN2) приводит к развитию наследственных форм заболевания, которые характеризуются развитием клинических симптомов с ранним началом болезни Альцгеймера в возрасте

до 65 лет» (Устюгов А.А., 2020, с. 61). С помощью применения МРТ было обнаружено, что пациенты с ранним началом БА имеют более диффузную атрофию полушарий головного мозга, но меньшую атрофию в гиппокампе, по сравнению с пациентами с поздним началом (Kolb, Whishaw, 2009).

Когнитивное снижение наступает задолго до того, как у пациента диагностируется деменция, поэтому на этапе диагностики необходимо корректное определение наблюдаемых нарушений и стадии заболевания.

Всего выделяют 3 стадии болезни Альцгеймера:

1). Мягкое когнитивное снижение (MCI) или легкие/умеренные когнитивные расстройства по амнестическому типу. Для данной стадии характерны следующие симптомы:

- нарушение эпизодической памяти (консолидация следов, затрудняющая отсроченное воспроизведение и узнавание ранее предъявлявшейся информации (Величковский и др., 2009)).

- развитие антероградной амнезии при сохранной кратковременной (рабочей) памяти;

- сохранные зрительно-пространственные функции, речь и ориентировка;

- сложности с категориальной беглостью;

- диссоциация между категориальной и литеральной беглостью (литеральная - семантическая деменция);

- результаты простых тестов на управляющие функции в пределах нормы, а сложных - нет.

2). Умеренная - тяжелая стадия. Для нее характерны:

- нарушения памяти, внимания управляющих функций;

- дезориентировка во времени;

- зрительно-пространственные нарушения;

- дефицит рабочей памяти и нарушения семантической (уменьшение словарного запаса, трудности с подбором слов,

семантические парафазии, нарушения называния, нарушения понимания синтаксически сложных предложений);

- общая замедленность или трудности при выполнении повседневной активности;

- нейропсихиатрические симптомы (апатия, изменения настроения, раздражительность, ажитация, иллюзии и галлюцинации).

Пациент может казаться относительно сохранным в связи с поддержанием социальных отношений (Masters et al., 2015).

3). Стадия развернутой деменции. Для нее характерны глобальные нарушения всех интеллектуальных функций (амнезия, афазия, агнозия и т.д.), прогрессирующий распад личности, недержание, нарушение социального взаимодействия, агрессивное поведение, полная зависимость от окружающих. В первую очередь при болезни Альцгеймера больной начинает забывать сложные названия, слова, имена, затем простые; нарушается понимание предложений, затем отдельных слов; обедняется словарный запас, упрощаются употребляемые слова, в речи наблюдаются спотыкания. После проявлений дизартрии и эхолалии у больного развивается тотальная афазия. При амнезии больной, в первую очередь, перестает узнавать старых знакомых, места, где давно не был, затем не узнает хорошо знакомые места, своих родных, обыденных предметов и себя в зеркале. У больных происходит нарушение пространственных отношений, они теряются в новой обстановке, затем в привычной: собственной квартире и комнате. Они не фиксируют взгляд на окружающих предметах и людях, так как не выделяют их из окружающего пространства. В двигательной сфере у больных сначала страдают сложные действия, план и последовательность действий, затем простейшие, моторные и автоматизированные функции (Masters et al., 2015).



Симптомы заболевания на ранних этапах деменции, также, во многом сходны с изменениями при «нормальном» старении, поэтому отдельной задачей является создание инструментов, позволяющих дифференцировать патологию от нормы (Корсакова и др., 2009; 2010; Кузина, 2016).

При нормальном старении также наблюдается снижение когнитивных функций. Для здоровых пожилых людей характерно снижение эпизодической памяти, пространственных способностей и управляющих функций. В значительной степени наблюдается замедление в обработке информации. Однако, снижение когнитивных функций не всегда является неизбежным результатом старения и может быть результатом нераспознанной патологии. (Verhaeghen, Salthouse, 1997).

Несмотря на отсутствие заболеваний головного мозга пожилые люди получают более низкие средние результаты по когнитивным тестам, чем молодые люди. Важно, что фактор возраста не оказывает значительного влияния на способности, связанные с навыками и знаниями, полученным в результате обучения и опыта (Verhaeghen, Salthouse, 1997).

Возрастные различия между молодыми и пожилыми людьми не совсем очевидны. Сравнение этих двух групп имеет тенденцию искажения когортными эффектами. Так, условия, в которых росли испытуемые, вероятно, в меньшей степени способствовали интеллектуальному развитию в старшей группе. Следовательно, их средняя успеваемость могла быть ниже, чем у другой группы, когда они были одного возраста. Лонгитюдные исследования позволили бы избежать таких когортных эффектов, но в этом случае результаты будут подвержены эффекту повторного тестирования (Verhaeghen, Salthouse, 1997).

Также, ухудшение когнитивных функций в пожилом возрасте может быть связано с другими факторами, например, плохим зрением, потерей слуха, большей утомляемостью

(Verhaeghen, Salthouse, 1997), факторами здоровья и образа жизни, особенно связанными с риском сосудистых заболеваний (Scarmeas, Stern, 2003).

«После 20-30 лет наступает постепенное снижение функционального потенциала когнитивной подсистемы психики. Это снижение происходит с различной скоростью для разных когнитивных функций. После 60 лет возрастные изменения в когнитивной сфере наблюдаются особенно явно. Проявляются нарушения эпизодической и проспективной памяти, рабочей памяти, селективного внимания, общее снижение скорости переработки информации и другие характерные симптомы непатологического когнитивного старения» (Величковский, 2009, с. 78).

При нормальном и патологическом старении ухудшается элементарная функция когнитивного контроля - подавление. Так, у пожилых людей снижается способность к подавлению иррелевантной информации, ее обновлению, наблюдается дефицит торможения, увеличивается стоимость переключения между задачами (Величковский, 2009).

Отмечается следующая тенденция: люди, изучающие языки, имеющие хорошее образование и ведущие активную жизнь, в пожилом возрасте менее подвержены болезни Альцгеймера и другим деменциям. У некоторых людей в пожилом и старческом возрасте признаки старения не наблюдаются. Таким образом, долгожители могут превосходить молодых людей в выполнении тестов на память, у них может наблюдаться низкая плотность бляшек в мозговом веществе и большая плотность нейронов коры в некоторых областях мозга (Elman et al., 2014).

В процессе нейропсихологической диагностики необходимо определять степень общего когнитивного снижения, учитывать как нарушенные, так и сохранные

психические процессы, и индивидуальные особенности пожилых людей (Lindeboom, Weinstein, 2004). Также важно выявлять компенсаторные механизмы, использование которых является важным критерием разграничения нормального и патологического старения (Кузина, 2016).

Стоит отметить проблему разрыва между результатами нейропсихологической диагностики и трудностями пациентов при выполнении ежедневных задач. К примеру, пациенты, сталкивающиеся со сложностями в повседневной жизни и с очевидными нарушениями управляющих функций, находятся в пределах нормы по широко используемым диагностическим тестам (the Wisconsin Card Sorting Test, the Stroop test, the Trail Making Test) (Eslinger, Damasio, 1985; Shallice, Burgess, 1991). Для решения этой проблемы исследователи разрабатывают батареи тестов, которые будут измерять и предсказывать затруднения пациентов в ежедневном функционировании: Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (Wilson et.al., 1996), the Cognitive Failures Questionnaire (Broadbent et al., 1982), the Everyday Memory Questionnaire (Royle, Lincoln, 2008; Sunderland, Harris, Baddeley, 1983).

Таким образом, существуют различия в протекании когнитивных функций, в симптомах нарушений когнитивной сферы у лиц пожилого и старческого возраста при «нормальном» старении, при мягком когнитивном снижении и при деменции альцгеймеровского типа.

### **1.3. Современные научные представления о влиянии ApoE-4 на когнитивные функции их носителей**

Необходимо рассмотреть генетические факторы и нейрогенетические механизмы, лежащие в основе развития болезни Альцгеймера и мягкого когнитивного снижения. Важную роль в развитии данного заболевания играет ген

аполипопротеин E (ApoE) - это белок, который участвует в метаболизме липидов в организме, выполняет функцию их транспортировки между клетками и тканями организма (Anstey, Christensen, 2000; Raber et.al., 2005), а также он связан с сердечно-сосудистыми заболеваниями (Encyclopedia of psychopharmacology. — Berlin: Springer, 2010). В центральной нервной системе он участвует в транспорте холестерина и других липидов к нейронам, в их перераспределении и поглощении клетками (Mahley, 1988). Нейроны экспрессируют рецепторы к ApoE (Zhang et al., 2013). ApoE осуществляет доставку холестерина к нейронам для поддержания миелинизации и нейрональной мембраны в центральной и периферической нервной системе. Кроме того, ApoE способствует очистке мозга от бета-амилоида и передаче сигналов нейронами, он необходим для удаления мембран, дегенерирующих после повреждений (Leduc et al., 2010).

Ген ApoE локализуется в 19 хромосоме, проявляется в трех формах: ε2, ε3, ε4. Аллель 3 является самым распространенным (от 47% до 90%), частота аллеля ε4 составляет 3-40%, а ε2 - до 15-20% (Величковский и др., 2009). Аллель 4 гена аполипопротеина E, особенно его гомозиготный вариант, является фактором риска развития болезни Альцгеймера (Gatz et al., 2006; Saunders et al., 1993; Коровайцева и др., 2001; Velichkovsky et al., 2015). Он связан с ухудшением памяти, что может быть заметно на более ранних стадиях заболевания (Van der Vlies, 2007).

Результаты исследований когнитивного дефицита у здоровых носителей ApoE-4 являются достаточно противоречивыми, где связь между данным аллелем и когнитивными нарушениями является неоднозначной (Wisdom, Callahan, Hawkins, 2011). При изучении когнитивных функций у носителей ApoE-ε4 основной фокус делается на эпизодической

памяти и когнитивном контроле, нарушение которых является характерным признаком болезни Альцгеймера (De Blasi et al., 2009; Velichkovsky et al., 2015; Quintas et al., 2014).

С увеличением возраста растет потребность в очищении мозга от липидов, так как увеличивается количество повреждений мембран и потери нейронов. Эффекты сниженной липидной активности ApoE-4 могут привести к ухудшению защиты и восстановления нейронов. Повреждение нейронов постепенно увеличивает уровень ApoE в мозге, приводя к повышению уровня холестерина (William Rebeck, 2017). Из-за высоких концентраций холестерина в крови, в тканях мозга начинает быстро накапливаться бета-амилоид. Он составляет основу старческих бляшек и нейрофибриллярных клубков альцгеймеровского типа - главных патоморфологических элементов болезни Альцгеймера, сенильной деменции и ряда других лобно-височных дегенераций (Козырев и др., 2013).

У носителей ApoE-4 наблюдаются структурные изменения проводящих путей, уменьшение размеров и массы правостороннего гиппокампа. Данные различия по сравнению с носителями других генотипов особенно проявляется в среднем возрасте (Salthouse, 2009).

Болезнь Альцгеймера разделяют на две формы: с моногенным и полигенным типом наследования. Так, родственники пациентов с БА отличаются аутосомно-доминантным типом наследования, при котором поражается 50% каждого поколения вне зависимости от пола (Selkoe, 1999). Наличие родственников с болезнью Альцгеймера повышает риск развития данного заболевания у человека (до 3,8% при наличии БА у братьев или сестер, до 10% при наличии у родителей.). Также, у людей, имеющих родственников с болезнью Альцгеймера наблюдаются более низкие показатели

когнитивной сферы по тестам вербальной памяти, абстрактного мышления, зрительной памяти по сравнению с людьми, не имеющими семейного анамнеза БА, задолго до первых признаков заболевания (Elias, 2000). У них отмечаются более низкие показатели способности к обучению, кратковременной памяти, управляющих и вербальных функций, когнитивной пластичности (Селезнева и др., 2012; Величковский и др., 2009). Таким образом, генетические исследования подтверждают высокую вероятность развития болезни Альцгеймера у родственников больных. Однако не у всех носителей аллеля ε4гена ApoE развивается болезнь Альцгеймера: примерно у 30% из них это заболевание не возникает (Величковский Б. М. и др., 2009).

Как доказывают некоторые исследования, общая физическая и интеллектуальная активность в среднем позитивно сказывается на когнитивном функционировании носителей ApoE-4 в пожилом возрасте - (Carlson et al., 2008; Scarmeas et al., 2009).

Таким образом, ген ApoE оказывает большое влияние на когнитивные процессы и мозговые механизмы его носителей. Изучение когнитивных нарушений у носителей ApoE-4 может помочь в разработке коррекционных и нейрореабилитационных программ для пациентов с болезнью Альцгеймера.

#### **1.4. Психологическая реабилитация при нарушениях когнитивных процессов**

По результатам многих исследований, постоянная высокая умственная активность снижает риск развития деменции, и более того, регулярный когнитивный тренинг на позднем этапе онтогенеза способен замедлять прогрессирование деменции. Поддержание сохранных когнитивных функций дает человеку

возможность функционировать на оптимальном уровне, при этом сохраняя максимальную независимость (Рощина, 2015).

Существует ряд исследований, посвященных изучению эффективности программ когнитивной тренировки для улучшения когнитивных функций при болезни Альцгеймера. Результат таких когнитивных тренировок у больных с мягким когнитивным снижением выражается в замедлении прогрессирования когнитивных нарушений (Sitzer et al., 2006). Исследования свидетельствуют о больших возможностях стареющих людей компенсировать многие возрастные особенности в когнитивной сфере (Корсакова, Рощина, 2010). У больных отмечается улучшение саморегуляции и возможности компенсировать собственные дефекты, что, в свою очередь, приводит к улучшению качества жизни (Kurz et al., 2008).

Для понимания механизмов, лежащих в основе реабилитации и коррекции когнитивных функций, необходимо дать определение понятию нейропластичности. Ее определяют как свойство, которое проявляется в функциональных и структурных изменениях нервной системы в ответ на опыт и стимуляцию окружающей среды (Shaw, Lanius, van den Doel, 1994).

Ранее считалось, что структурные изменения мозга не происходят после рождения, однако современные исследования говорят об обратном. Одним из первых исследований, продемонстрировавших этот феномен, было исследование Maguire и его коллег. Оказалось, что у лондонских таксистов больше объем серого вещества в областях, связанных с пространственной памятью (Maguire et. al., 2006). Изменения в нейронных структурах, связанные с отработкой навыков, необходимых для профессии, также были обнаружены у машинисток и музыкантов. Такие открытия привели к новой волне исследований, посвященных изучению новых форм

тренировок и методов стимуляции с целью улучшения когнитивных функций (Wilson et al., 2017).

За последние десять лет когнитивная тренировка стала чрезвычайно популярной не только в клиническом контексте, но и для людей в целом, желающих улучшить когнитивное функционирование. Она основана на многократном повторении задний, задействующие элементарные и высшие когнитивные функции (Величковский, 2009), и доступна пациенту в домашних условиях. Программу стимуляции можно адаптировать и менять в зависимости от прогресса пациента (Wilson et al., 2017).

«Когнитивная тренировка - это систематическое распределенное во времени решение заданий, активирующих отдельные когнитивные функции, с целью устойчивого улучшения когнитивного функционирования. Предполагается, что улучшение когнитивного функционирования будет выходить за пределы собственно тренируемых функций, т. е. будет происходить перенос» (Величковский, 2009, с. 80).

Главная цель когнитивной тренировки заключается в профилактике и коррекции когнитивных нарушений при разных нозологиях, в том числе и при нормальном старении. Так, проводилось исследование в рамках проекта ACTIVE (Advanced Cognitive Training for Independent and Vital Elderly) (Величковский, 2009).

Большинство исследований по тренировке мозга проводилось в области внимания и рабочей памяти. В недавнем обзоре Spreij и коллег были рассмотрены исследования, в которых изучались эффективность тренировки рабочей памяти. Методика обучения была реализована с помощью программы Cognitive Medical Systems. На основании этого обзора можно сделать вывод о том, что когнитивная тренировка является многообещающим методом реабилитации для улучшения



когнитивных функций, однако вопрос о переносе тренировочных эффектов на повседневное функционирование до сих пор остается открытым и требует более подробного рассмотрения в будущих исследованиях (Bogdanova et al., 2015; Wilson et al., 2017). В связи с этим рекомендуется использовать когнитивную тренировку в сочетании с другими методами реабилитации (Wilson et al., 2017).

Исследование эффективности когнитивных тренировок у здоровых пожилых людей и людей с легкими когнитивными нарушениями (MCI) говорит об улучшении различных аспектов когнитивного функционирования на стандартизированных тестах, оценивающие производительность памяти, управляющие функции, скорость обработки информации, внимание и текущий интеллект (Reijnders, van Heugten, van Boxtel, 2013). Также тренировка оказала положительное влияние на когнитивных контроль при болезни Альцгеймера, инсультах, ЧМТ, депрессии (Acevedo, Loewenstein, 2007). В одной из работ исследована эффективность когнитивной тренировки координации множественных задач (multitasking), которая отвечает за реализацию функций когнитивного контроля в теории рабочей памяти А. Бэддели, у молодых и пожилых людей. Испытуемые улучшили результаты выполнения тренировочных заданий и переносили приобретенный навык на новые (Величковский, 2009).

При тренировке когнитивного контроля для большей эффективности программы коррекции должны быть направлены на работу элементарных функций (подавление, обновление, переключение) и их координированного использования (Величковский, 2009).

После четырех недель когнитивной тренировки у пациентов отмечаются улучшения в воспроизведении вербального и невербального материала, увеличивается

эффективность повседневной жизнедеятельности и настроение (Kurz et al., 2008). Когнитивная стимуляция в течение 6 месяцев улучшает пластичность когнитивных функций, вербальную и зрительную память (Zamarron Cassinello et al., 2008).

Существуют исследования подтверждающие, что обучение пациентов с болезнью Альцгеймера вспомогательным средствам для запоминания не приводит к заметному улучшению кодирования информации (Величковский и др., 2009). Другие результаты демонстрируют лишь незначительные положительные эффекты при групповой когнитивной реабилитации больных на начальных стадиях болезни Альцгеймера (Clare, Woods, 2004).

Стоит отметить, что существует большая потребность в стандартизированных протоколах и руководствах в сфере когнитивных тренировок. Их эффективность зависит от множества факторов, например, от ее частоты и продолжительности, целевой функции (рабочая память или внимание), формате тренировки (домашний или групповой), от типа оценки результатов и возраста участников, их активности при выполнении тренировочных заданий и других индивидуальных различий (Величковский, 2009; Lampit et al., 2015; Melby-Lervåg, Hulme, 2013; Peijnenborgh et al., 2015).

Реабилитация пациентов с деменцией опирается на философию возможностей и применяется для людей на любой стадии заболевания (Wilson et al., 2017). Важно отметить, что обратная связь пациенту и его семье является важным компонентом психологической реабилитации. В процессе формулирования случая пациента необходимо учитывать не только нарушенные, но и сохранные когнитивные функции, информацию о когнитивном статусе пациента важно объяснять в доступной форме для участников реабилитационного процесса, ссылаясь на результаты диагностики, клинического

интервью и наблюдений за поведением пациента в повседневной жизни (Wilson et al., 2017)..

В центре Оливера Зангвилла в качестве когнитивной реабилитации людей с ранней стадией болезни Альцгеймера используется программа "the GREAT" -она помогает людям с сосудистой или смешанной деменцией, желающим улучшить качество своей повседневной жизни. Участники работают с терапевтом в формате домашних визитов, при постановке индивидуальной цели реабилитации для пациента с деменцией в процессе включаются члены семьи или опекуны, учитываются факторы, влияющие на выполнение повседневных задач и распорядок дня. Цели должны быть достижимыми, реалистичными. Они сосредоточены, в первую очередь, на нарушениях памяти и управляющих функций и относятся к следующим темам:

- выполнение повседневных дел
- общение
- занятия физической активностью
- прием лекарств
- использование технологий для поддержания деятельности
- запоминание имен
- поиск предметов
- ориентированность.

Мотивация для работы над этими целями может быть основана на желании пациента уметь делать что-то самостоятельно, освоить новый навык, чувствовать себя в безопасности (Wilson et al., 2017).

### **Реабилитация нарушений памяти**

Традиционно методы когнитивной реабилитации направлены на восстановление функции, утраченной при

повреждении головного мозга. Эти подходы включают в себя многократное повторение или стимуляцию, например, с помощью компьютерных упражнений, и часто направлены на улучшение только отдельных аспектов управляющих функций. При оценке эффективности используемых методов не учитываются показатели улучшений в повседневном функционировании (Wilson, 2009).

Ранние попытки восстановить память были сосредоточены на использовании специальных стратегий и обучении задачам, не имеющим отношения к повседневному функционированию (запоминание списков слов или изображений). На данный момент большее внимание уделяется повседневной задачам, связанным с необходимостью выполнять планируемое действие в будущем (прием лекарств и т.п), с изучением новой информации (например, имен людей) или с обучением новым навыкам (использования электронных устройств) (Baddeley et al., 2002; Shum, Fleming, Neulinger, 2002).

Подход к реабилитации памяти сконцентрирован на обучении пациентов компенсаторным стратегиям. Упражнения, основанные на повторении, и компьютерные программы тренировок памяти оказались менее эффективными по сравнению с применением компенсаторных стратегий (Sander, van Veldhoven, 2014; Shum et al., 2002).

В своем обзоре Herrmann, Rea и Andrzejewski (1988) подчеркивают, что улучшение рабочей памяти после программы тренировок сохраняется непродолжительное время и только в узком диапазоне ситуаций, которые включают запоминание новой информации (например, при подготовке к экзамену, собеседованию). Таким образом, эти методы рекомендуется использовать только в качестве дополнения (Nadar, McDowd, 2010; Velikonja et al., 2014).

На основе современных исследований были разработаны практические руководства и рекомендации по восстановлению памяти для пациентов с нейродегенеративными заболеваниями, ЧМТ и инсультами (Cicerone et al., 2011; Ehlhardt et al., 2008; Sohlberg et al., 2007; Velikonja et al., 2014).

Для преодоления проблем, связанных с нарушением памяти, в когнитивной реабилитации пациентов обучают использованию компенсаторным стратегиям (внешним и внутренним) и применению средств изменений среды (Wilson et al., 2017).

Внутренние компенсаторные стратегии включают использование визуальных образов для помощи в умственной организации и для формирования ассоциаций в дополнение к разбиению на части и повторении. Эти методы оказались полезными для улучшения памяти при запоминании новой информации у пациентов с легкими нарушениями (Wilson et al., 2017).

Внешние компенсаторные стратегии включают использование модификаций окружающей среды и вспомогательных средств (например, обучение использованию дневников, написание напоминаний и подсказок, контрольных списков и использование личных электронных устройств). Однако, научиться эффективно пользоваться внешними средствами может быть непросто, особенно для людей с серьезными нарушениями памяти (Sander, van Veldhoven, 2014; Shum et al., 2002; Velikonja et al., 2014; Wilson, 2009).

В рамках когнитивной реабилитации пациентов с деменцией также используется метод безошибочного обучения для запоминания конкретной информации (имен, списка слов). (Clare et al., 1999, 2008; Haslam et al., 2006, 2010, 2011) и тренинг метакогнитивных навыков.

Тренинг метакогнитивных навыков - это программный подход, направленный на развитие самосознания пациента, на улучшение способности распознавать и самостоятельно исправлять ошибки в повседневных задачах, на развитие внутренней саморегуляции (например, самоконтроль выполнения задач и самокоррекции) (Fleming, Strong, Ashton, 1996).

### **Реабилитация нарушений рабочей памяти**

В центре Оливера Зангвилла для компенсации дефицита рабочей памяти выделяются следующие направления работы (Wilson et al., 2017):

- использование пациентом в речи кратких формулировок;
- психообразование: объяснение пациенту и его родственникам когнитивного статуса, сохраненных и нарушенных функций, трудностей, которые могут возникнуть в связи с этими нарушениями;
- когнитивная реабилитация (обучение внутренним и внешним стратегиям, управление средой).
- психотерапия;
- тренировка рабочей памяти ;

Управление средой в рамках когнитивной реабилитации направлено на изменения окружающей среды с целью уменьшения требований к нагрузке на рабочую память, снижение сложности задач. Так, рабочие беседы один на один будут более доступны пациенту по сравнению с работой в группе. Работа также может быть направлена на снижение влияния отвлекающих факторов. Внешними отвлекающими факторами можно управлять с помощью уменьшения фонового шума, отключения мобильных телефонов, отключения уведомлений на электронной почте. Можно рекомендовать пациенту использовать беруши или наушники с

шумоподавлением, ограничивать визуальный беспорядок и пользоваться достаточным освещением (Wilson et al., 2017).

Внутренние факторы также могут быть отвлекающими и оказывать влияние на рабочую память (плохое настроение, тревожность, плохой сон, усталость и т. д.) (Wilson et al., 2017).

Внешние стратегии, такие как использование дневника или другого средства для организации поставленных повседневных задач будут уменьшать нагрузку на рабочую память (Wilson et al., 2017).

### **Реабилитация нарушений внимания**

Методы нейропсихологической реабилитации внимания Attention Process Training (Sohlberg, Mateer, 2011) и «AIXTENT» (Sturm, Orgass, Hartje, 2001), используемые за рубежом, основаны на тренировке с повторением и направлены на следующие процессы: устойчивость, избирательность внимания, подавление ответа, переключение, рабочая память (Wilson et al., 2017).

В центре Оливера Зангвилла также применяют тренинг метакогнитивных стратегий, показывающий большую эффективность по сравнению с компьютеризированными тренировками внимания. Выделяются следующие стадии нейропсихологической реабилитации внимания:

- Оценка функции внимания и формулирование случая.
- Психообразование пациента и родственников о природе внимания.
- Выполнение упражнений на внимание (прослушивание новостей, а затем ответы на вопросы; просмотр сложных изображений).
- Обучение различным стратегиям, к которым относятся:
  - 1) внутренние стратегии - создание метафоры внимания как луча или фонарика и создание связанных мысленных

образов и/или ключевых слов, чтобы облегчить доступ к этой метафоре;

2) ограничение внешних отвлекающих факторов - шум, телефоны, электронная почта, плохое освещение;

3) работа с внутренними отвлекающими факторами - упражнения на внимательность или стратегии для улучшения настроения, снижения беспокойства;

4) использование внешних вспомогательных средств для концентрации внимания.

- Постепенно экспериментирование со стратегиями:

1) в контексте активных упражнений - поиск потерянных солнцезащитных очков, участие в «поиске сокровищ», покупка определенных предметов, планирование похода в галерею;

2) в контексте «реальной жизни» - постановка функциональных целей и их решение посредством разработки индивидуализированных стратегий и поведенческих экспериментов.

- Вовлечение родственников и членов для понимания трудностей пациента для понимания, что невнимательность отличается от небрежности или лени (Wilson et al., 2017).

### **Реабилитация нарушений управляющих функций**

Реабилитация нарушений управляющих функций при нейродегенеративных заболеваниях включает в себя адаптацию пациента к новым жизненным обстоятельствам и обучение новым формам поведения (Levy, Chelune, 2007).

Используемые компенсаторные стратегии позволяют пациентам справляться с повседневными жизненными ситуациями структурированным способом, а также пациенты обучаются ряду шагов, которые помогают восстановить контроль над выполнением ежедневных задач:

1) что я делаю?



- 2) определение основной задачи;
- 3) перечисление шагов;
- 4) выучить последовательность шагов;
- 5) выполнить шаги;
- 6) проверка: делаю ли я то, что планировал?

Обучение метакогнитивным стратегиям оказалось более эффективным методом когнитивной реабилитации управляющих функций по сравнению с когнитивной тренировкой. Пациенты могут обучаться навыкам и применять стратегии, позволяющие им планировать и организовывать выполнение сложных задач в повседневной жизни (Wilson et al., 2017).

### **Реабилитация носителей ApoE-4**

Основываясь на факте, что аллель  $\epsilon 4$  аполипопротеина E связан с развитием болезни Альцгеймера, было проведено следующее исследование. В нем изучалось влияние ApoE-4 на протекание нейропсихологической реабилитации пациентов после инсульта и черепно-мозговой травмы.

Результат оценивался с помощью оценочных шкал, полученных из анкеты, заполненной каждым пациентом с травмой головного мозга и близким родственником. Шкалы анкеты охватывали физическое, когнитивное, эмоциональное и социальное функционирование. Пациенты были разделены на две группы: 10 пациентов без ApoE-4, 29 носителей ApoE-4. На момент включения в программу реабилитации различий между двумя группами не наблюдалось. Однако в дальнейшем, в среднем более чем через 1 год после завершения программы реабилитации, группа без ApoE-4 показала значительное улучшение в функционировании, тогда как группа носителей ApoE-4 продемонстрировала ухудшение.

Таким образом, исследователи сделали вывод, что носительство ApoE-4 негативно влияет на эффективность

нейропсихологической реабилитации пациентов после ЧМТ и инсульта. Важно отметить, что носительство ApoE-4 не связано с начальной тяжестью черепно-мозговой травмы, но связано с повышенным риском неблагоприятного долгосрочного исхода через 6 месяцев после травмы (Teasdale T. W. et al, 2000).

В другом исследовании также задались вопросом о влиянии генетических факторов, а именно ApoE-4, на когнитивные нарушения пациентов на ранней стадии инсульта во время реабилитации в стационаре (средний возраст 76,8 лет). Постинсультные когнитивные нарушения оценивались с помощью батареи тестов для оценки нейропсихологического статуса (RBANS). Были проанализированы следующие предложенные факторы риска: генотип ApoE, демографические данные (возраст, пол, образование), состояние когнитивных функций до инсульта, сосудистые факторы до инсульта (включая перенесенный инсульт), характеристики инсульта (тип, расположение) и неврологические нарушения, связанные с инсультом. Связи между ApoE-ε4 и снижением когнитивных функций до инсульта не было обнаружено, но было обнаружено, что наличие одного или двух аллелей ApoE-ε4 может быть значимым независимым фактором риска когнитивных нарушений на ранней стадии после инсульта (Wagle J. et al., 2009).

На данный момент не существует разработанных рекомендаций по восстановлению когнитивных функций пациентов с мягким когнитивным снижением, носителей ApoE-4. В связи с данной проблемой возникает необходимость создания нейрореабилитационных и коррекционных программ, в дальнейшем проверки их эффективности в рамках условий стационарного лечения.

Таким образом, целенаправленные коррекционные вмешательства в виде когнитивных тренировок, и

нейрореабилитационные программы имеют большой потенциал для улучшения качества жизни и поддержания функционирования пациентов с деменцией и мягким когнитивным снижением.

### **Выводы по Главе I**

Проанализировав современные литературу и существующие данные, можно сделать вывод, что на сегодняшний день тема когнитивных функций у носителей ApoE-4, пациентов с мягким когнитивным снижением является актуальной и требует дальнейшего изучения.

В данной главе были рассмотрены теоретические основания и существующие модели управляющих функций. Были рассмотрены тесты, которые направлены на изучение управляющих функций, когнитивного контроля, внимания и рабочей памяти (Allocation of Attention, Go-NoGo task, Antisaccade task, N-back task, Eriksen flanker task), представлено описание основных форм когнитивного снижения в пожилом и старческом возрасте: «нормальное» старение, мягкое когнитивное снижение, 3 стадии болезни Альцгеймера и другие формы нейродегенеративных заболеваний. Также, были отмечены важные аспекты диагностики, рассмотрены нейробиологические основы гена ApoE, его вклад в развитие болезни Альцгеймера и мягкого когнитивного снижения.

В заключении описаны возможности коррекции в виде тренировок и реабилитации когнитивных функций: при нарушениях управляющих функций, когнитивного контроля, внимания и рабочей памяти, а также были подчеркнуты их ограничения.

Таким образом, сохранность когнитивных функций человека по мере старения играет большую роль в адаптации, эффективном функционировании в среде и качестве жизни в целом, поэтому необходимо дальнейшее изучение причин и механизмов развития когнитивного снижения в пожилом и старческом возрасте, разработка программ профилактики, коррекции и реабилитации когнитивных дефицитов.

## **ГЛАВА II. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭМПИРИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ НОСИТЕЛЕЙ АРОЕ-4**

### **2.1. Методика проведения эмпирического исследования**

#### **2.1.1. Организация эмпирического исследования.**

##### **Характеристика выборки**

Целью эмпирического исследования явилось изучение когнитивных нарушений у носителей АроЕ-4: управляющих функций, внимания, когнитивного контроля, рабочей памяти. В соответствии с заявленной целью сформулированы следующие задачи исследования:

##### **Методические**

1. Подобрать адекватный задачам методический инструментарий эмпирического исследования когнитивных нарушений носителей ApoE-4.

2. Разработать схему исследования, выбрать адекватные цели психодиагностические методики.

3. Собрать у испытуемых биологический материал для последующего выделения ДНК.

#### **Эмпирические**

4. Исследовать когнитивные нарушения пациентов с мягким когнитивным снижением, носителей ApoE-4.

5. Провести сравнительный анализ между группами здоровых людей пожилого возраста и пациентов с мягким когнитивным снижением, носителей ApoE-4.

#### **Методы исследования.**

В исследовании были использованы различные группы методов: теоретический анализ научных источников, позволяющий изучить проблему исследования; организационные методы; эмпирические: психодиагностические (тестирование), генетические (метод полимеразной цепной реакции); статистические методы обработки полученных результатов (дисперсионный (MANOVA), post-hoc анализы, факторный анализ), интерпретационные методы.

Проведение эмпирического исследования базировалось на сравнительном методе, в рамках которого анализировались особенности групп людей, выделенных из общей выборки по ApoE-4 и наличию диагноза MCI.

**Характеристика выборки.** В исследовании всего приняло участие 105 человек (34 мужчин и 71 женщина). 43 человек относится к среднему возрасту (до 60 лет), 62 к пожилому возрасту (от 60 лет) [Таблица 1].

**Таблица 1. Распределение испытуемых по группам**

Здоровые без ApoE - 4	23
Здоровые с ApoE - 4	12
Пациенты с MCI без ApoE - 4	42
Пациентов с MCI с ApoE-4	28

### **2.1.2. Процедура проведения эмпирического исследования**

Эмпирическое исследование состояло из двух этапов: психологического и генетического.

На первом этапе испытуемые выполняли когнитивные тесты на компьютере и отвечали на вопросы методик. Основанием для отнесения участника пожилого возраста к группе нормы выступали результаты его обследования, при котором использовалась Монреальская шкала оценки когнитивных функций. Каждый участник группы здоровых пожилых набрал как минимум 26 баллов по данной методике, их статус и диагноз были определены сотрудниками ФГБНУ «Научный центр психического здоровья».

#### **Психодиагностические методики исследования.**

Тесты, направленные на изучение когнитивных функций:

1. Antisaccade task (AST).
2. Eriksen flanker task (EFTs).
3. Go-NoGo (GNG).
4. N-Back2 (NB2s).
5. Allocation of Attention (AASs).

#### **Этап обработки, анализа и интерпретации полученных результатов.**

Полученные в ходе психодиагностического и психогенетического этапов данные были проанализированы с помощью многофакторного дисперсионного анализа (MANOVA),

post-hoc теста с использованием критерия Фишера (Fisher LSD test). Был проведен Levene's test для проверки гомогенности дисперсий ( $p > 0,05$ ). В факторном анализе использован метод главных компонент, метод вращения Варимакс с нормализацией Кайзера.

## 2.2. Экспериментальное изучение когнитивных нарушений носителей ApoE-4

Далее будут представлены результаты, полученные в ходе дисперсионного анализа, на основании которых были выделены особенности ассоциации ApoE-4 с когнитивными нарушениями у здоровых людей и пациентов с мягким когнитивным снижением. В результате статистического анализа было выявлено десять факторов: моторное и перцептивное подавление, скорость, точность и время стоимости переключения, стоимость переключения ошибки, обновление рабочей памяти, скорость моторного подавления, коррекция ошибок [Таблица 2].

**Таблица 2. Матрица повернутых компонент**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
eftsAccu_av	-,924									
eftsAccu_incongr	-,903									
eftsTav	,902									
eftsTixed	,883									
eftsTcongr	,880									
eftsAccu_congr	-,818									
aassAccu_sw		,919								
aassAccu_av		,918								
aassAccu_re		,890								
astAccu		,587								
nb2sAccu_av		,517								

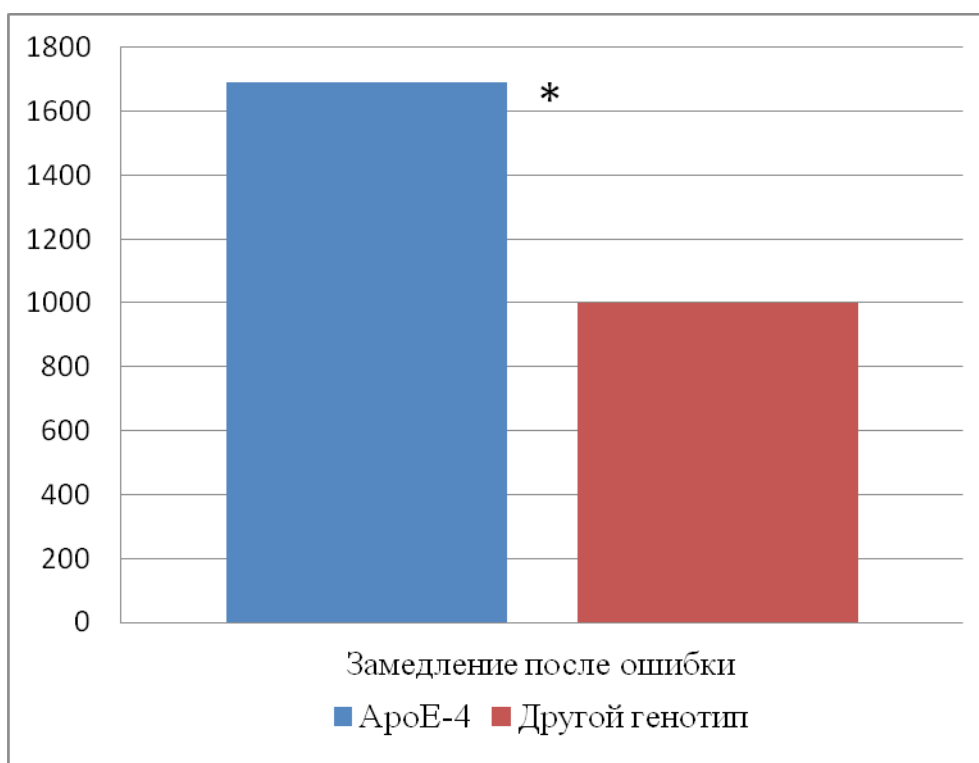
aassAcost									
gngiss			-,964						
gngHit			,964						
gngAccu_av			,902						
aassTav				,977					
aassT_sw				,937					
aassT_re				,928					
nb2sTav					,917				
nb2sTCR					,878				
nb2sTHit					,703				
nb2sTiss					,633				
nb2sTFA									
gngTok						,889			
gngTav						,883			
gngPESa						-,764			
gngTnok						,524			
astTerr							,713		
astTav							,707		
astTok							,567		
astPESa							,567		
nb2sPESa								,633	
gngCR			-,609					,632	
gngFA			,609					-,632	
aassTcost									-,699
aassPESa									-,567
aassEcost									
									-,869

### 2.2.1. Сравнительный анализ когнитивных нарушений носителей АроЕ-4 и других генотипов

Дисперсионный анализ показал значимый вклад фактора «АроЕ-4» на разброс данных в показателях замедления после ошибки ( $p=0.025$ ), в тесте Allocation of Attention (AASs). Так, носители АроЕ-4 более замедленны после ошибки в тесте на



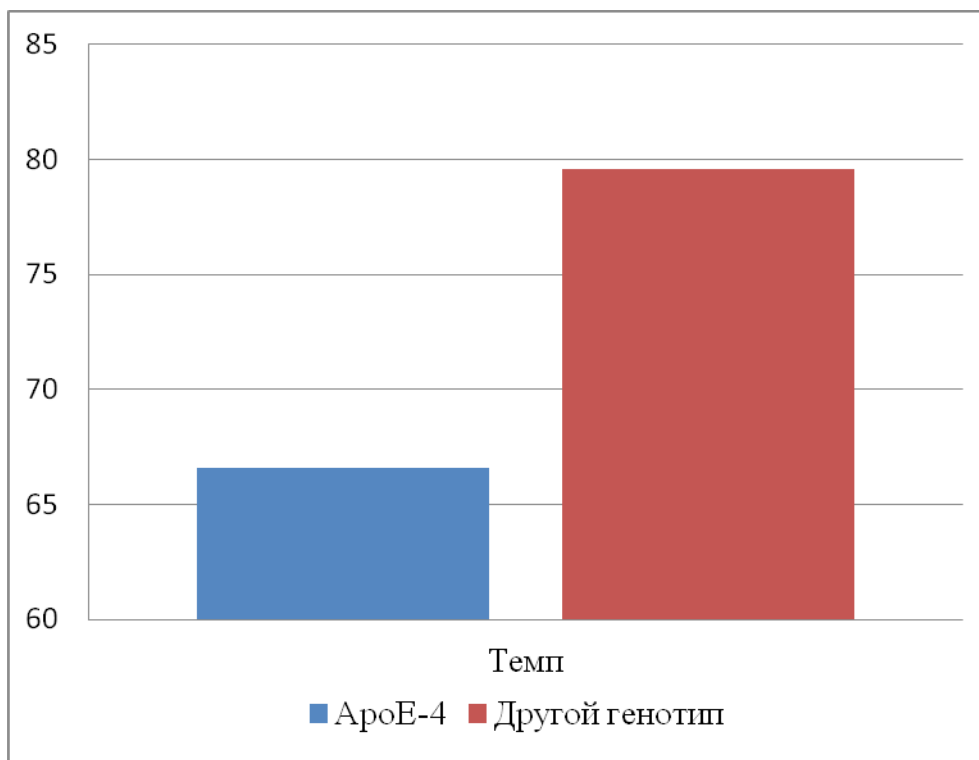
переключение (ср.зн. = 1690), по сравнению с носителями других генотипов АроЕ (ср.зн. = 999) [Рисунок 1].



**Рисунок 1. Показатели замедления после ошибки в тесте на переключение у носителей АроЕ-4 (MANOVA,  $p \leq 0,05$ )**

Постошибочное замедление связано с работой контрольной подсистемы, обнаруживающей конфликт - системы мониторинга и коррекции ошибок, располагающаяся в передней поясной извилине. Таким образом, были обнаружены нарушения данной системы у носителей АроЕ-4.

В тесте Antisaccade task (AST) группа с АроЕ-4 (ср.зн.= 66,6; 1,54), имеет более низкие показатели темпа (ср.зн.= 79,6;  $p=0.015$ ), и большее количество ошибок (ср.зн.=1,54;  $p=0.018$ ) по сравнению с группой без АроЕ-4 (ср.зн.= 79.6; 1,04) [Рисунок 2].



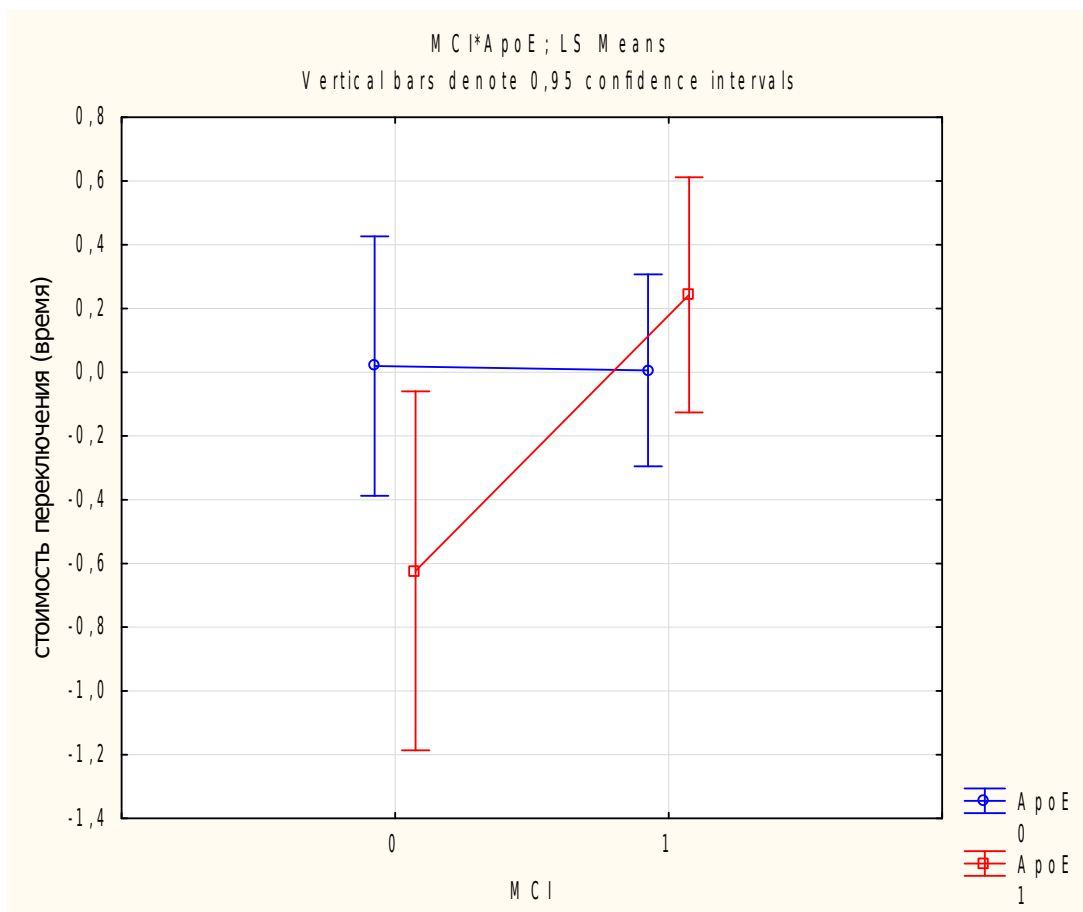
**Рисунок 2. Показатели темпа у носителей АроЕ-4 в тесте Antisaccade task (AST) (MANOVA,  $p \leq 0,05$ )**

Таким образом, можно сделать вывод, что носители АроЕ-4 характеризуются более низкими показателями темпа, замедленностью после ошибки, большим количеством ошибок в целом, по сравнению с носителями других генотипов АроЕ.

### **2.2.2. Сравнительный анализ когнитивных нарушений пациентов с МСІ и здоровых, носителей различных генотипов АроЕ**

Эффекты взаимодействия между факторами «АроЕ-4» и «МСІ» были обнаружены в следующих показателях:

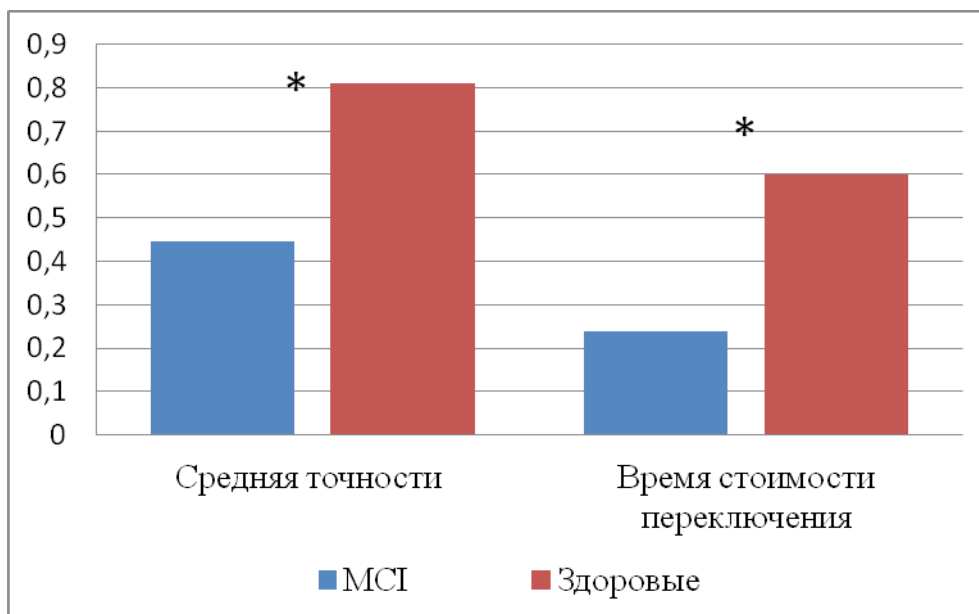
- средней точности в тесте N-back ( $p=0.047$ );
- замедления после ошибки в тесте на переключение Allocation of Attention ( $p=0.008$ );
- времени стоимости переключения ( $p=0.041$ ) [Рисунок 3].



**Рисунок 3. Влияние взаимодействия факторов «АpoE-4» и «MCI» на показатель времени стоимости переключения (MANOVA,  $p \leq 0,05$ )**

Таким образом, нарушение в переключении у людей в пожилом и старческом возрасте является важным диагностическим признаком, характерным для мягкого когнитивного снижения, особенно в сочетании с носительством ApoE-4.

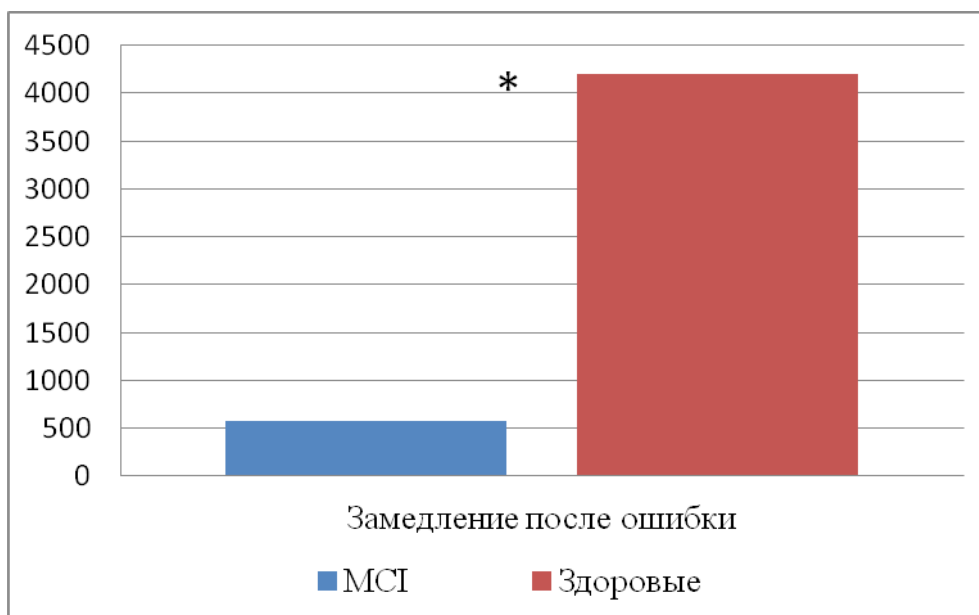
Были получены следующие значимые различия между пациентами с мягким когнитивным снижением и здоровыми, носителями ApoE-4. Показатели средней точности у пациентов с MCI ниже (ср.зн.=0,447), по сравнению со здоровыми испытуемыми (ср.зн.=0,81;  $p=0.000$ ). Время стоимости переключения у пациентов с MCI выше (ср.зн.=0,24), по сравнению со здоровыми носителями ApoE-4 (ср.зн=-0,62;  $p=0.012$ ) [Рисунок 4].



**Рисунок 4. Показатели средней точности в тесте N-back и времени стоимости переключения носителей ApoE-4 (MANOVA,  $p \leq 0,05$ )**

Условные обозначения: МСИ - пациенты с мягким когнитивным снижением

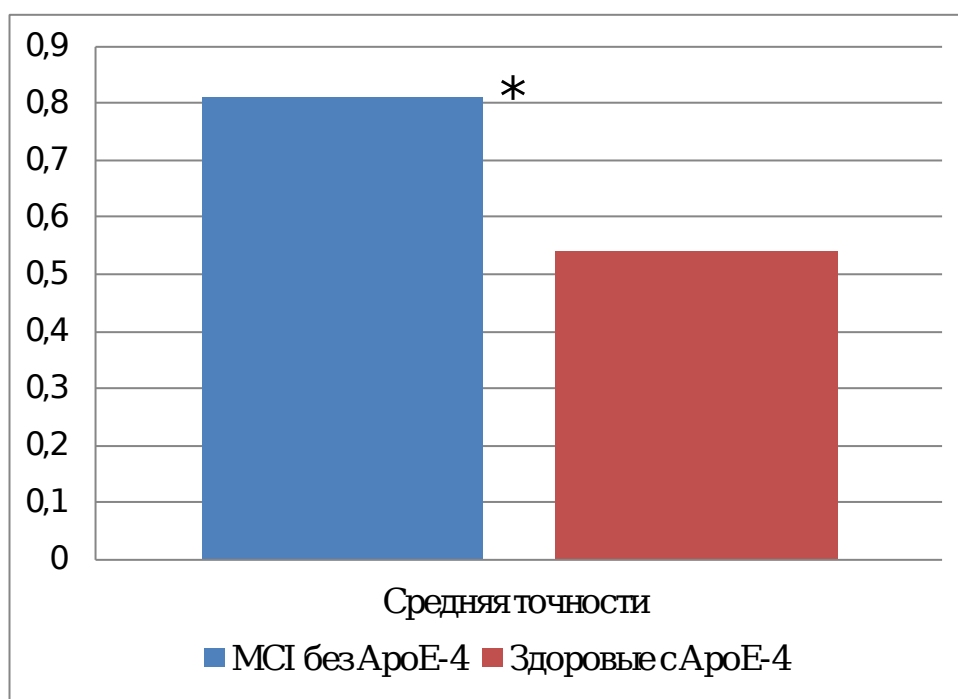
Здоровые носители ApoE-4 более замедлены после ошибки (ср.зн=4195), чем пациенты с МСИ в тесте на переключение (ср.зн=571;  $p=0.001$ ) [Рисунок 5].



**Рисунок 5. Показатели замедления после ошибки носителей ApoE-4 в тесте Allocation of Attention (MANOVA,  $p \leq 0,05$ )**

Условные обозначения: МСІ - пациенты с мягким когнитивным снижением

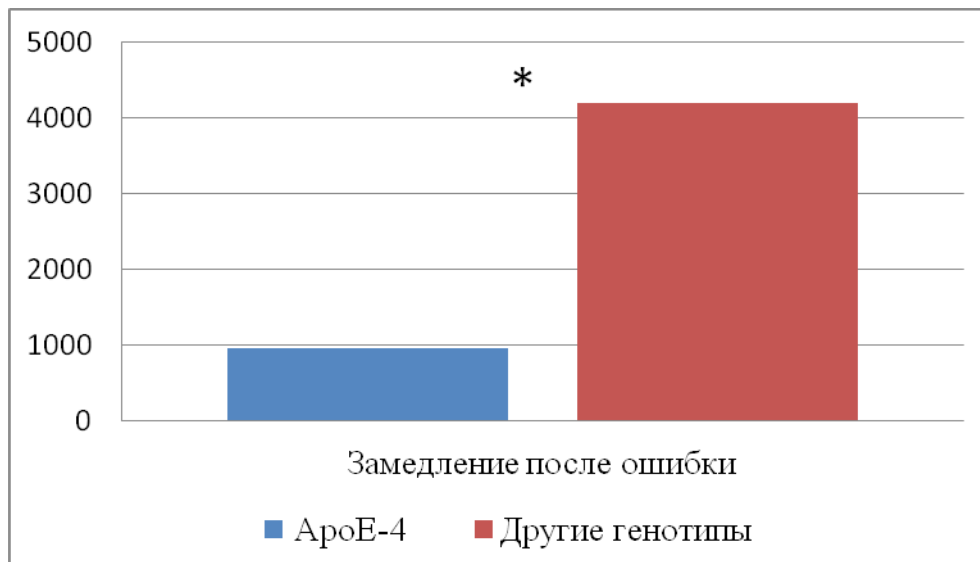
Были найдены различия в показателях средней точности между здоровыми носителями АроЕ-4 (ср.зн.=0,81) и пациентами с МСІ без АроЕ-4 (ср.зн.=0,54;  $p=0.001$ ), замедления после ошибки ( $p=0.001$ ), где здоровые (ср.зн.=4195) более замедленны, чем пациенты (ср.зн.=953) [Рисунок 6].



**Рисунок 6. Показатели средней точности в тесте N-back здоровых носителей АроЕ-4 и пациентов с МСІ, носителей других генотипов (MANOVA,  $p \leq 0,05$ )**

Условные обозначения: МСІ - пациенты с мягким когнитивным снижением

Также, были обнаружены различия в показателях замедления после ошибки между здоровыми носителями АроЕ-4 (ср.зн.=953) и носителями других генотипов (ср.зн.=4195). Так, здоровые носители АроЕ-4 более замедленны, чем носители других генотипов ( $p=0.004$ ) [Рисунок 7].



**Рисунок 7. Показатели замедления после ошибки у здоровых носителей ApoE-4 и носителей других генотипов (MANOVA,  $p \leq 0,05$ )**

В результате многофакторного дисперсионного анализа были обнаружены эффекты взаимодействия между факторами «Наследственность» и «ApoE-4» в показателях замедления после ошибки ( $p=0.002$ ) в Antisaccade task (AST), в показателе выгоды ( $p=0.042$ ) в Eriksen flanker task (EFTs).

Были обнаружены значимые различия между испытуемыми, имеющими родственников с деменцией. Носители ApoE-4 (ср.зн. = 5430) более замедленны после ошибки по сравнению с носителями другого генотипа (ср.зн. = 588) ( $p=0.03$ ) [Рисунок 8].



**Рисунок 8. Показатели замедления после ошибки у испытуемых, имеющих родственников с деменцией в тесте Antisaccade task (AST) (MANOVA,  $p \leq 0,05$ )**

Носители АроЕ-4, имеющие родственников с деменцией (ср.зн. = 14) более высокие показатели выгоды в тесте Eriksen flanker, по сравнению с носителями АроЕ-4, которые не имеют больных родственников (ср.зн. = -455) ( $p=0.035$ ).

## Выводы по Главе II

В данной главе описана процедуры исследования, раскрыто содержание этапов эксперимента, приведены исследовательские методы и методики, которые были использованы на психологическом и психогенетическом этапах, а также на стадии анализа и интерпретации полученных результатов.

Были представлены результаты эмпирического исследования когнитивных нарушений у носителей АроЕ-4.

В ходе статистического анализа были получены различия между носителями АроЕ-4 и носителями других генотипов АроЕ.

1). Носители АроЕ-4 характеризуются:

- замедленностью после ошибки в пробах на переключение
- более низкими показателями темпа,

-большим количеством ошибок, по сравнению с носителями других генотипов.

Было проведено сравнение когнитивных нарушений у пациентов с мягким когнитивным снижением и здоровых, носителей ApoE-4.

2). Пациенты с мягким когнитивным снижением, носители ApoE-4 характеризуются:

- более низкими показателями средней точности;
- более высокими показателями времени в стоимости переключения;
- менее замедленные после ошибки в задачах на переключение, по сравнению со здоровыми носителями ApoE-4.

Так как данных характеристики отличаются у пациентов с мягким когнитивным снижением и здоровыми носителями ApoE-4, можно сделать вывод, что средовой фактор также играет большую роль в ухудшении когнитивных функций по мере старения.

3). Здоровые носители ApoE-4 характеризуются:

- более высокими показателями средней точности, замедленностью после ошибки в тесте на переключение, по сравнению с пациентами с MCI с другими генотипами;
- большой замедленностью после ошибки, по сравнению с здоровыми носителями других генотипов.

Также, можно сделать вывод, что фактор «наследственность» в сочетании с носительством ApoE-4 играет роль в замедлении после ошибки.

4). Носители ApoE-4, имеющие родственников с деменцией характеризуются:

- замедленностью после ошибки;
- более высокими показателями выгоды, по сравнению с носителями, не имеющими таких родственников.



Анализируя полученные результаты, можно прийти к выводу, что АроЕ-4 способствует ухудшению управляющих функций, приводит к нарушению функции переключения (когнитивного контроля) в показателях замедления после ошибки, темпа, количеством ошибок, у его носителей.

Согласно полученным результатам, АроЕ-4 в сочетании с мягким когнитивным снижением, также, приводит к нарушению функции переключения (когнитивного контроля), а именно к снижению средней точности, замедлению после ошибки увеличению времени стоимости переключения.

### **Обсуждение результатов**

Данные, которые были получены в настоящем исследовании, могут быть соотнесены с некоторыми существующими на сегодняшний день представлениями и результатами современных научных изысканий. В исследовании Ескман Е. А., Ескман С. В. было выявлено, что не у всех носителей генотипа АРОЕ-4 развивается снижение когнитивной сферы и болезнь Альцгеймера, что подтверждает и наше эмпирическое исследование. Примерно у 30% из них это заболевание не возникает (Величковский Б. М. и др., 2009).

Результаты совпадают с выводами в исследовании Величковского Б.Б. Так, у людей, имеющих родственников с болезнью Альцгеймера наблюдаются более низкие показатели когнитивной сферы, управляющих функций, когнитивной пластичности. Люди пожилого и старческого возраста с мягким когнитивным снижением сталкивались с трудностями в переключении между задачам, а именно с увеличением времени стоимости переключения (Величковский Б. Б. и др., 2009; 2019; Селезнева и др., 2012; Velichkovskya V. V. et al., 2020).

«Замедление, как реакция на совершенную ошибку у носителей ApoE-4 может быть объяснено склонностью к усилению контроля. Увеличение времени реакции у здоровых пожилых и пожилых с мягким когнитивным снижением отражает временные затраты на аккумуляцию дополнительных сведений в пользу предполагаемого ответа, на его перепроверку и т. д. Таким образом, пожилые испытуемые как в норме, так и в патологии, по-видимому, больше ориентированы на качество, чем на быстроту. Тем не менее, снижение по любому из этих показателей свидетельствует о дефиците функции переключения в пожилом возрасте, что и продемонстрировало проведенное исследование» (Татаринов Д. В. и др., 2019, с. 440).

Нарушения в постшибочном замедлении у носителей ApoE-4 также были обнаружены в других исследованиях. Замедление после ошибки является производным показателем подсистемы мониторинга и коррекции ошибок. Эта система связана с активностью передней поясной извилины. Она обнаруживает конфликт или ошибку, расхождение (например, в задаче Струпа) и подает сигнал на систему префронтального контроля для разрешения конфликта. Нарушения данной системы наблюдаются у пациентов с МСІ в виде игнорирования ошибок или избыточной фиксации на них.

Результаты нашего исследования могут говорить о том, что носители ApoE-4 значимо отличаются от носителей других вариантов ApoE по показателям когнитивной сферы, которые мы исследуем. В контексте общей гипотезы это будет означать, что ApoE-4 вносит значимый вклад в развитие когнитивных нарушений.

Для носителей генотипа ApoE-4, особенно в его монозиготной форме (e4/e4), после 50 лет характерно когнитивное снижение и последующее увеличение числа и серьезности накапливающихся на разных уровнях организации мозга нейрофизиологических дефектов, которые, как правило, не могут быть полностью компенсированы дополнительной мобилизацией ресурсов. У здоровых носителей аллеля e4 после 50 лет функции памяти начинают быстро ухудшаться, что мы и наблюдаем в данном исследовании (Liu F. et al., 2008).

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Результаты представленного исследования позволяют сделать вывод о достижении его цели, решении поставленных теоретических, методических, эмпирических задач и правомерности выдвинутых гипотез.

По результатам проведенного исследования были получены следующие результаты.

1. Выявлены различия в когнитивных функциях у носителей ApoE-4 и носителей других вариантов ApoE. Показано, что для носителей ApoE-4 характерны более высокие показатели замедления после ошибки в пробах на переключение ( $p=0.025$ ), более низкие показателями темпа ( $p=0.015$ ), большее количество ошибок ( $p=0.018$ ), по сравнению с носителями других генотипов.

2. Выявлены различия в когнитивных нарушений у пациентов с мягким когнитивным снижением и здоровых людей, носителей ApoE-4. Для пациентов с мягким когнитивным снижением, носителей ApoE-4 характерны более низкие показатели средней точности ( $p=0.000$ ), более высокие показателями времени в стоимости переключения ( $p=0.012$ ), замедленность после ошибки в задачах на переключение ( $p=0.001$ ), по сравнению со здоровыми носителями ApoE-4.

3. Выявлены различия между здоровыми носителями ApoE-4 и носителями других генотипов. Для здоровых носителей ApoE-4 характерны более высокие показатели средней точности ( $p=0.001$ ), замедление после ошибки в тесте на переключение ( $p=0.001$ ), по сравнению с пациентами с MCI с другими генотипами и здоровыми носителями других генотипов.

4. Выявлены различия между носителями ApoE-4, имеющими родственников с деменцией, и носителями, неотягощенными наследственностью. Для носителей ApoE-4, имеющих родственников с деменцией, характерны замедление после ошибки ( $p=0.03$ ), более высокие показатели выгоды

( $p=0.035$ ), по сравнению с носителями, не имеющими таких родственников.

Анализируя результаты, полученные в ходе проведенного исследования, можно прийти к выводу, что ApoE-4 способствует ухудшению управляющих функций, приводит к нарушению функции переключения (когнитивного контроля) в показателях замедления после ошибки, темпа, количеством ошибок, у его носителей.

Согласно полученным результатам, ApoE-4 в сочетании с мягким когнитивным снижением, также приводит к нарушению функции переключения (когнитивного контроля), а именно к снижению средней точности, замедлению после ошибки, увеличению времени стоимости переключения. Поэтому, при формировании стратегий тренировки функции переключения необходимо учитывать генетический статус.

Таким образом, носительство ApoE-4 является важным диагностическим признаком в процессе лечения и реабилитации пациентов с мягким когнитивным снижением, а также в процессе профилактики когнитивных нарушений молодых носителей.

### **Практические рекомендации.**

Результаты исследования могут быть использованы в целях скрининговой диагностики предрасположенности к когнитивным нарушениям у пожилых для определения группы риска и создания для них в дальнейшем особых условий и средовых факторов, которые не будут способствовать когнитивному снижению. Также могут быть разработаны рекомендации для молодых носителей ApoE-4. Результаты данного исследования могут быть использованы для создания психокоррекционных программ, предназначенных для взрослого населения, склонного к ухудшению когнитивной сферы.

В связи с полученными результатами исследования, в качестве рекомендаций может быть разработана коррекционная программа, когнитивная тренировка, направленная на систему мониторинга и коррекции ошибок, а также на функцию переключения. Также, пациентам с мягким когнитивным снижением, носителям АроЕ-4, может быть предложено обучение специальным метакогнитивным стратегиям по отслеживанию ошибок.

### **Перспективы исследования.**

В качестве перспектив дальнейшего исследования можно выделить увеличение численности выборки, а точнее – численности групп, в которые входят носители АроЕ-4, для их сравнения и учета факторов, которые могут оказывать большее влияние на когнитивные функции их носителей. Возможна разработка программ коррекции и реабилитации для носителей АроЕ-4 пожилого и старческого возраста, изучение их эффективности.

## **СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Величковский Б.М., Боринская С.А., Вартанов А.В., Величковский Б.Б., Гаврилова С.И., Прохорчук Е.Б., Рогаев Е.И., Рощина И.Ф., Селезнева Н.Д. Нейрокогнитивные особенности носителей аллеля  $\epsilon 4$  гена аполиipoproteина E (APOE). Теоретическая и экспериментальная психология – 2009. – Т. 2. – №. 4.25-37.
2. Величковский Б.Б. Возможности когнитивной тренировки как метода коррекции возрастных нарушений когнитивного контроля // Экспериментальная психология. – 2009. – Т. 2. – № 3. – С. 78-91.
3. Величковский Б.Б. Соотношение хранения и переработки информации в рабочей памяти // Национальный психологический журнал. – 2016. – № 2(22). – С. 18-27.
4. Величковский Б.Б. Тестирование рабочей памяти: от простого к сложному и снова к простому // Теоретическая и

экспериментальная психология. – 2014 (а). – Т. 7. – № 2. – С. 133–142.

5. Величковский Б.Б., Козловский С.А. Рабочая память человека: Фундаментальные исследования и практические приложения // Интеграл. 2012. Т. 68. № 6. С. 14-16.

6. Величковский Б.М. Когнитивная наука. Основы психологии познания. В 2 т. М.: Издательский центр «Академия», Т. 1. 2006. – 448 с.

7. Виленская Г. А. Исполнительные функции: природа и развитие // Психологический журнал. – 2016. – Т. 37. – №. 4. – С. 21-31.

8. Козырев К.м, Марзаганова З.а, Дзиццоева П.а. Сравнительная клинико-морфологическая характеристика болезни Пика и болезни Альцгеймера // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. — 2013. — Вып. 1.

9. Корсакова Н.К., Балашова Е.Ю., Рощина И.Ф. Экспресс-методика оценки когнитивных функций при нормальном старении // Журнал неврологии и психиатрии. – 2009 (2). – С. 44—50.

10. Корсакова Н.К., Рощина И.Ф. Когнитивные функции при нормальном и патологическом старении. Нейродегенеративные заболевания. Фундаментальные и прикладные аспекты // под ред. акад. РАН М.В. Угрюмова. - М.: Наука, 2010. - Ч. 2, гл. 4. - С.304-312.

11. Корсакова Н. К., Рощина И. Ф. Нейропсихологический подход к исследованию нормального и патологического старения // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2009. – №. 3-4.

12. Кузина Н. В. Нейропсихология на службе профилактической медицины и стандарт диспансеризации // В мире научных открытий, по. 5 (77), 2016, с. 83-115.



13. Рощина И.Ф. Нефармакологические подходы в лечении больных с синдромом мягкого когнитивного снижения (методы когнитивного тренинга) // Современная терапия в психиатрии и неврологии (но. 4). - 2015. - С. 9-12.
14. Селезнева Н. Д. и др. Психические нарушения когнитивного и некогнитивного спектра у родственников первой степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера //Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. - 2012. - Т. 112. - №. 10. - С. 8-13.
15. Татаринов Д. В., Хлебникова А. А., Величковский Б. Б. Влияние возраста и патологии на способность к переключению между заданиями //Психология-наука будущего. - 2019. - С. 440-444.
16. Трусова А. В., Климанова С. Г. Когнитивный контроль при алкогольной зависимости: обзор современных исследований //Клиническая и медицинская психология: исследования, обучение, практика. - 2015. - №. 3. - С. 10-10.
17. Acevedo A., Loewenstein D. A. Nonpharmacological cognitive interventions in aging and dementia // Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology. 2007. № 20(4). P. 239 —249.
18. Anstey K., Christensen H. Education, activity, health, blood pressure and apolipoprotein E as predictors of cognitive change in old age: a review //Gerontology. - 2000. - Т. 46. - №. 3. - С. 163-177.
19. Baddeley A. D., Kopelman M. D., Wilson B. A. (ed.). The handbook of memory disorders. - John Wiley & Sons, - 2003.
20. Bogdanova Y. et al. Computerized cognitive rehabilitation of attention and executive function in acquired brain injury: a systematic review //The Journal of head trauma rehabilitation. - 2016. - Т. 31. - №. 6. - С. 419.
21. Brady C. B. et al. Stroke risk predicts verbal fluency decline in healthy older men: evidence from the normative aging

study //The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences. - 2001. - T. 56. - №. 6. - C. P. 340-346.

22. Burgess P. W., Simons J. S. 18 Theories of frontal lobe executive function: clinical applications //The effectiveness of rehabilitation for cognitive deficits. - 2005. - T. 211.

23. Carlson M.C., Helms M.J., Steffens D.C., Burke J.R., Potter G.G., Plassman B.L. Midlife activity predicts risk of dementia in older male twin pairs // Alzheimers & Dementia. - 2008. -Vol. 4(5). - P. 324-331.

24. Chiarelli A. M. et al. Individual differences in regional cortical volumes across the life span are associated with regional optical measures of arterial elasticity //Neuroimage. - 2017. - T. 162. - C. 199-213.

25. Clare L., Jones R. S. P. Errorless learning in the rehabilitation of memory impairment: a critical review //Neuropsychology review. - 2008. - T. 18. - №. 1. - C. 1-23.

26. Clare L. et al. Errorless learning of face-name associations in early Alzheimer's disease //Neurocase. - 1999. - T. 5. - №. 1. - C. 37-46.

27. Clare L., Woods R.T. Cognitive training and cognitive rehabilitation for people with early-stage Alzheimer's disease // Neuropsychological Rehabilitation. - 2004. -Vol. 14. - P. 385-401.

28. De Blasi, S., Montesanto, A., Martino, C., Dato, S., De Rango, F., Bruni, A., Passarino, G. APOE polymorphism affects episodic memory among nondemented elderly subjects. Experimental Gerontology, - 2009. -Vol. 44, - P. 224-227.

29. DeCarli C. Mild cognitive impairment: prevalence, prognosis, aetiology, and treatment //The Lancet Neurology. - 2003. - T. 2. - №. 1. - C. 15-21.

30. Eckman E. A., Eckman C. B. A $\beta$ -degrading enzymes: modulators of Alzheimer's disease pathogenesis and targets for

therapeutic intervention //Biochemical Society Transactions. – 2005. – T. 33. – №. 5. – C. 1101-1105.

31. Elias M. F. et al. The preclinical phase of Alzheimer disease: a 22-year prospective study of the Framingham Cohort //Archives of neurology. – 2000. – T. 57. – №. 6. – C. 808-813.

32. Elman J. A. et al. Neural compensation in older people with brain amyloid- $\beta$  deposition //Nature neuroscience. – 2014. – T. 17. – №. 10. – C. 1316-1318.

33. Eslinger P. J., Damasio A. R. Severe disturbance of higher cognition after bilateral frontal lobe ablation: patient EVR //Neurology. – 1985. – T. 35. – №. 12. – C. 1731-1731.

34. Fabiani M. It was the best of times, it was the worst of times: A psychophysiology's view of cognitive aging //Psychophysiology. – 2012. – T. 49. – №. 3. – C. 283-304.

35. Fabiani M. et al. Neurovascular coupling in normal aging: a combined optical, ERP and fMRI study //Neuroimage. – 2014. – T. 85. – C. 592-607.

36. Fabiani M. et al. Taking the pulse of aging: mapping pulse pressure and elasticity in cerebral arteries with optical methods //Psychophysiology. – 2014. – T. 51. – №. 11. – C. 1072-1088.

37. Fleming J. M., Schmidt J. Metacognitive occupation-based training in traumatic brain injury //International handbook of occupational therapy interventions. – Springer, Cham, 2015. – C. 463-474.

38. Fleming J. M., Strong J., Ashton R. Self-awareness of deficits in adults with traumatic brain injury: How best to measure? //Brain injury. – 1996. – T. 10. – №. 1. – C. 1-16.

39. Gratton G. Brain reflections: A circuit-based framework for understanding information processing and cognitive control //Psychophysiology. – 2018. – T. 55. – №. 3. – C. e13038.

40. Gratton G. et al. Dynamics of cognitive control: Theoretical bases, paradigms, and a view for the future //Psychophysiology. - 2018. - T. 55. - №. 3. - C. e13016.

41. Haslam C., Bazen-Peters C., Wright I. Errorless learning improves memory performance in children with acquired brain injury: A controlled comparison of standard and self-generation techniques //Neuropsychological rehabilitation. - 2012. - T. 22. - №. 5. - C. 697-715.

42. Kolb B., Whishaw I. Q. Fundamentals of human neuropsychology. - Macmillan, 2009.

43. Kurz A., Pohl C., Ramsenthaler M., Sorg C. Cognitive rehabilitation in patients with mild cognitive impairment // International J. of Geriatric Psychiatry. - 2009. - Vol. 24(2). - P. 163-168.

44. Lampit A., Valenzuela M., Gates N. J. Computerized cognitive training is beneficial for older adults //Journal of the American Geriatrics Society. - 2015. - T. 63. - №. 12. - C. 2610-2612.

45. Levy J. A., Chelune G. J. Cognitive-behavioral profiles of neurodegenerative dementias: beyond Alzheimer's disease //Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology. - 2007. - T. 20. - №. 4. - C. 227-238.

46. Lindeboom J., Weinstein H. Neuropsychology of cognitive ageing, minimal cognitive impairment, Alzheimer's disease, and vascular cognitive impairment //European journal of pharmacology. - 2004. - T. 490. - №. 1-3. - C. 83-86.

47. Maguire E. A., Woollett K., Spiers H. J. London taxi drivers and bus drivers: a structural MRI and neuropsychological analysis //Hippocampus. - 2006. - T. 16. - №. 12. - C. 1091-1101.

48. Mahley R. W. Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology //Science. - 1988. - T. 240. - №. 4852. - C. 622-630.

49. Melby-Lervåg M., Hulme C. Is working memory training effective? A meta-analytic review //Developmental psychology. - 2013. - T. 49. - №. 2. - C. 270.
50. Milner B. Effects of different brain lesions on card sorting: The role of the frontal lobes //Archives of neurology. - 1963. - T. 9. - №. 1. - C. 90-100.
51. Miyake A. et al. The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "frontal lobe" tasks: A latent variable analysis //Cognitive psychology. - 2000. - T. 41. - №. 1. - C. 49-100.
52. Nadar M. S., McDowd J. Comparison of remedial and compensatory approaches in memory dysfunction: a comprehensive literature review //Occupational therapy in health care. - 2010. - T. 24. - №. 3. - C. 274-289.
53. O'Brien J. et al. Vascular cognitive impairment //The Lancet Neurology. - 2003. - T. 2. - №. 2. - C. 89-98.
54. Peijnenborgh J. C. A. W. et al. Efficacy of working memory training in children and adolescents with learning disabilities: A review study and meta-analysis //Neuropsychological rehabilitation. - 2016. - T. 26. - №. 5-6. - C. 645-672.
55. Quintas J. L. et al. Lack of association between apolipoprotein E genotypes and cognitive performance in the non-demented elderly //Psychogeriatrics. - 2014. - T. 14. - №. 1. - C. 11-16.
56. Raz N. et al. Trajectories of brain aging in middle-aged and older adults: regional and individual differences //Neuroimage. - 2010. - T. 51. - №. 2. - C. 501-511.
57. Raber J., Huang Y., Ashford J. W. ApoE genotype accounts for the vast majority of AD risk and AD pathology //Neurobiology of aging. - 2004. - T. 25. - №. 5. - C. 641-650.

58. Rabipour S., Raz A. Training the brain: Fact and fad in cognitive and behavioral remediation //Brain and cognition. - 2012. - T. 79. - №. 2. - C. 159-179.
59. Rebeck G. W. The role of APOE on lipid homeostasis and inflammation in normal brains //Journal of lipid research. - 2017. - T. 58. - №. 8. - C. 1493-1499.
60. Reijnders J., van Heugten C., van Boxtel M. Cognitive interventions in healthy older adults and people with mild cognitive impairment: a systematic review //Ageing research reviews. - 2013. - T. 12. - №. 1. - C. 263-275.
61. Salthouse T.A. When does age-related cognitive decline begin? // Neurobiology of Aging. - 2009. - Vol. 30(4). - P. 507-514.
62. Sander A. M., van Veldhoven L. M. Rehabilitation of memory problems associated with traumatic brain injury //Handbook on the neuropsychology of traumatic brain injury. - Springer, New York, NY, 2014. - C. 173-190.
63. Scarmeas N. et al. Physical activity, diet, and risk of Alzheimer disease //Jama. - 2009. - T. 302. - №. 6. - C. 627-637.
64. Scarmeas N., Stern Y. Cognitive reserve and lifestyle //Journal of clinical and experimental neuropsychology. - 2003. - T. 25. - №. 5. - C. 625-633.
65. Selkoe D. J. Biology of  $\beta$ -amyloid precursor protein and the mechanism of Alzheimer disease //Alzheimer disease. - 1999. - C. 293-310.
66. Shallice T. I. M., Burgess P. W. Deficits in strategy application following frontal lobe damage in man //Brain. - 1991. - T. 114. - №. 2. - C. 727-741.
67. Shaw C. A., Lanius R. A., van den Doel K. The origin of synaptic neuroplasticity: crucial molecules or a dynamical cascade? //Brain Research Reviews. - 1994. - T. 19. - №. 3. - C. 241-263.

68. Shum, D., Fleming, J. and Neulinger, K. (2002). Prospective memory and TBI. //Brain Impairment. -2002.- №. 3. C. 1-16.
69. Sitzer D.I., Twamley E.W., Jeste D.V. Cognitive training in Alzheimer's disease: A meta-analysis of the literature // Acta Psychiatrica Scandinavica. - 2006. - Vol. 114.
70. Sohlberg M. M., Mateer C. A. Attention Process Training APT-3: A direct attention training program for persons with acquired brain injury //Youngsville, NC: Lash & Associates Publishing/Training. - 2011.
71. Sturm W., Orgass B., Hartje W. AixTent: a computerised training of four attention functions—a training on alertness, vigilance, selective attention, divided attention //Phoenix Software, Bonn. - 2001.
72. Teasdale T. W. et al. Apolipoprotein E and subjective symptomatology following brain injury rehabilitation //Neuropsychological rehabilitation. - 2000. - T. 10. - №. 2. - C. 151-166.
73. Tulving E., Craik F. I. M. (ed.). The Oxford handbook of memory. - Oxford University Press, 2000.
74. Toglia J., Kirk U. Understanding awareness deficits following brain injury //NeuroRehabilitation. - 2000. - T. 15. - №. 1. - C. 57-70.
75. Valérie Leduc, Stéphanie Jasmin-Bélanger, Judes Poirier. APOE and cholesterol homeostasis in Alzheimer's disease // Trends in Molecular Medicine. — 2010— T. 16, вып. 10. — C. 469-477.
76. van der Vlies A. E. et al. Cognitive impairment in Alzheimer's disease is modified by APOE genotype //Dementia and geriatric cognitive disorders. - 2007. - T. 24. - №. 2. - C. 98-103.

77. Velichkovsky B. B. et al. Increased local switch costs in mild cognitive impairment //Experimental gerontology. - 2020. - T. 135. - C. 110934.
78. Velichkovskya B. B. et al. Task Switching in Normal Aging and Mild Cognitive Impairment: A Diffusion Model Analysis of Reaction Times //Psychology in Russia. State of the Art. - 2020. - T. 13. - №. 2.
79. Velichkovsky B. B., Roschina I. F., Selezneva N. D. Cognitive control and memory in healthy ApoE-E4 carriers with a family history of Alzheimer's disease //Psychology in Russia. - 2015. - T. 8. - №. 1. - C. 4.
80. Velikonja D. et al. INCOG recommendations for management of cognition following traumatic brain injury, part V: memory //The Journal of head trauma rehabilitation. - 2014. - T. 29. - №. 4. - C. 369-386.
81. Verhaeghen P., Salthouse T. A. Meta-analyses of age-cognition relations in adulthood: Estimates of linear and nonlinear age effects and structural models //Psychological bulletin. - 1997. - T. 122. - №. 3. - C. 231.
82. Wagle J. et al. Association between ApoE  $\epsilon$ 4 and cognitive impairment after stroke //Dementia and geriatric cognitive disorders. - 2009. - T. 27. - №. 6. - C. 525-533.
83. West R. L. An application of prefrontal cortex function theory to cognitive aging //Psychological bulletin. - 1996. - T. 120. - №. 2. - C. 272.
84. Wilson B. A. et al. BADS: Behavioural assessment of the dysexecutive syndrome. - Pearson, 1996.
85. Wilson B. A. et al. (ed.). Neuropsychological rehabilitation: The international handbook. - Psychology Press, 2017.



86. Wisdom N. M., Callahan J. L., Hawkins K. A. The effects of apolipoprotein E on non-impaired cognitive functioning: a meta-analysis // *Neurobiology of aging*. - 2011. - Т. 32. - №. 1. - С. 63-74.
87. Wilson, B.A. *Memory Rehabilitation: Integrating Theory and Practice*. New York: Guilford Press, 2009.
88. Zamarron Cassinello M.D., Tarraga Mestre L., Fernandez-Ballesteros R. Cognitive plasticity in Alzheimer's disease patients receiving cognitive stimulation programs // *Psicothema*. - 2008. - Vol. 20(3). - P. 432-437.
89. Zhaohui Zhang, Junlin Mu, Jing Li, Wenqiang Li, Jinggui Song. Aberrant Apolipoprotein E Expression and Cognitive Dysfunction in Patients with Poststroke Depression // *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. — 2013 — Т. 17, вып. 1. — С. 47-51.