

*I. М. Нікішкова***РЕЗЕРВ МОЗКУ: СТРУКТУРА, МОДУЛЯТОРИ, ПОТЕНЦІАЛ***I. H. Nikishkova***Резерв мозга: структура, модуляторы, потенциал***I. M. Nikishkova***The reserve of brain: structure, modulators, capacity**

У статті подано огляд закордонної літератури, присвяченої емпіричним доказам гіпотези резерву мозку. Дослідження особливостей структури, механізмів функціонування та змін обсягу резерву мозку дають змогу пояснити, чому зі старінням одні особи і далі працюють ефективніше, ніж інші їхні однолітки, чому одним пацієнтам вдається протистояти більшій кількості патологічних змін мозку без когнітивного або функціонального зниження, ніж іншим особам з цім же захворюванням мозку. За останніх років отримано достатньо доказів, що підтверджують здатність мозкового і когнітивного резервів впливати на старіння мозку, клінічне прогресування, перебіг лікування, ефективність реабілітації, ступінь відновлення та вихід при нейродегенеративних патологіях, гострих станах (інсульт, черепно-мозкова травма), психічних розладах. Врахування індивідуальних відмінностей мозку, що сприяють протистоянню і компенсуванню патологічних змін, дасть нагоду прогнозувати та вчасно діагностувати початок когнітивного зниження, поліпшити через проксі-змінні досвіду життя результати реабілітації і профілактики когнітивних порушень та деменції.

Ключові слова: мозковий резерв, когнітивний резерв, нейрональна компенсація, деменція

В статье представлен обзор зарубежной литературы, посвященной эмпирическим доказательствам гипотезы резерва мозга. Исследования особенностей структуры, механизмов функционирования и изменений объёма резерва мозга позволяют объяснить, почему при старении одни люди продолжают работать эффективнее, чем другие их ровесники, почему одним пациентам удастся противостоять большому количеству патологических изменений мозга без когнитивного или функционального снижения, чем другим пациентам с тем же заболеванием мозга. За последние годы получено достаточно доказательств, подтверждающих способность мозгового и когнитивного резервов влиять на старение мозга, клиническое прогрессирование, ход лечения, эффективность реабилитации, степень восстановления и исход при нейродегенеративных патологиях, острых состояниях (инсульт, черепно-мозговая травма), психических расстройствах. Учёт индивидуальных отличий мозга, способствующих противостоянию и компенсации патологических изменений, может позволить прогнозировать и своевременно диагностировать начало когнитивного снижения, улучшить с помощью прокси-переменных жизненного опыта результаты реабилитации и профилактики когнитивных нарушений и деменции.

Ключевые слова: мозговой резерв, когнитивный резерв, нейрональная компенсация, деменция

The article presents a review of literature sources on empiric evidence of the hypothesis of the reserve of brain. Researches of structure peculiarities, mechanisms of functioning, and changes in the reserve of brain allow us to explain why some persons have been operating more effectively during their ageing, as compared with their peers, and why some patients are possible to cope with a higher number of brain pathological changes without cognitive or functional declines, as compared with other patients who have the same brain pathologies. During recent years, a sufficient amount of evidence has been received to support an ability of brain and cognitive reserves to influence on the brain ageing, clinical progress, course of treatment, effectiveness of rehabilitation, levels of recovery, and outcomes in neurodegenerative pathologies, acute conditions (brain stroke, brain injury), mental health disorders. The consideration of individual brain differences, which promote coping with and compensation of pathological changes, can enable to predict and timely diagnose an onset of the cognitive decline, to improve results of rehabilitation and prevention of cognitive impairments and dementia by means of proxy-variables of the life experience.

Key words: brain reserve, cognitive reserve, neuronal compensation, dementia

З кінця 60-х років було зафіксовано велику кількість спостережень щодо розбіжностей між тяжкістю патологічних змін у мозку, пов'язаних з віком або хворобою, та ступенем когнітивних або функціональних порушень. Наприклад, тільки у 50 % випадків ступінь когнітивного зниження при старінні відповідає клінічним проявам вікових змін або патології мозку, як-от хвороба Альцгеймера (ХА), судинна деменція [1]; у осіб з черепно-мозковою травмою (ЧМТ) однакового ступеня тяжкості фіксується різний рівень когнітивних та поведінкових порушень, різна швидкість та ступінь відновлення [2; 3]. За останнім опитуванням Alzheimer's Association International Society to Advance Alzheimer's Research

and Treatment (ISTAART) здебільшого (84,9 %) клініцисти та дослідники пов'язують різну чутливість когнітивних і поведінкових функцій до старіння та хвороб мозку з резервом мозку — гіпотетичною здатністю мозку дорослої людини завдяки його структурним та функціональним можливостям впоратися з патологією та мінімізувати клінічну симптоматику [4]. За консенсусним визначенням провідних фахівців з проблеми «резерв мозку — це пристосованість, яка допомагає пояснити різну сприйнятливості когнітивних здібностей або повсякденних функцій до мозкового старіння, патології або інсульту» [5].

Згідно з теорією, індивідуальна здатність мозку, що дає змогу впоратися з віковою нейродегенерацією або пошкодженнями, що їх спричинили

неврологічні патології, та поліпшує прогноз, забезпечується двома міцно пов'язаними між собою типами резерву. Мозковий резерв (МР) є структурним резервом, що залежить від анатомічних параметрів мозку (кількісні показники та швидкість анатомічних змін, які безпосередньо на них впливають) і виконує роль «апаратного забезпечення». Обсяг МР визначається величиною пошкодження, яку МР є здатним компенсувати, перш ніж з'являться симптоми цього пошкодження [6; 7], тобто «пасивний» захисний потенціал мозку є тим більшим, чим більшими є преморбідний розмір мозку, товщина кори, кількість нейронів, синаптична щільність і т. ін. (рис. 1) [6—11].

Когнітивний резерв (КР) є функціональним резервом, що виконує роль «програмного забезпечення», маючи «активні» механізми пом'якшення наслідків патологічних змін мозку, що залежать від (1) гнучкості, ємності та ефективності наявних нейрональних мереж та/або когнітивних парадигм (нейрональний резерв) та (2) здатності на тлі патологічних змін, коли наявні нейрональні мережі та/або стандартні парадигми виявляються неефективними, використовувати альтернативні підходи, рекрутуючи і «навчаючи» інші структури і нейрональні мережі для виконання непридатних їм раніше функцій (нейрональна компенсація) [6; 7; 9; 10; 12—14].

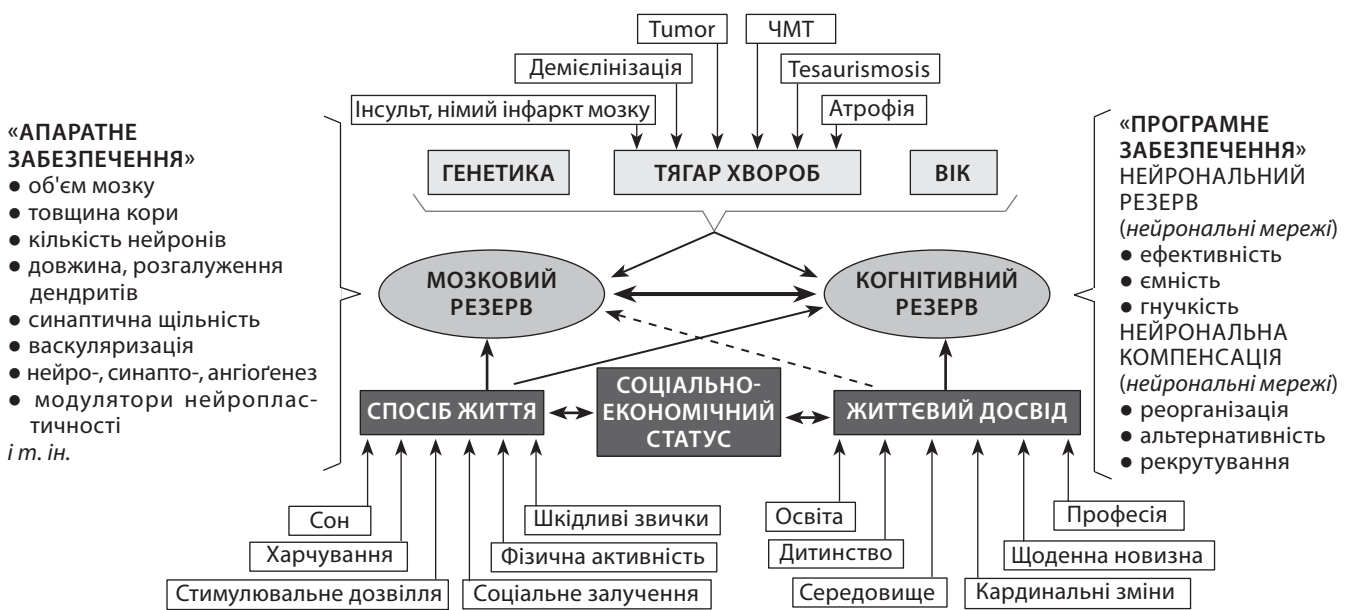


Рис. 1. Структура, зв'язки та модулятори мозкового та когнітивного резервів

Вищий КР є пов'язаним з менш важкими або відстроченими клінічними проявами патології мозку, оскільки більш ємнісні або більш пластичні нейрональні мережі можуть бути менш вразливими до пошкодження, а індивідуальна варіабельність структури і функціонування мереж може сприяти змінам когнітивних та поведінкових стратегій в разі виникнення нейропатологічних порушень [9; 12; 15; 16]. Отже, МР стосується індивідуальних відмінностей у кількості доступного нейронального субстрату, тоді як КР стосується відмінностей у рівні активності нейрональних мереж, тому при однаковому структурному потенціалі (МР) мозку пацієнт з більшим набором функціональних опцій (КР) може краще переносити більші ураження мозку [7].

Обсяг МР і КР не є фіксованим або обмеженим, але МР потенційно може збільшуватися згодом набагато повільніше, ніж КР [8—9], який може бути підвищеним на будь-якому етапі життя, навіть на тлі патологічних змін мозку [6; 17—20]. Індивідуальні зміни структурних характеристик мозку (МР) під впливом віку, тягаря патологій (атрофія, попередні інсульти, ЧМТ та ін.), певним чином модулюють КР, впливаючи на когнітивні показники [11; 22; 24], але найважли-

віший внесок до обсягу КР роблять проксі-змінні, як-от досвід раннього життя, зокрема і перинатальні та постнатальні чинники; коефіцієнт інтелекту (*англ.* IQ — intelligence quotient); соціально-економічний статус; спосіб життя; роки і рівень освіти, професійної діяльності, когнітивно-стимулювальної, соціальної, фізичної активності [7; 10; 17—22] (*див.* рис. 1). Багато з проксі-змінних досвіду життя мають прямий вплив не тільки на КР і на МР, зокрема, умови розвитку у ранньому дитинстві безпосередньо відбиваються на більшості кількісних показників мозку (об'єм, нейрональна і синаптична щільність), кількості та складності нейрональних мереж і когнітивних парадигм; у дорослому житті фізична активність та когнітивно-стимулювальна діяльність сприяють нейро- і синаптогенезу, регулюють модулятори нейрональної пластичності [6—10; 17; 20; 22]. Запобігають когнітивним порушенням у похилому віці не тільки проксі-змінні раннього та середнього віку [20]; у літніх людей на ранній стадії когнітивного спаду активне дозвілля позитивно впливає на когнітивні функції [19], тобто внески у МР і КР на пізньому етапі життя також забезпечують додатковий захист від деменції [21] та сприяють успішному старінню,

поводжуючи автономне функціонування та підвищуючи якість життя [25].

На думку дослідників, резерв мозку є пов'язаним не стільки з уповільненням когнітивного спаду, скільки з повільнішими темпами клінічного прогресування (рис. 2) [5; 8; 10; 18—20].

Зі збільшенням ступеня тяжкості патологічних або вікових змін здатність мозку впоратися з цими змінами завдяки МР і КР очікувано зменшується [28]. У випадку низького вихідного рівня або зниження МР/КР через хворобу когнітивні порушення та/або моторний дефіцит можуть розвинути навіть при обмеженому ураженні мозку [10; 26—29].

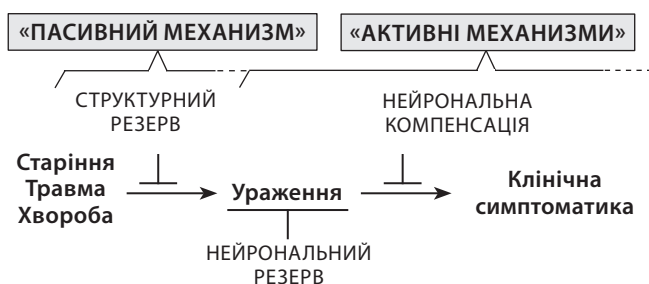


Рис. 2. Механізми впливу МР і КР на перебіг та клінічні прояви патологічних змін мозку

Незважаючи на те, що концепцію КР було розроблено в контексті старіння мозку та деменції, на тепер активно вивчається роль КР при інших нейродегенеративних патологіях, а також при гострих ураженнях мозку, різних психоневрологічних розладах [3; 4; 15; 16; 23; 26; 29; 30]. Зокрема, при гострому інсульті МР і КР обмежують шкідливі наслідки повільної нейродегенерації. КР є предиктором тяжкості інвалідності (за шкалою Ренкіна) і когнітивних дефіцитів; визначає ступінь мінливості симптомів неглекту і процес відновлення (при низькому МР/КР неглект може виникнути навіть при обмеженому ураженні) [26; 30]; може бути прогностичним критерієм лікування і когнітивного відновлення [31]. Проксі-зміни КР позитивно корелюють зі сприйняттям постінсультними пацієнтами своїх функціональних здібностей у повсякденному житті та з прихильністю до лікування [31], можуть впливати на результат моторної реабілітації з використанням роботизованих пристроїв [32].

МР і КР пом'якшують негативний вплив тягаря розсіяного склерозу на когнітивні і функціональні показники хворих, підтримуючи ефективне когнітивне функціонування на тлі структурних пошкоджень (уражень білої речовини, кіркової і підкіркової атрофії) [15; 16; 23; 24; 33—36]. Рівень КР при розсіяному склерозі є важливим предиктором кращих нейропсихологічних виходів згодом: особи з високим КР мають кращі показники швидкості обробки інформації, уваги, швидкості мовлення, гальмівного контролю, вербальної і зорово-просторової пам'яті [23; 33—38]. Захисна роль КР може зменшуватися з прогресуванням хвороби

та з віком [16; 24; 33; 38], однак результати багатьох досліджень продемонстрували, що втручання, спрямовані на збільшення КР, можуть забезпечити тривалість і стійкість протективної дії КР щодо збільшення об'єму уражень, запобігаючи когнітивним порушенням [16; 34; 36].

При хворобі Паркінсона (ХП) особи з вищим КР мають менші рухові порушення та кращі когнітивні показники, особливо виконавчих функцій, короточасної пам'яті, абстрактного мислення [39; 40]. Незважаючи на той факт, що КР має обмежений вплив на швидкість когнітивного зниження і ризик деменції при ХП [41], хворі з високим КР мають кращий прогноз когнітивного стану згодом, і захисна роль КР особливо чітко проявляється на пізніх стадіях хвороби [40—42]. Рівень КР також визначає результативність тренування рівноваги залежно від складності реабілітаційних програм: пацієнти з низьким КР мають набагато більше поліпшення за Berg Balance Scale після звичайної програми реабілітації, пацієнти з високим КР краще відповідають на більш стимулювальні втручання з використанням роботизованих пристроїв, віртуальної реальності [24; 41].

КР має захисний ефект від впливу ЧМТ, незалежно від її ступеня: у загальній популяції вищий рівень освіти та преморбідний показник IQ є пов'язаними з кращими виходами після ЧМТ [43—45]. Рівень КР має прямий зв'язок з результатами реабілітації після ЧМТ: особи з вищим КР після реабілітації мають кращі показники когнітивного відновлення (за шкалою оцінки інвалідності) [2; 3]. Збагачене середовище може стати стратегією профілактики та лікування післяопераційної когнітивної дисфункції [46].

Високі МР і КР є пов'язаними зі зменшенням ризику легких когнітивних порушень або деменції на 43—47 % у осіб з вищою освітою, складною професійною діяльністю та різноманітністю дозвільної активності [20; 21; 47], тоді як при низькому рівні освіти і при некваліфікованій праці відносний ризик ХА збільшується до 2,87 (95 % ДІ дорівнює 1,32—3,84) [7]. При хворобі Альцгеймера і МР, і КР незалежно пом'якшують когнітивні симптоми [48; 49], однак при високому КР ефект з ослаблення клінічного прогресування є максимальним на ранній стадії хвороби, після появи клінічних симптомів відбувається прискорене когнітивне зниження (рис. 3) [48; 50]. Саме через те, що пацієнти з більшим КР можуть довше витримувати більший ступінь ХА, перш ніж когнітивний спад стане клінічно очевидним, більший ступінь хвороби довше залишається непомітним [7; 10; 20; 21; 27; 48—52]. При деменції, як при ХП або після інсульту, КР може модулювати результат когнітивного тренування і бути прогностичним критерієм ефективності нейропсихологічної реабілітації [51], оскільки альтернативні або додаткові нейрональні мережі КР можуть вибірково модулювати тяжкість клінічної деменції [12; 28].

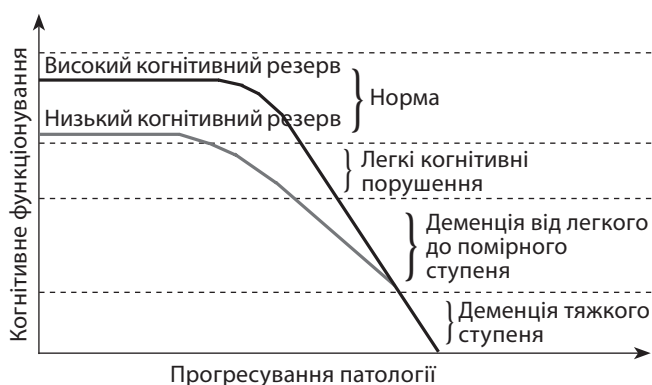


Рис. 3. Вплив рівня когнітивного резерву на прогресування клінічної симптоматики при деменції (за S. Villeneuve, S. Belleville, 2010 [52])

У пацієнтів з першим психотичним епізодом, шизофренією, біполярним розладом та великим депресивним розладом КР розглядають як модератор впливу патології на клінічний перебіг, функціональний результат та когнітивні показники: рівень КР позитивно корелює з (1) ефективністю когнітивного функціонування (швидкість обробки інформації, виконавчі функції, робоча пам'ять, вербальна та зорова пам'ять), (2) якістю психосоціального функціонування, (3) фізичним станом (за SF-36), (4) кращим виходом; високий КР є пов'язаним з пізнішим віком дебюту [29; 53—56]. При першому психотичному епізоді КР впливає на перебіг лікування і реабілітації [29; 54] при шизофренії визначення рівня КР має клінічну важливість для створення/призначення програм соціально-когнітивної реабілітації [57]. Важливу роль МР і КР відіграють у розвитку та тяжкості наркоманій, їх лікуванні та прогнозі виходів (ймовірність і кількість рецидивів, абстиненція, прихильність до лікування): низькі МР і КР збільшують ймовірність початку вживання наркотичних речовин, тоді як високий КР послаблює вплив уживання наркотичної речовини на когнітивні показники, сприяє результативному лікуванню [9]. При тяжких формах залежності від психоактивних речовин КР може модулювати перебіг відміни та вплив часу невживання на показники когнітивних функцій, зокрема пам'яті [58].

У підсумку, співвідношення тяжкості порушень мозку з рівнем МР і КР до хвороби визначає ступінь проявів клінічних симптомів, перебіг та ступінь відновлення, оскільки високі МР і КР є пов'язаними:

- 1) з вищим рівнем когнітивних можливостей до початку когнітивного спаду;
- 2) зі зменшенням ризику легких когнітивних порушень та/або деменції, навіть якщо є патологічні зміни мозку;
- 3) із затримкою маніфестації симптомів когнітивних порушень **на початку** патологічних змін мозку, що їх спричинили старіння або захворювання;
- 4) з компенсуванням більшої кількості/об'єму пошкоджень нейрональних мереж та структур, що забезпечують когнітивне функціонування;

5) з кращою здатністю переносити наслідки поступового накопичення патології при недементних когнітивних порушеннях, зокрема завдяки вищому рівню когнітивних результатів;

6) з кращими результатами відновлення, як за швидкістю, так і за ступенем, після гострих уражень мозку (ЧМТ, інсульт);

7) з кращими результатами моторної і когнітивної реабілітації при використанні роботизованих/комп'ютеризованих пристроїв, віртуальної реальності і т. ін.;

8) з більш значним зниженням когнітивних функцій, що відбувається швидшими темпами, **після прояву клінічних симптомів деменції** (див. рис. 3).

Неврахування рівня КР може призвести до помилок під час діагностування когнітивних змін, оскільки стандартні клінічні когнітивні тести при високому КР можуть не виявити когнітивні порушення, що клінічно проявляються пізніше на більш тяжкій стадії; при низькому КР ці тести можуть призвести до помилкового діагнозу когнітивного зниження.

Має бути врахований також зв'язок рівня КР з ефективністю різних реабілітаційних програм, оскільки особи з вищим КР можуть отримати вигоду від таких видів нетрадиційної реабілітації, що більше стимулюють (наприклад, роботизована, віртуальна реальність), тоді як у осіб з низьким КР складні види реабілітації знижують настрій та прихильність до тренувань.

Отже, поглиблення знань про МР і КР може істотно поліпшити наше розуміння індивідуальних відмінностей і дати змогу прогнозувати та вчасно діагностувати початок когнітивного зниження, поліпшити через проксі-зміни досвіду життя результати реабілітації і профілактики когнітивних порушень та деменції.

Список літератури

1. Person-specific contribution of neuropathologies to cognitive loss in old age / P. A. Boyle, L. Yu, R. S. Wilson [et al.] // Ann. Neurol. 2018. Vol. 83. P. 74—83. DOI: 10.1002/ana.25123.
2. Cognitive Reserve and Age Predict Cognitive Recovery after Mild to Severe Traumatic Brain Injury / E. E. Fraser, M. G. Downing, K. Biernacki [et al.] // J. Neurotrauma. 2019. Vol. 36. No. 19. P. 2753—2761. DOI: 10.1089/neu.2019.6430.
3. Cognitive reserve index and functional and cognitive outcomes in severe acquired brain injury: A pilot study / D. Bertoni, F. Petraglia, B. Basagni [et al.] // Appl. Neuropsychol. Adult. 2020. Vol. 14. P. 1—11. DOI: 10.1080/23279095.2020.1804910.
4. Theoretical frameworks and approaches used within the reserve, resilience and protective factors professional interest area of the Alzheimer's Association International Society to Advance Alzheimer's Research and Treatment / D. Bartrés-Faz, E. Arenaza-Urquijo, M. Ewers [et al.] // Alzheimer's Dement (Amst). 2020. Vol. 12. No. 1: e12115. DOI: 10.1002/dad2.12115.
5. Whitepaper: Defining and investigating cognitive reserve, brain reserve, and brain maintenance / Y. Stern, E. M. Arenaza-Urquijo, D. Bartrés-Faz [et al.] // Alzheimers Dement. 2020. Vol. 16. No. 9. P. 1305—1311. DOI: 10.1016/j.jalz.2018.07.219.

6. Stern Y. An approach to studying the neural correlates of reserve // *Brain Imag. Behav.* 2017. Vol. 11. No. 2. P. 410—416. DOI: 10.1007/s11682-016-9566-x.
7. Brain reserve, cognitive reserve, compensation, and maintenance: operationalization, validity, and mechanisms of cognitive resilience / Y. Stern, C. A. Barnes, C. Grady [et al.] // *Neurobiol. Aging.* 2019. Vol. 83. P. 124—129. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2019.03.022.
8. Is intracranial volume a suitable proxy for brain reserve? / A. C. van Loenhoud, C. Groot, J. W. Vogel, [et al.] // *Alz. Res. Therapy* 2018. Vol. 10, No. 91. DOI: doi.org/10.1186/s13195-018-0408-5.
9. Highlighting the role of cognitive and brain reserve in the substance use disorder field / D. Cutuli, D. Ladrón de Guevara-Miranda, E. Castilla-Ortega [et al.] // *Curr. Neuropharmacol.* 2019. Vol. 17. No. 11. P. 1056—1070. DOI: 10.2174/1570159X17666190617100707.
10. Pettigrew C., Soldan A. Defining cognitive reserve and implications for cognitive aging // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2019. Vol. 19. No. 1. P. 1. DOI: 10.1007/s11910-019-0917-z.
11. Relationship between risk factors and brain reserve in late middle age: implications for cognitive aging / B. J. Neth, J. Graff-Radford, M. M. Mielke [et al.] // *Front. Aging Neurosci.* 2020. Vol. 11. P. 355. DOI: 10.3389/fnagi.2019.00355.
12. Network-based substrate of cognitive reserve in Alzheimer's disease / L. Serra, M. Mancini, M. Cercignani [et al.] // *J. Alzheimers. Dis.* 2017. Vol. 55. No. 1. P. 421—430. DOI: 10.3233/JAD-160735.
13. Cognitive reserve relates to functional network efficiency in Alzheimer's disease / M. Weiler, R. F. Casseb, B. M. Campos [et al.] // *Front. Aging Neurosci.* 2018. Vol. 10. P. 255. DOI: 10.3389/fnagi.2018.00255.
14. Neural substrates of cognitive reserve in Alzheimer's disease spectrum and normal aging / D. H. Lee, P. Lee, S. W. Seo [et al.] // *Neuroimage.* 2019. Vol. 186. P. 690—702. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2018.11.053.
15. Preserved network functional connectivity underlies cognitive reserve in multiple sclerosis / T. A. Fuchs, R. H. B. Benedict, A. Bartnik [et al.] // *Hum. Brain Mapp.* 2019. Vol. 40. P. 5231—5241. DOI: 10.1002/hbm.24768.
16. Impact of cognitive reserve and structural connectivity on cognitive performance in multiple sclerosis / E. Lopez-Soley, E. Solana, E. Martínez-Heras [et al.] // *Front. Neurol.* 2020. DOI: doi.org/10.3389/fneur.2020.581700.
17. Instruments for measuring cognitive reserve: a systematic review / T. Landenberger, N. O. Cardoso, C. R. Oliveira, I. I. L. Argimon // *Psicologia: Teoria e Prática.* 2019. Vol. 21. No. 2. P. 58—74. DOI: 10.5935/1980-6906/psicologia.v21n2p58-74.
18. Opdebeeck C. Cognitive reserve and cognitive function in healthy older people: a meta-analysis / C. Opdebeeck, A. Martyr, L. Clare // *Aging, Neuropsychology, and Cognition.* 2016. Vol. 23. Issue 1, P. 40—60. DOI: 10.1080/13825585.2015.1041450.
19. Cognitive reserve, leisure activity, and neuropsychological profile in the early stage of cognitive decline / S. Y. Lee, J. M. Kang, D. J. Kim [et al.] // *Front. Aging Neurosci.* 2020. Vol. 26. No. 12: 590607. DOI: 10.3389/fnagi.2020.590607.
20. Cognitive reserve, Alzheimer's neuropathology, and risk of dementia: a systematic review and meta-analysis / M. E. Nelson, D. J. Jester, A. J. Petkus, R. Andel // *Neuropsychol. Rev.* 2021. P. 1—18. DOI: 10.1007/s11065-021-09478-4.
21. The risk of dementia in relation to cognitive and brain reserve / S. Lamballais, J. L. Zijlmans, M. W. Vernooij [et al.] // *J. Alzheimers. Dis.* 2020. Vol. 77. No. 2. P. 607—618. DOI: 10.3233/JAD-200264.
22. Schoentgen B. Environmental and cognitive enrichment in childhood as protective factors in the adult and aging brain / B. Schoentgen, G. Gagliardi, B. Défontaines // *Front. Psychol.* 2020. DOI: https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.01814.
23. Cognition in multiple sclerosis: between cognitive reserve and brain volume / G. Fenu, L. Loreface, M. Arru [et al.] // *J. Neurol. Sci.* 2018. Vol. 386. P. 19—22. DOI: 10.1016/j.jns.2018.01.011.
24. Cognitive reserve moderates the impact of subcortical gray matter atrophy on neuropsychological status in multiple sclerosis / C. M. Modica, N. Bergsland, M. G. Dwyer [et al.] // *Mult. Scler.* 2016. Vol. 22. No. 1. P. 36—42. DOI: 10.1177/1352458515579443.
25. Cognitive reserve is associated with quality of life: a population-based study / E. Lara, A. Koyanagi, F. Caballero [et al.] // *Exp. Gerontol.* 2017. Vol. 87. Pt A. P. 67—73. DOI: 10.1016/j.exger.2016.10.012.
26. Umarova R. M. Adapting the concepts of brain and cognitive reserve to post-stroke cognitive deficits: Implications for understanding neglect // *Cortex.* 2017. Vol. 97. P. 327—338. DOI: 10.1016/j.cortex.2016.12.006.
27. Cognitive reserve predicts future executive function decline in older adults with Alzheimer's disease pathology but not age-associated pathology / C. McKenzie, R. S. Bucks, M. Weinborn [et al.] // *Neurobiol Aging.* 2020. Vol. 88. P. 119—127. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2019.12.022.
28. Clinical dementia severity associated with ventricular size is differentially moderated by cognitive reserve in men and women / S. Sapkota, J. Ramirez, D. T. Stuss [et al.] // *Alzheimers Res. Ther.* 2018. Vol. 10. No. 1. P. 89. DOI: 10.1186/s13195-018-0419-2.
29. Cognitive reserve as an outcome predictor: first-episode affective versus non-affective psychosis / S. Amoretti, B. Cabrera, C. Torrent [et al.] // *Acta Psychiatr. Scand.* 2018. Vol. 138. No. 5. P. 441—455. DOI: 10.1111/acps.12949.
30. Cognitive reserve impacts on disability and cognitive deficits in acute stroke / R. M. Umarova, C. Sperber, C. P. Kaller [et al.] // *J. Neurol.* 2019. Vol. 266. No. 10. P. 2495—2504. DOI: 10.1007/s00415-019-09442-6.
31. A positive relationship between cognitive reserve and cognitive function after stroke: dynamic proxies correlate better than static proxies / M. Gil-Pagés, R. Sánchez-Carrión, J. M. Tormos [et al.] // *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 2019. Vol. 25. No. 9. P. 910—921. DOI: 10.1017/S1355617719000638.
32. Cognitive reserve as a useful variable to address robotic or conventional upper limb rehabilitation treatment after stroke: a multicentre study of the Fondazione Don Carlo Gnocchi / L. Padua, I. Imbimbo, I. Aprile [et al.] // *Eur. J. Neurol.* 2020. Vol. 27. No. 2. P. 392—398. DOI: 10.1111/ene.14090.
33. Cognitive reserve, cognition, and regional brain damage in MS: a 2-year longitudinal study / M. A. Rocca, G. C. Riccitelli, A. Meani [et al.] // *Mult. Scler.* 2019. Vol. 25. No. 3. P. 372—381. DOI: 10.1177/1352458517750767.
34. Does cognitive reserve play any role in multiple sclerosis? A meta-analytic study / G. Santangelo, M. Altieri, A. Gallo, L. Trojano // *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2019. Vol. 30. P. 265—276. DOI: 10.1016/j.msard.2019.02.017.
35. Cognitive and brain reserve in multiple sclerosis — a cross-sectional study / P. Ifantopoulou, A. K. Artemiadis, C. Bakirtzis [et al.] // *Ibid.* 2019. Vol. 35. P. 128—134. DOI: 10.1016/j.msard.2019.07.027.
36. The role of cognitive reserve in multiple sclerosis: a cross-sectional study in 526 patients / A. Artemiadis, C. Bakirtzis, P. Ifantopoulou [et al.] // *Ibid.* 2020. Vol. 41: 102047. DOI: 10.1016/j.msard.2020.102047.

37. The protective effects of high-education levels on cognition in different stages of multiple sclerosis / C. de Medeiros Rimkus, I. M. Bello Avolio, E. C. Miotto [et al.] // *Ibid.* 2018. Vol. 22. P. 41—48. DOI: 10.1016/j.msard.2018.03.001.
38. Golja K. Cognitive reserve and depression predict subjective reports of successful aging / K. Golja, A. M. Daugherty, V. Kavcic // *Arch. Gerontol. Geriatr.* 2020. Vol. 90: 104137. DOI: 10.1016/j.archger.2020.104137.
39. The role of cognitive reserve in cognitive aging: what we can learn from Parkinson's disease / N. Ciccarelli, M. R. Lo Monaco, D. Fusco [et al.] // *Aging Clin. Exp. Res.* 2018. Vol. 30. No. 7. P. 877—880. DOI: 10.1007/s40520-017-0838-0.
40. The association of cognitive reserve with motor and cognitive functions for different stages of Parkinson's disease / S. Guzzetti, F. Mancini, A. Caporali [et al.] // *Exp. Gerontol.* 2019. Vol. 115. P. 79—87. DOI: 10.1016/j.exger.2018.11.020.
41. The impact of cognitive reserve on the effectiveness of balance rehabilitation in Parkinson's disease / G. Piccinini, I. Imbimbo, D. Ricciardi [et al.] // *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.* 2018. Vol. 54. No. 4. P. 554—559. DOI: 10.23736/S1973-9087.17.04837-7.
42. The effects of cognitive reserve and lifestyle on cognition and dementia in Parkinson's disease — a longitudinal cohort study / J. Vol. Hindle, C. S. Hurt, D. J. Burn [et al.] // *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 2016. Vol. 31. No. 1. P. 13—23. DOI: 10.1002/gps.4284.
43. The role of cognitive reserve in recovery from traumatic brain injury / K. A. Steward, R. Kennedy, T. A. Novack [et al.] // *J. Head. Trauma Rehabil.* 2018. Vol. 33. No. 1. E18—E27. DOI: 10.1097/HTR.0000000000000325.
44. The Association of cognitive reserve in chronic-phase functional and neuropsychological outcomes following traumatic brain injury / J. B. Leary, G. Y. Kim, C. L. Bradley [et al.] // *Ibid.* 2018. Vol. 33. No. 1. E28-E35. DOI: 10.1097/HTR.0000000000000329.
45. Donders J., Stout J. The influence of cognitive reserve on recovery from traumatic brain injury // *Arch. Clin. Neuropsychol.* 2019. Vol. 34. No. 2. P. 206—213. DOI: 10.1093/arclin/acy035.
46. Hua M., Min J. Postoperative cognitive dysfunction and the protective effects of enriched environment: a systematic review // *Neurodegener. Dis.* 2021. P. 1—10. DOI: 10.1159/000513196.
47. Almeida-Meza P. Markers of cognitive reserve and dementia incidence in the English Longitudinal Study of Ageing / P. Almeida-Meza, A. Steptoe, D. Cadar // *Br. J. Psychiatry.* 2020. P. 1—9. DOI: 10.1192/bjp.2020.54.
48. Differential effects of cognitive reserve and brain reserve on cognition in Alzheimer disease / C. Groot, A. C. van Loenhoud, F. Barkhof [et al.] // *Neurology.* 2018. Vol. 90. No. 2. e149-e156. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004802.
49. Cognitive reserve, brain reserve, APOEε4, and cognition in individuals with subjective cognitive decline in the SILCODE study / K. Yang, G. Chen, C. Sheng [et al.] // *J. Alzheimers. Dis.* 2020. Vol. 76. No. 1. P. 249—260. DOI: 10.3233/JAD-200082.
50. Cognitive reserve and clinical progression in Alzheimer disease: a paradoxical relationship / A. C. van Loenhoud, W. M. van der Flier, A. M. Wink [et al.] // *Neurology.* 2019. Vol. 93 (4): e334-346. DOI: 10.1212/WNL.00000000000007821.
51. Cognitive reserve in dementia: implications for cognitive training / S. Mondini, I. Madella, A. Zangrossi [et al.] // *Front. Aging Neurosci.* 2016. Vol. 8. P. 84. DOI: 10.3389/fnagi.2016.00084.
52. Villeneuve, S., Belleville S. Cognitive reserve and neuronal changes associated with aging // *Psychologie & NeuroPsychiatrie du vieillissement.* 2010. Vol. 8. No. 2. P. 133—140. DOI: 10.1684/pnv.2010.0214.
53. Cognitive reserve in bipolar disorder: relation to cognition, psychosocial functioning and quality of life / C. Anaya, C. Torrent, F. F. Caballero [et al.] // *Acta Psychiatr. Scand.* 2016. Vol. 133. No. 5. P. 386—398. DOI: 10.1111/acps.12535.
54. The impact of cognitive reserve in the outcome of first-episode psychoses: 2-year follow-up study / S. Amoretti, M. Bernardo, C. M. Bonnin [et al.] // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2016. Vol. 26. No. 10. P. 1638—1648. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2016.07.003.
55. High cognitive reserve in bipolar disorders as a moderator of neurocognitive impairment / I. Grande, J. Sanchez-Moreno, B. Sole [et al.] // *Journal of Affective Disorders.* 2017. Vol. 208. P. 621—627. DOI: 10.1016/j.jad.2016.10.012.
56. The effects of cognitive reserve and depressive symptoms on cognitive performance in major depression and bipolar disorder / A. Ponsoni, L. Damiani Branco, C. Cotrena [et al.] // *Ibid.* 2020. Vol. 274. P. 813—818. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.05.143>.
57. Cognitive reserve profiles in chronic schizophrenia: effects on theory of mind performance and improvement after training / M. Buonocore, M. Bechi, P. Uberti [et al.] // *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 2018. Vol. 24. No. 6. P. 563—571. DOI: 10.1017/S1355617718000012.
58. Papel de la reserva cognitiva en la recuperación cognitiva de pacientes que han sufrido una adicción grave a sustancias / A. Fernandez-Del Olmo, M. Cruz-Cortes, C. Conde [et al.] // *Rev. Neurol.* 2019. Vol. 69. No. 8. P. 323—331. DOI: 10.33588/rn.6908.2019095.

Надійшла до редакції 5.05.2021

НІКІШКОВА Ірина Миколаївна, кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник; провідний науковий співробітник відділу аутоімунних та дегенеративних захворювань нервової системи. Центр розсіяного склерозу Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна; e-mail: irinanikishkova@ukr.net

NIKISHKOVA Iryna, PhD in Biological Sciences, Associate Professor; Leading Researcher of the Department of Autoimmune and Degenerative Disease of Nervous System. Center of Multiple Sclerosis of the State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Science of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: irinanikishkova@ukr