

DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2024-11-1-25-34>

Менопаузальная гормональная терапия и болезнь Альцгеймера (обзор литературы)

Ю.В. Лузик, С.Г. Исаева, Е.А. Свидинская, М.Б. Агеев, Е.А. Соснова

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

В работе представлен обзор современной литературы, посвящённой возможной связи менопаузальной гормональной терапии и болезни Альцгеймера. Увеличение продолжительности жизни в современном обществе неуклонно ведёт к проблемам здоровья женщин старшей возрастной группы. По статистическим данным, в настоящее время когнитивными расстройствами страдает около 46,8 млн человек в мире, причём 2/3 из них составляют женщины. В возрасте от 65 лет у каждой шестой женщины и каждого одиннадцатого мужчины наблюдается одна из форм патологий высшей нервной системы. У людей старшей возрастной группы чаще всего диагностируют болезнь Альцгеймера — нейродегенеративное заболевание, приводящее к проблемам с памятью и когнитивными функциями мозга, характеризующееся изменениями в поведении и в социально-адаптационном положении человека в обществе.

Одна из основных теорий объясняет возникновение деменции изменением эндокринного статуса в период менопаузы, в частности снижением уровня эстрогенов. В настоящее время рассматривается эффективность назначения гормональных препаратов как способа уменьшения риска развития расстройств неврологического характера. Возможность профилактики деменции, в частности болезни Альцгеймера, давно интересует ведущих специалистов в этой области. Профилактика этих заболеваний и продление активного долголетия становятся как никогда актуальными. Всё больше внимания уделяется связи между менопаузальной гормональной терапией и риском развития болезни Альцгеймера.

Ключевые слова: деменция; болезнь Альцгеймера; когнитивные расстройства; менопауза; эстрогены; фитоэстрогены; овариэктомия; гормональная терапия.

Для цитирования:

Лузик Ю.В., Исаева С.Г., Свидинская Е.А., Агеев М.Б., Соснова Е.А. Менопаузальная гормональная терапия и болезнь Альцгеймера (обзор литературы) // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва // 2024. Т. 11, № 1. С. 25–34. doi: 10.17816/2313-8726-2024-11-1-25-34

Рукопись получена: 23.10.2023

Рукопись одобрена: 27.12.2023

Опубликована: 27.03.2024

DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2024-11-1-25-34>

Menopausal hormone therapy and Alzheimer's disease: A literature review

Yuliya V. Luzik, Sapiyat G. Isaeva, Evgeniya A. Svidinskaya, Mikhail B. Ageev, Elena A. Sosnova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

ABSTRACT

This paper presents a review of the current literature on the possible relationship between menopausal hormone therapy and Alzheimer's disease. Increasing life expectancy in modern society is steadily leading to health problems in older women. Approximately 46.8 million people worldwide currently have cognitive disorders, and 2/3 of them are women. At the age of ≥ 65 years, every sixth woman and every eleventh man experience a form of higher nervous system pathologies. Older people are most often diagnosed with Alzheimer's disease. It is a neurodegenerative disease that leads to problems with memory and cognitive functions and is characterized by changes in behavior and social-adaptive position of a person in society.

One theory states that dementia is caused by changes in the endocrine status during menopause, particularly a decrease in estrogen levels. Currently, hormonal drugs are being considered a way to reduce the risk of neurological disorders. The possibility of preventing dementia, particularly Alzheimer's disease, has long been of interest to leading experts in this field. The prevention of these diseases and prolongation of active longevity are becoming more relevant than ever. The relationship between menopausal hormone therapy and the risk of Alzheimer's disease is receiving increasing attention.

Keywords: dementia; Alzheimer's disease; cognitive disorders; menopause; estrogens; phytoestrogens; oophorectomy; hormonal therapy.

To cite this article:

Luzik YuV, Isaeva SG, Svidinskaya EA, Ageev MB, Sosnova EA. Menopausal hormone therapy and Alzheimer's disease: A literature review. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2024;11(1):25–34. (In Russ). doi: 10.17816/2313-8726-2024-11-1-25-34

Received: 23.10.2023

Accepted: 27.12.2023

Published: 27.03.2024

Авторы провели поиск по следующим базам данных: eLibrary, MEDLINE, PubMed, Cyberleninka по сентябрь 2023 года. Мы проводили поиск в регистрах текущих испытаний и списках литературы, представленных в предыдущих исследованиях и систематических обзорах.

Менопауза — это естественный процесс, при котором у женщин происходит прекращение функций яичников и снижение уровня эстрогенов в организме. Изменение эндокринного статуса приводит к снижению метаболической активности, что может послужить основой неврологической, нейроэндокринной и сосудистой дисрегуляции, увеличивая при этом риск развития той или иной патологии нервной системы [1–2].

Деменция — пандемическое хроническое неинфекционное заболевание. У 10 из 100 женщин старше 65 лет диагностируют деменцию, в первую очередь болезнь Альцгеймера. Экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) число лиц, страдающих деменцией, в 2015 году оценивалось в 47,5 млн человек, к 2030 году предполагается увеличение числа таких пациентов почти в два раза (до 82 млн) [1–2].

При нормальном старении в головного мозга функционируют компенсаторные механизмы, наиболее ярким морфологическим проявлением которых является гипертрофия нейронов и увеличение популяции сателлитной глии. Компенсаторная гипертрофия нейронов может наблюдаться при старении, болезни Альцгеймера, сосудистой деменции, хронической ишемии головного мозга при снижении уровня половых стероидов [3].

РОЛЬ ЭСТРОГЕНОВ В РАБОТЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Одна из главных регуляторных систем мозга — сеть рецепторов эстрогена. Изменения в доступности эстрогенов или его рецепторной сети могут влиять на внутриклеточную передачу сигналов, функцию нейронных цепей и доступность энергии. Нейронные структуры в головном мозге, которые контролируют многочисленные функции организма, содержат большое количество рецепторов к эстрогенам. Такие рецепторы локализованы в плазматических мембранах, митохондриях, в ядрах клеток и особенно распространены в гипоталамусе, который является основным центром терморегуляции, регулятором сна и циркадных ритмов. Области мозга, имеющие решающее значение в процессе обучения и сохранения памяти, включая префронтальную кору, гиппокамп, миндалевидное тело и заднюю поясную кору, также содержат рецепторы к эстрогенам.

При наступлении менопаузы происходит резкое падение уровня эстрогенов. В норме мозг компенсирует этот процесс, однако у некоторых женщин эта адаптивная компенсация снижена, отсутствует или выражается только в нескольких эстроген-регулируемых нейронных сетях,

что приводит к сложному неврологическому фенотипу менопаузы [4–5].

В частности, эстрогенная регуляция метаболизма глюкозы в головном мозге нарушается во время перименопаузы, вызывая гипометаболическое состояние. Доклинические исследования показывают, что во время перименопаузы, когда уровень эстрогена в головном мозге резко падает, системы, отвечающие за метаболизм глюкозы в мозге, перестают функционировать должным образом, что приводит к индукции адаптивной реакции голодания и увеличению окисления жирных кислот для генерации и использования кетонных тел митохондриями в качестве альтернативного топлива. Известно, что гипометаболизм, снижение функции митохондрий и последующее окислительное повреждение способствуют дисфункции нейронов, увеличивая риск развития болезни Альцгеймера [6–8].

Отмечено, что снижение уровня эстрогена приводит к нарушению регуляции метаболизма глюкозы в областях мозга, которые обеспечивают когнитивное функционирование [7].

При болезни Альцгеймера в ядрах нейронов гипоталамуса и переднебазального мозга зафиксировано увеличение экспрессии эстрогеновых α -рецепторов, что может использоваться в качестве одного из диагностических критериев болезни Альцгеймера в патогистологической практике. MB1 — новый сплайсинговый вариант эстрогеновых α -рецепторов, экспрессия которого увеличивается у женщин в пери- и постменопаузе, свидетельствуя о накоплении мутантных форм эстрогеновых α -рецепторов в ядрах гипоталамуса при снижении уровня циркулирующих эстрогенов [9].

СВЯЗЬ ЖЕНСКОГО ПОЛА И НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Когнитивные расстройства (КР) — субъективно и/или объективно выявляемое ухудшение когнитивных функций (внимания, памяти, речи, восприятия, праксиса, управляющих функций) по сравнению с исходным индивидуальным и/или средними возрастными образовательными уровнями вследствие органической патологии головного мозга и нарушения его функций различной этиологии, влияющее на эффективность обучения, профессиональной, социальной и бытовой деятельности [1]. КР представляют собой гетерогенную группу состояний, возникающих при различных неврологических, соматических и психических заболеваниях. Основные причины КР в старшем возрасте — различные нейродегенеративные, цереброваскулярные заболевания и дисметаболические нарушения. Факторы риска развития болезни Альцгеймера (БА) можно разделить на модифицируемые и немодифицируемые: существенный фактор риска развития — пожилой

и старческий возраст (риск развития БА в течение 1 года для различных возрастных групп составляет: 65–69 лет — 0,3%, 70–74 года — 0,6%, 75–80 лет — 0,9%, 80–84 года — 2,3%, 85–89 лет — 4%, старше 90 лет — 6,9%) [10–11]. Среди других немодифицируемых факторов риска семейный анамнез БА, особенно при раннем начале заболевания (до 65 лет), и носительство генетических полиморфизмов, наличие аллеля АПОЕ4, женский пол, черепно-мозговые травмы в анамнезе [1].

Тот факт, что около двух третей случаев болезни Альцгеймера развивается именно у женщин в постменопаузе, указывает на различия гендерного характера заболевания в отсутствие должного уровня эстрогенов [1, 12].

Появляется всё больше убедительных доказательств того, что снижение уровня эстрогена во время менопаузального перехода приводит к системному воспалительному состоянию. Это состояние характеризуется появлением провоспалительных цитокинов в репродуктивных тканях, изменением клеточного иммунного профиля, повышенной доступностью белков инфламмасомы в ЦНС и провоспалительной микросредой, которая делает мозг более восприимчивым к различным стрессорам [13].

В одном из последних исследований 2022 года отмечено, что назначение комбинированных оральных контрацептивов (КОК) и менопаузальной гормональной терапии (МГТ) после наступления менопаузы ассоциировалось со снижением риска развития болезни Альцгеймера. Кроме того, по мере увеличения продолжительности гормональной терапии снижался риск развития деменции. Результаты исследования показали, что гормональная терапия среди пациентов с депрессивными расстройствами может быть эффективна и для профилактики деменции [14].

Интересные данные получены в исследовании С.Р. Boyle и соавт. в 2021 году: эстрогены, назначаемые незадолго до того, как прекращалась нормальная гормональная функция яичников, обладали протективными эффектами в отношении здоровья мозга. Напротив, если прошло слишком много времени с момента наступления менопаузы и назначения МГТ, благотворного влияния эстрогена на мозг не наблюдалось [15].

СВЯЗЬ ЭСТРОГЕННОГО ДЕФИЦИТА И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Симптомы климакса и отдалённые последствия менопаузы значительно ухудшают здоровье и настроение женщин, снижая качество их жизни. Такие общепринятые проявления менопаузы, как бессонница, раздражительность, нарушение когнитивных способностей (внимания, восприятия, памяти, речи, интеллекта), считаются закономерными и неизбежными. Зачастую первые клинические

проявления снижения когнитивных способностей приходятся на период перименопаузы и не всегда сопровождаются нарушением менструальной функции или вегетативными проявлениями. В одном из исследований выявлена статистически значимая взаимосвязь между возрастом на момент ранней овариэктомии и возникновением деменции. С другой стороны, среди женщин, перенесших овариэктомию до 45 лет, но получавших заместительную терапию эстрогенами до 50 лет, повышения риска развития когнитивных нарушений и деменции не отмечалось [16]. При наступлении менопаузы в головном мозге женщины происходит целый комплекс патологической разбалансировки нейромедиаторов, ведущий к формированию депрессивного состояния [12, 17].

Средний возраст наступления менопаузы во всем мире составляет 48,8 года, со значительными колебаниями этого показателя в зависимости от географического региона проживания женщин [12, 18, 19], в РФ он колеблется от 49 лет до 51 года. Около 75% женщин в возрасте от 45 до 55 лет предъявляют жалобы на приливы, при этом в 28,5% случаев — средней или тяжёлой степени выраженности [20–21]. Вазомоторные симптомы чаще возникают в позднем периоде менопаузального перехода и особенно выражены в первые годы постменопаузы [22]. Распространённость нарушений сна у женщин в перименопаузе колеблется от 39 до 47%, у женщин в постменопаузе — от 35 до 60% [4, 15].

Говоря о менопаузальной терапии, традиционно подразумевают терапию натуральными эстрогенами, забывая о втором компоненте — гестагенах. В целом, основные нейропротективные эффекты прогестагенов при сочетании с эстрогенами заключаются в их антагонистических (восстанавливают ГАМК-эргическую активность, защищают нейроны от NMDA-индуцированной нейротоксичности) и кумулятивных (прямое мембраностабилизирующее и антиапоптотическое действие) эффектах по отношению к эстрогенам. Также прогестагены напрямую или через систему промежуточных метаболитов увеличивают выживаемость нейронов и восстанавливают экспрессию сигма-1 рецепторов, способствуя нормализации синтеза моноаминов и обеспечивая антидепрессивное действие [11].

Развитие персонализированной медицины в ближайшем будущем позволит подбирать индивидуальные режимы назначения МГТ благодаря исследованию рецепторов к эстрогенам и возможных вариантов аллелей этих рецепторов. В одной из работ отмечена связь побочных эффектов МГТ для носителей аллеля АРОЕ ϵ 4 [20]. В то же время, по данным другого исследования, женщины-носители АРОЕ4, получавшие МГТ, демонстрировали лучшие показатели кратковременной памяти и имели большие объёмы миндалевидного тела, чем те, кто не принимал МГТ. Раннее назначение МГТ было ассоциировано с большим объёмом гиппокампа (эффект, наблюдаемый только у носителей АРОЕ4). Эти результаты подчёркивают

важность индивидуального подхода в профилактике болезни Альцгеймера [17].

Учёные объясняют защитную роль эстрогенов для предотвращения болезни Альцгеймера посредством ряда биологических процессов: эстроген способствует активности холинергических нейронов, повышает холинергическую активность, обладает антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, уменьшает ишемическое повреждение, способствует неамилоидогенному метаболизму амилоида. Многие исследования подтверждают роль генетических факторов, которые влияют на биодоступность эстрогена в головном мозге в возрасте дебюта болезни Альцгеймера. Активность эстрогенов в головном мозге опосредуется двумя рецепторами, принадлежащими к семейству ядерных рецепторов — ER α и ER β [21–22].

Время начала терапии экзогенными эстрогенами также высокодостоверно ассоциировалось с риском развития деменции: если заместительная гормональная терапия начиналась в первые 5 лет после наступления менопаузы, риск развития болезни Альцгеймера был существенно ниже. Тем самым суммарная длительность воздействия эстрогенов на организм также влияет на возможность снижения риска возникновения деменции: чем больше время воздействия, тем ниже риск [13].

Последние исследования 2023 года идентифицировали три «активатора негеномной эстрогеноподобной сигнализации» (ANGELS), включая эстрен, соединение A и соединение B. В частности, продемонстрировано, что эстрен защищает патологию агониста A β и восстанавливает плотность холинергических нейронов в той же степени, что и E2, в дополнение к восстановительному действию потери костной массы и холинергических нейронов, не затрагивая репродуктивные ткани. Однако предполагаемый механизм действия ANGELS недостаточно изучен, и была выдвинута гипотеза о том, что он связан с несовершенным и преходящим связыванием с мембранными рецепторами эстрогена. ANGELS активировали неклассическую передачу сигналов через ЭР α и митоген-активируемую протеинкиназу (MAPK). ANGELS также могут оказывать влияние на лечение симптомов менопаузы, и их разработка является новым шагом на пути к созданию нейропротекторных препаратов для лечения множественных эстроген-чувствительных патологий головного мозга без ущерба здоровью женщины [22].

Вопрос о возможных рисках развития когнитивных нарушений после овариэктомии в репродуктивном возрасте также не остался без внимания.

Когортное исследование в клинике Майо проводилось для оценки возможной связи овариэктомии и патологического старения и доказало, что риск когнитивных нарушений и деменции увеличивался у женщин, перенёсших овариэктомию в более молодом возрасте. Когда односторонняя овариэктомия была выполнена до 41 года, риск увеличивался почти вдвое, а когда овариэктомия выполнялась до 34 лет — риск был выше более чем в четыре

раза. Исследование показало, что повышенный риск деменции был только у тех пациенток, которые не получали МГТ в возрасте до 50 лет. В связи с этим было сделано предположение, что лечение эстрогенами после овариэктомии снижает риск развития когнитивных нарушений или деменции. У молодых пациенток, перенёсших овариэктомию, также наблюдался более высокий риск паркинсонизма и связанной с ним деменции. Однако не было зарегистрировано никаких связей между назначением МГТ и когнитивными функциями у женщин с хирургической или естественной менопаузой, которая имела место в пожилом возрасте [9, 12].

В 2019 году в России проживало 16 669 000 женщин в возрасте от 50 до 64 лет [23]. Экономический эффект, подсчитанный через количество предотвращённых дней нетрудоспособности и сохранённых жизней, даже при условии, что МГТ в РФ принимают только 1,3% женщин в возрасте от 45 до 69 лет, как сегодня, составляет 9,1 млрд руб. в год. В настоящее время применение МГТ в РФ в доле от числа женщин в возрасте от 45 до 69 лет в 2,5 раза ниже, чем в странах ЕС, где эта доля составляет 3,4% [24].

ВЛИЯНИЕ МГТ НА ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ИЛИ РЕГРЕСС ЗАБОЛЕВАНИЙ

Терапевтические и профилактические возможности МГТ достаточно долго находятся под пристальным вниманием ведущих специалистов ВОЗ. Предыдущие исследования, работавшие по этой теме, пришли к разным выводам о том, увеличивает или уменьшает МГТ риск развития болезни Альцгеймера. Например, в 1989 году в исследовании Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS) участвовали почти 7000 женщин в возрасте от 65 до 79 лет, которые на момент начала исследования уже проходили МГТ или получали плацебо. Результаты показали, что у женщин, получавших комбинированную МГТ, был повышен риск развития болезни Альцгеймера и когнитивного дефицита по сравнению с теми, кто получал плацебо. Разница в средних баллах между группами активной терапии и плацебо имела пограничную статистическую значимость и неизменно благоприятствовала группам плацебо, хотя разница была слишком мала, чтобы быть клинически значимой. Важно отметить, что средний возраст пациенток в этом исследовании составил 71 год [25]. Другое масштабное исследование MIRAGE (исследование генетической эпидемиологии болезни Альцгеймера) показало, что МГТ у «молодых» женщин (то есть в возрасте 50–63 лет) была связана со снижением риска развития болезни Альцгеймера [25–26]. В схожем исследовании 2004 года общий риск развития деменции у женщин, принимавших комбинированную ГТ, был в два раза выше, чем у женщин в соответствующей группе

плацебо. Исследователи отметили, что абсолютный риск развития деменции остаётся относительно небольшим и составляет 45 на 10 000 женщин в постменопаузе старше 65 лет, которые принимали комбинированную ГТ в течение 1 года [27]. Схожие результаты получили в большом популяционном исследовании в Тайване: проведено продолжное исследование популяционной базы данных страховых компаний. В общей сложности проанализированы медицинские карты 35 024 женщин, получавших МГТ, и 70 048 женщин без назначения МГТ. Все испытуемые находились под наблюдением до постановки диагноза деменции, смерти или конца декабря 2013 года, в зависимости от того, что наступит раньше. В целом, средняя продолжительность наблюдения составила 12,2 года. В период наблюдения кумулятивная частота деменции для когорты МГТ была значительно выше, чем соответствующая кумулятивная заболеваемость для когорты сравнения, в результате чего скорректированное отношение рисков составило 1,35 (95% ДИ 1,13–2,62). Наблюдался повышенный риск развития деменции при более высокой кумулятивной дозе назначения МГТ [26, 28]. Риски возникновения болезни Альцгеймера и сосудистой деменции были значительно выше в группе МГТ, независимо от возраста начала менопаузы. Более высокие дозы МГТ были связаны с более высоким риском развития деменции, тем не менее, продолжительность использования гормонов: 13,5 года и меньше против 13,5 года и более, по-видимому, на риск не влияла [26].

Противоположные данные получены в одном из последних масштабных исследований, завершившемся в 2020 году. В работе оценивали риски развития деменции и болезни Альцгеймера у женщин, получавших МГТ: 118 501 женщины в возрасте 55 лет и старше с первичным диагнозом деменции и 497 416 женщин контрольной группы. Все пациентки получали МГТ минимум в течение трёх лет до начала наблюдения. В целом, повышенного риска развития деменции, связанной с МГТ, не наблюдалось. Снижение общего риска развития деменции обнаружено у пациенток и женщин контрольной группы моложе 80 лет, принимавших терапию только эстрогеном в течение 10 лет или более. Повышенный риск развития болезни Альцгеймера обнаружен у женщин, которые использовали эстроген-гестагенную терапию более 5 лет [29].

Говоря о гормональной терапии, не стоит забывать о фитоэстрогенах, которые по праву занимают свою нишу в современной медицине. Метаанализ 10 плацебо-контролируемых подходящих рандомизированных контролируемых исследований, проведённых P.F. Cheng и соавт. в 2015 году, показал, что добавки с изофлавонами сои действительно улучшают когнитивные функции и зрительную память у женщин в постменопаузе [30]. Стоит отметить, что исследователи обратили внимание на важность географических особенностей и продолжительности лечения как важных факторов, влияющих на эффект.

Известное исследование под названием «SOPHIA» оценило эффект назначения сои пациенткам в постменопаузе. Изофлавоны добавляли женщинам (110 мг/день), и после 12 недель ежедневного приёма добавок оценивали их когнитивную функцию. Оказалось, что лечение значительно улучшило способность к запоминанию картинок, сохранило внимание и планирование задач [31]. Авторы описали два вероятных механизма, с помощью которых фитоэстрогены оказывали своё воздействие: эстроген-опосредованные и неэстроген-опосредованные механизмы. Важно понимать, что фитоэстрогены не конкурируют с эстрогенами, а просто делают свою «собственную работу», защищая нейроны. Эстроген-опосредованные механизмы, в свою очередь, включали все реакции, в которых задействованы эстрогены: фитоэстрогены заменяли эстрогены, просто связываясь с рецепторами. Примерами таких механизмов стало снижение фосфорилирования тау-протеина и отложения амилоида β , стимулирование оттока кальция и усиление высвобождения ацетилхолина. Многочисленные исследования показали, что эстрадиол (и в свою очередь, фитоэстрогены) является природным антиоксидантом для перекисного окисления липидов мембран и смягчает токсичность амилоида β в отношении нейронов. Важно отметить, что фитоэстрогены значительно улучшали мозговое кровообращение и, следовательно, увеличивали снабжение клеток мозга кислородом и питательными веществами [32].

В современном мире деменция стала пандемическим хроническим неинфекционным заболеванием. Как было сказано выше, женский пол находится в группе основных факторов риска развития когнитивных расстройств. У 10 из 100 женщин старше 65 лет будет диагностирована деменция, и в первую очередь болезнь Альцгеймера. Судя по многочисленным исследованиям последних лет, МГТ может оказать благотворное влияние на некоторые факторы риска развития деменции, а также поддерживать нормальное функционирование защитных механизмов, предотвращающих развитие деменции. В то же время МГТ не показана для улучшения когнитивных функций у женщин с уже существующей деменцией [33–34]. Менопаузальная гормональная терапия может не только быть полезной для уменьшения симптомов менопаузы, но и помочь в борьбе с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза и даже улучшить когнитивные функции. Однако принятие решения о гормональной терапии должно быть индивидуальным и основываться на консультации специалиста.

Следует отметить, что связь между МГТ и болезнью Альцгеймера до сих пор остаётся предметом дебатов и требует дальнейших исследований. Важно учитывать индивидуальные особенности каждого пациента при принятии решения о начале или продолжении МГТ. Также следует обратить внимание на то, что МГТ может иметь как положительные эффекты, так и нежелательные побочные явления [34–36].

Гормональная заместительная терапия в профилактике и лечении болезни Альцгеймера представляет собой сложный, но в то же время обнадёживающий мультимодальный способ построения стратегии развития персонализированного нейрокогнитивного управления нервной и эндокринной системами в трёхуровневой возрастной системе сохранения здоровья: эмоционального, когнитивного, психического.

В целом, последние исследования показывают, что МГТ может защищать от болезни Альцгеймера, если она начата в течение 5 лет после менопаузы, тогда как позднее начало МГТ и её назначение женщинам с диабетом 2-го типа может, наоборот, стать фактором риска развития болезни Альцгеймера [35–36].

Для соблюдения норм онкологической безопасности и стабилизации иммунного ответа МГТ должна назначаться по показаниям, продолжительность лечебного курса должна быть относительно долгой и исчисляться не месяцами, а годами, с дебютом в периоде менопаузального перехода и подбором минимально эффективной дозы эстрогена. Дальнейшие исследования взаимосвязей иммунного и репродуктивного старения позволят найти новые клинические и лабораторные маркеры рисков, ассоциированных с возрастной дисфункцией иммунной

системы, и скорректировать эти риски с учётом применяемой гормональной терапии [8, 37].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

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

ADDITIONAL INFO

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declares that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Российская ассоциация геронтологов и гериатров, Российское общество психиатров. Клинические рекомендации «Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста». Москва : Министерство здравоохранения РФ, 2020.
2. Wu M., Li M., Yuan J., et al. Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer's disease, dementia, and Parkinson's disease: A systematic review and time-response meta-analysis // *Pharmacol Res.* 2020. Vol. 155. P. 104693. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104693
3. Ишунина Т.А., Боголепова И.Н., Свааб Д.Ф. Морфофункциональные изменения и компенсаторные механизмы в головном мозге человека при старении и болезни Альцгеймера // *Журнал анатомии и гистопатологии.* 2020. Т. 9, № 1. С. 77–85. doi: 10.18499/2225-7357-2020-9-1-77-85
4. Талипова И.Р., Гарафиева С.М., Мазитова М.И., Мардиева Р.Р. Когнитивные расстройства и деменция у женщин в постменопаузе // *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2022. Т. 16, № 1. С. 58–65. doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.255
5. Ткач В.В., Нуриддинова Э.С., Ткач А.В. Когнитивные расстройства у женщин в период менопаузы // *Научное обозрение. Медицинские науки.* 2022. № 3. С. 91–96.
6. Scheyer O., Rahman A., Hristov H., et al. Female Sex and Alzheimer's Risk: The Menopause Connection // *J Prev Alzheimers Dis.* 2018. Vol. 5, N. 4. P. 225–230. doi: 10.14283/jpad.2018.34
7. Sochocka M., Karska J., Pszczółowska M., et al. Cognitive Decline in Early and Premature Menopause // *Int J Mol Sci.* 2023. Vol. 24, N. 7. P. 6566. doi: 10.3390/ijms24076566
8. Villaseca P., Cisternas P., Inestrosa N.C. Menopause and development of Alzheimer's disease: Roles of neural glucose metabolism and Wnt signaling // *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022. Vol. 13. P. 1021796. doi: 10.3389/fendo.2022.1021796
9. Ишунина Т.А. Изменения цитоархитектоники, метаболической активности нейронов и экспрессии эстрогеновых рецепторов в ядрах гипоталамуса и переднебазального комплекса мозга человека при старении, болезни Альцгеймера и сосудистом слабоумии // *Оперативная хирургия и клиническая анатомия.* 2018. Т. 2, № 2. С. 2734. doi: 10.17116/operhirurg20182227
10. Тапильская Н.И., Глушаков Р.И. Эндокринология когнитивных расстройств: возможности менопаузальной гормональной терапии // *Медицинский алфавит.* 2017. Т. 2, № 10. С. 30–34.
11. Кузнецова И.В. Экспертный круглый стол: как сохранить женское здоровье? Взгляд кардиолога и гинеколога // *Медицинский Совет.* 2014. № 12. doi: 10.21518/2079-701X-2014-12-10-17
12. Российское общество акушеров-гинекологов. Клинические рекомендации «Менопауза и климактерическое состояние у женщины». Утверждены Министерством здравоохранения РФ. Москва, 2021.
13. Пятин В.Ф., Маслова О.А., Романчук Н.П. Болезнь Альцгеймера и мелатонин/тестостерон/эстрогены: нейрофизиологическая и нейроэндокринологическая маршрутизация долголетия // *Бюллетень науки и практики.* 2022. Т. 8, № 8. doi: 10.33619/2414-2948/81/15

14. Kim H., Yoo J., Han K., et al. Hormone therapy and the decreased risk of dementia in women with depression: a population-based cohort study // *Alzheimers Res Ther.* 2022. Vol. 14, N. 1. P. 83. doi: 10.1186/s13195-022-01026-3
15. Boyle C.P., Raji C.A., Erickson K.I., et al. Estrogen, brain structure, and cognition in postmenopausal women // *Hum Brain Mapp.* 2021. Vol. 42, N. 1. P. 24–35. doi: 10.1002/hbm.25200
16. Кузнецов М.Р., Папышева О.В., Орлов Б.Б., Сорокина И.В. Гормоны и сосуды: *pro et contra* // *Доктор.Ру.* 2020. Т. 19, № 6. С. 85–90. doi: 10.31550/1727-2378-2020-19-6-85-90
17. Jessen F. Pharmacological prevention of cognitive decline and dementia // *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitschutz.* 2020. Vol. 63, N. 5. P. 506–511. (In German). doi: 10.1007/s00103-020-03120-z
18. Saleh R.N.M., Hornberger M., Ritchie C.W., Minihane A.M. Hormone replacement therapy is associated with improved cognition and larger brain volumes in at-risk APOE₄ women: results from the European Prevention of Alzheimer's Disease (EPAD) cohort // *Alzheimers Res Ther.* 2023. Vol. 15, N. 1. P. 10. doi: 10.1186/s13195-022-01121-5
19. Stefanowski B., Kucharski M., Szeliga A., et al. Cognitive decline and dementia in women after menopause: Prevention strategies // *Maturitas.* 2023. Vol. 168. P. 53–61. doi: 10.1016/j.maturitas.2022.10.012
20. Koiré A., Joffe H., Buckley R. Menopausal Hormone Therapy and the Mind: The Role of Hormone Replacement in the Prevention and Treatment of Cognitive Decline, Dementia, and Cognitive Dysfunction of Depression // *Harv Rev Psychiatry.* 2022. Vol. 30, N. 4. P. 215–225. doi: 10.1097/HRP.0000000000000339
21. Schupf N., Lee J.H., Pang D., et al. Epidemiology of estrogen and dementia in women with Down syndrome // *Free Radic Biol Med.* 2018. Vol. 114. P. 62–68. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.08.019
22. Mills Z.B., Faull R.L.M., Kwakowsky A. Is Hormone Replacement Therapy a Risk Factor or a Therapeutic Option for Alzheimer's Disease? // *Int J Mol Sci.* 2023. Vol. 24, N. 4. P. 3205. doi: 10.3390/ijms24043205
23. Демографический ежегодник России. 2023. (Статистический сборник, Росстат). [Internet]. Москва : Федеральная служба государственной статистики, 2023. Дата обращения: 10.09.2023. Доступ по ссылке: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781>
24. Улумбекова Г.Э., Худова И.Ю. Оценка демографического, социального и экономического эффекта при приёме менопаузальной гормональной терапии // *Высшая школа организации и управления здравоохранением — Комплексный медицинский консалтинг (ВШОУЗ–КМК).* 2020. Т. 6, № 4. С. 23–53. doi: 10.24411/2411-8621-2020-14002
25. Marjoribanks J., Farquhar C., Roberts H., Lethaby A., Lee J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women // *Cochrane Database Syst Rev.* 2017. Vol. 1, N. 1. P. CD004143. doi: 10.1002/14651858.CD004143.pub5
26. Shang Y. Does Hormone Replacement Therapy Increase Women's Risk of Dementia? // *Neurology.* 2022. Vol. 99, N. 17. P. e1954–e1956. doi: 10.1212/WNL.0000000000201390
27. Shumaker S.A., Legault C., Kuller L., et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study // *JAMA.* 2004. Vol. 291, N. 24. P. 2947–2958. doi: 10.1001/jama.291.24.2947
28. Sung Y.F., Tsai C.T., Kuo C.Y., et al. Use of Hormone Replacement Therapy and Risk of Dementia: A Nationwide Cohort Study // *Neurology.* 2022. Vol. 99, N. 17. P. e1835–e1842. doi: 10.1212/WNL.0000000000200960
29. Vinogradova Y., Denning T., Hippisley-Cox J., et al. Use of menopausal hormone therapy and risk of dementia: nested case-control studies using QResearch and CPRD databases // *BMJ.* 2021. Vol. 374. P. n2182. doi: 10.1136/bmj.n2182
30. Cheng P.F., Chen J.J., Zhou X.Y., et al. Do soy isoflavones improve cognitive function in postmenopausal women? A meta-analysis // *Menopause.* 2015. Vol. 22, N. 2. P. 198–206. doi: 10.1097/GME.0000000000000290
31. Kritz-Silverstein D., Von Mühlen D., Barrett-Connor E., Bressel M.A. Isoflavones and cognitive function in older women: the SOy and Postmenopausal Health In Aging (SOPHIA) Study // *Menopause.* 2003. Vol. 10, N. 3. P. 196–202. doi: 10.1097/00042192-200310030-00004
32. Domańska A., Orzechowski A., Litwiński A., et al. The Beneficial Role of Natural Endocrine Disruptors: Phytoestrogens in Alzheimer's Disease // *Oxid Med Cell Longev.* 2021. Vol. 2021. P. 3961445. doi: 10.1155/2021/3961445
33. Stute P., Wienges J., Koller A.S., et al. Cognitive health after menopause: Does menopausal hormone therapy affect it? // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2021. Vol. 35, N. 6. P. 101565. doi: 10.1016/j.beem.2021.101565
34. Bagit A., Hayward G.C., MacPherson R.E.K. Exercise and estrogen: common pathways in Alzheimer's disease pathology // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2021. Vol. 321, N. 1. P. E164–E168. doi: 10.1152/ajpendo.00008.2021
35. Scheyer O., Rahman A., Hristov H., et al. Female Sex and Alzheimer's Risk: The Menopause Connection // *J Prev Alzheimers Dis.* 2018. Vol. 5, N. 4. P. 225–230. doi: 10.14283/jpad.2018.34
36. Savolainen-Peltonen H., Rahkola-Soisalo P., Hoti F., et al. Use of postmenopausal hormone therapy and risk of Alzheimer's disease in Finland: nationwide case-control study // *BMJ.* 2019. Vol. 364. P. l665. doi: 10.1136/bmj.l665
37. Chávez-Pérez C., Ceballos-Ramírez A., Suárez-Castro A. Efectos del uso del 17β-estradiol y la genisteína en la enfermedad de Alzheimer en mujeres con menopausia // *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2021. Vol. 56, N. 4. P. 236–240. (In Spanish). doi: 10.1016/j.regg.2021.04.005

REFERENCES

1. Russian Association of Gerontologists and Geriatricians, Russian Society of Psychiatrists. Clinical recommendations "Cognitive disorders in the elderly and senile". Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2020. (In Russ).
2. Wu M, Li M, Yuan J, et al. Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer's disease, dementia, and Parkinson's disease: A systematic review and time-response meta-analysis. *Pharmacol Res.* 2020;155:104693. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104693

3. Ishunina TA, Bogolepova IN, Swaab DF. Morphofunctional Changes and Compensatory Mechanisms in the Human Brain with Aging and in Alzheimer's Disease. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2020;9(1):77–85. doi: 10.18499/2225-7357-2020-9-1-77-85
4. Talipova IR, Garafieva SR, Mazitova MI, Mardieva RR. Cognitive disorders and dementia in postmenopausal women. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2022;16(1):58–65. doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.255
5. Tkach VV, Nuriddinova JeS, Tkach AV. Cognitive disorders in women during menopause. *Science-review.ru*. 2022;3:91–96. (In Russ).
6. Scheyer O, Rahman A, Hristov H, et al. Female Sex and Alzheimer's Risk: The Menopause Connection. *J Prev Alzheimers Dis*. 2018;5(4):225–230. doi: 10.14283/jpad.2018.34
7. Sochocka M, Karska J, Pszczółowska M, et al. Cognitive Decline in Early and Premature Menopause. *Int J Mol Sci*. 2023;24(7):6566. doi: 10.3390/ijms24076566
8. Villaseca P, Cisternas P, Inestrosa NC. Menopause and development of Alzheimer's disease: Roles of neural glucose metabolism and Wnt signaling. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1021796. doi: 10.3389/fendo.2022.1021796
9. Ishunina TA. Changes in cytoarchitectonics, neuronal metabolic activity and estrogen receptor expression in the human hypothalamic and anterior basal forebrain nuclei in aging, Alzheimer's disease, and vascular dementia. *Russian Journal of Operative Surgery and Clinical Anatomy*. 2018;2(2):2734. (In Russ). doi: 10.17116/operhirurg20182227
10. Tapilskaya NI, Glushakov RI. Endocrinology of cognitive disorders: possibilities of menopausal hormonal therapy. *Medical alphabet*. 2017;2(10):30–34.
11. Kuznetsova IV. Expert Round Table: How to Maintain Women's Health? View of a cardiologist and gynecologist. *Medical Council*. 2014;(12). doi: 10.21518/2079-701X-2014-12-10-17
12. Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. Clinical recommendations "Menopause and menopausal condition in women". Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow; 2021. (In Russ).
13. Pyatin VF, Maslova OA, Romanchuk NP. Alzheimer's Disease and Melatonin/Testosterone/Estrogens: Neurophysiological and Neuroendocrinological Routing of Longevity. *Bulletin of Science and Practice*. 2022;8(8). doi: 10.33619/2414-2948/81/15
14. Kim H, Yoo J, Han K, et al. Hormone therapy and the decreased risk of dementia in women with depression: a population-based cohort study. *Alzheimers Res Ther*. 2022;14(1):83. doi: 10.1186/s13195-022-01026-3
15. Boyle CP, Raji CA, Erickson KI, et al. Estrogen, brain structure, and cognition in postmenopausal women. *Hum Brain Mapp*. 2021;42(1):24–35. doi: 10.1002/hbm.25200
16. Kuznetsov MR, Papisheva OV, Orlov BB, Sorokina IV. Hormones and Vessels: Pros and Cons. *Doctor.Ru*. 2020;19(6):85–90. doi: 10.31550/1727-2378-2020-19-6-85-90
17. Jessen F. Pharmacological prevention of cognitive decline and dementia // Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsfürsorge. 2020;63(5):506–511. (In German). doi: 10.1007/s00103-020-03120-z
18. Saleh RNM, Hornberger M, Ritchie CW, Minihihane AM. Hormone replacement therapy is associated with improved cognition and larger brain volumes in at-risk APOE₄ women: results from the European Prevention of Alzheimer's Disease (EPAD) cohort. *Alzheimers Res Ther*. 2023;15(1):10. doi: 10.1186/s13195-022-01121-5
19. Stefanowski B, Kucharski M, Szeliga A, et al. Cognitive decline and dementia in women after menopause: Prevention strategies. *Maturitas*. 2023;168:53–61. doi: 10.1016/j.maturitas.2022.10.012
20. Koire A, Joffe H, Buckley R. Menopausal Hormone Therapy and the Mind: The Role of Hormone Replacement in the Prevention and Treatment of Cognitive Decline, Dementia, and Cognitive Dysfunction of Depression. *Harv Rev Psychiatry*. 2022;30(4):215–225. doi: 10.1097/HRP.0000000000000339
21. Schupf N, Lee JH, Pang D, et al. Epidemiology of estrogen and dementia in women with Down syndrome. *Free Radic Biol Med*. 2018;114:62–68. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.08.019
22. Mills ZB, Faull RLM, Kwakowsky A. Is Hormone Replacement Therapy a Risk Factor or a Therapeutic Option for Alzheimer's Disease? *Int J Mol Sci*. 2023;24(4):3205. doi: 10.3390/ijms24043205
23. Demographic Yearbook of Russia. 2023. (Statistical collection, Rosstat) [Internet]. Moscow: Federal State Statistics Service; 2023. (In Russ). [cited 2023 Oct 9]. Available from: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781>
24. Ulumbekova GE, Khudova IYu. Demographic, social and economic effects of menopause hormonal therapy. *Graduate School of Healthcare Organization and Management — Complex Medical Consulting (VSHOUZ–KMK)*. 2020;6(4):23–53. doi: 10.24411/2411-8621-2020-14002
25. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1(1):CD004143. doi: 10.1002/14651858.CD004143.pub5
26. Shang Y. Does Hormone Replacement Therapy Increase Women's Risk of Dementia? *Neurology*. 2022;99(17):e1954–e1956. doi: 10.1212/WNL.000000000000201390
27. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA*. 2004;291(24):2947–2958. doi: 10.1001/jama.291.24.2947
28. Sung YF, Tsai CT, Kuo CY, et al. Use of Hormone Replacement Therapy and Risk of Dementia: A Nationwide Cohort Study. *Neurology*. 2022;99(17):e1835–e1842. doi: 10.1212/WNL.000000000000200960
29. Vinogradova Y, Denning T, Hippisley-Cox J, et al. Use of menopausal hormone therapy and risk of dementia: nested case-control studies using QResearch and CPRD databases. *BMJ*. 2021;374:n2182. doi: 10.1136/bmj.n2182
30. Cheng PF, Chen JJ, Zhou XY, et al. Do soy isoflavones improve cognitive function in postmenopausal women? A meta-analysis. *Menopause*. 2015;22(2):198–206. doi: 10.1097/GME.0000000000000290
31. Kritz-Silverstein D, Von Mühlen D, Barrett-Connor E, Bressel MA. Isoflavones and cognitive function in older women: the SOy and Postmenopausal Health In Aging (SOPHIA) Study. *Menopause*. 2003;10(3):196–202. doi: 10.1097/00042192-200310030-00004

32. Domańska A, Orzechowski A, Litwiniuk A, et al. The Beneficial Role of Natural Endocrine Disruptors: Phytoestrogens in Alzheimer's Disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:3961445. doi: 10.1155/2021/3961445
33. Stute P, Wienges J, Koller AS, et al. Cognitive health after menopause: Does menopausal hormone therapy affect it? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2021;35(6):101565. doi: 10.1016/j.beem.2021.101565
34. Bagit A, Hayward GC, MacPherson REK. Exercise and estrogen: common pathways in Alzheimer's disease pathology. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2021;321(1):E164–E168. doi: 10.1152/ajpendo.00008.2021
35. Scheyer O, Rahman A, Hristov H, et al. Female Sex and Alzheimer's Risk: The Menopause Connection. *J Prev Alzheimers Dis*. 2018;5(4):225–230. doi: 10.14283/jpad.2018.34
36. Savolainen-Peltonen H, Rahkola-Soisalo P, Hoti F, et al. Use of postmenopausal hormone therapy and risk of Alzheimer's disease in Finland: nationwide case-control study. *BMJ*. 2019;364:l665. doi: 10.1136/bmj.l665
37. Chávez-Pérez C, Ceballos-Ramírez A, Suárez-Castro A. Efectos del uso del 17β-estradiol y la genisteína en la enfermedad de Alzheimer en mujeres con menopausia. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2021;56(4):236–240. (In Spanish). doi: 10.1016/j.regg.2021.04.005

ОБ АВТОРАХ

***Свидинская Евгения Александровна**, канд. мед. наук, ассистент;
адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;
ORCID: 0000-0002-2368-1932;
e-mail: svidinskaya@gmail.com

Лузик Юлия Витальевна, студентка;
ORCID: 0009-0009-3672-1700;
e-mail: y_luzik@bk.ru

Исаева Сапият Габидуллаевна, студентка;
ORCID: 0000-0002-8560-0181;
e-mail: isaevasapiat79@inbox.ru

Агеев Михаил Борисович, канд. мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0002-6603-804X;
e-mail: mikhaageev@ua.ru

Соснова Елена Алексеевна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-1732-6870;
eLibrary SPIN: 6313-9959;
e-mail: sosnova-elena@inbox.ru

***Автор, ответственный за переписку / Corresponding author**

AUTHORS INFO

***Evgeniya A. Svidinskaya**, MD, Cand. Sci. (Medicine), assistant lecturer;
address: 8 Trubetskaya str., building 2, Moscow, 119991, Russian Federation;
ORCID: 0000-0002-2368-1932;
e-mail: svidinskaya@gmail.com

Yuliya V. Luzik, student;
ORCID: 0009-0009-3672-1700;
e-mail: y_luzik@bk.ru

Sapiyat G. Isaeva, student;
ORCID: 0000-0002-8560-0181;
e-mail: isaevasapiat79@inbox.ru

Mikhail B. Ageev, MD, Cand. Sci. (Medicine), assistant professor;
ORCID: 0000-0002-6603-804X;
e-mail: mikhaageev@ua.ru

Elena A. Sosnova, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0002-1732-6870;
eLibrary SPIN: 6313-9959;
e-mail: sosnova-elena@inbox.ru