

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

УДК 616.831-005:618.1

**КОГНИТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА У ЖЕНЩИН  
В ПЕРИОД МЕНОПАУЗЫ**

**Ткач В.В., Нуриддинова Э.С., Ткач А.В.**

*Медицинская академия имени С.И. Георгиевского*

*ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»,*

*Симферополь, e-mail: veber281@gmail.com, ellynur@mail.ru*

Менопауза – это стойкое прекращение менструаций, обусловленное возрастным снижением гормональной активности яичников и «выключением» их репродуктивной функции. Менопауза является важным физиологическим периодом, поскольку она сопровождается интенсивными гормональными изменениями, которые могут быть непосредственной причиной снижения когнитивных функций. Когнитивные нарушения являются поздними проявлениями постменопаузального периода и часто приводят к нарушению профессиональных, бытовых социальных и других аспектов жизни женщин. Эти изменения включают: ухудшение работоспособности, снижение скорости переключения с одного вида деятельности на другой, ослабление памяти и расстройство внимания. Лучшее понимание процессов регуляции когнитивных функций может способствовать разработке профилактических мер и улучшению стратегий лечения. Вазомоторные изменения (приливы, потливость и головокружение), сухость влагалища, раздражительность и забывчивость являются общими симптомами и связаны с прогрессирующим снижением функции яичников и последующим падением концентрации эстрогена в сыворотке крови. Гормональная терапия (ГТ), основанная на применении эстрогена с прогестатеном или без него, является методом выбора для облегчения симптомов менопаузы. Исследования, проведенные на сегодняшний день, показали противоречивые результаты относительно влияния ГТ на когнитивные способности. В данной статье рассматриваются основные аспекты когнитивных изменений в период менопаузы, нейропротекторная роль эстрогена и его взаимосвязь с основными симптомами. Мы представили и обсудили результаты наблюдательных и интервенционных исследований, посвященных АГ и когнитивным процессам.

**Ключевые слова:** когнитивные нарушения, менопауза, гормональная терапия, дисгормональные расстройства, деменция

**COGNITIVE DISORDERS IN MENOPAUSAL WOMEN**

**Tkach V.V., Nuriddinova E.S., Tkach A.V.**

*S.I. Georgievsky Medical Academy of V.I. Vernadsky Crimean Federal University,*

*Simferopol, e-mail: veber281@gmail.com, ellynur@mail.ru*

Menopause is a persistent cessation of menstruation due to an age-related decrease in the hormonal activity of the ovaries and the “shutdown” of their reproductive function. Menopause is an important physiological period because it is accompanied by intense hormonal changes that may be the direct cause of cognitive decline. Cognitive impairments are late manifestations of the postmenopausal period and often lead to disruption of professional, everyday social and other aspects of women’s lives. These changes include: deterioration of performance, decreased speed of switching from one activity to another, memory loss and attention disorder. A better understanding of the processes of regulation of cognitive functions can contribute to the development of preventive measures and improvement of treatment strategies. Vasomotor changes (hot flashes, sweating and dizziness), vaginal dryness, irritability and forgetfulness are common symptoms and are associated with a progressive decrease in ovarian function and a subsequent drop in the concentration of estrogen in the blood serum. Hormone therapy (GT), based on the use of estrogen with or without progestogen, is the method of choice for relieving the symptoms of menopause. Studies conducted to date have shown contradictory results regarding the effect of GT on cognitive abilities. This article discusses the main aspects of cognitive changes during menopause, the neuroprotective role of estrogen and its relationship with the main symptoms. We presented and discussed the results of observational and interventional studies on hypertension and cognitive processes.

**Keywords:** cognitive disorders, menopause, hormonal therapy, dishormonal disorders, dementia

В обзоре литературы представлены актуальные материалы по возникновению когнитивных расстройств у женщин в период менопаузы. Менопауза – это стойкое прекращение менструаций, обусловленное возрастным снижением гормональной активности яичников и «выключением» их репродуктивной функции. Дисгормональные расстройства – одни из наиболее частых функциональных патологий репродуктивной системы, которые встречаются у женщин различного возраста, и проявляются они непосредственно в период менопаузы.

Своевременное её наступление приходится на возрастной период с 46 до 54 лет.

Когнитивные нарушения являются поздними проявлениями климактерического периода и часто приводят к нарушению профессиональных, бытовых социальных и других аспектов жизни женщин. В период менопаузы эти изменения проявляются ухудшением работоспособности, снижением скорости переключения с одного вида деятельности на другой и ослаблением памяти. Механизм формирования когнитивных расстройств включает снижение ней-

ро- и синаптогенеза, системы вторичных мессенджеров; уменьшение внутриклеточного гомеостаза кальция, серотонинергической нейротрансмиссии, увеличение уровня кортизола. Все эти факторы в совокупности приводят к уменьшению эффектов влияния эстрогенов на нервную систему.

Цель научного обзора – изучение когнитивных нарушений у женщин в климактерическом периоде по данным современных литературных источников.

### **Материалы и методы исследования**

Методы исследования включали систематическое изучение современных литературных источников путём использования ключевых слов «когнитивные нарушения», «менопауза», «гормональная терапия», «дисгормональные расстройства», «деменция». Поиск охватывал материалы соответствующих статей, опубликованных за последние 10 лет в базе данных Medline, Kohrain library и др.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

В исследовании Женского здоровья во всем мире (Study of Women's Health Across the Nation) ежегодно оценивалась когнитивная функция 2124 участниц. Средний возраст начала исследования был 54 года, что соответствует периоду постменопаузы, а сам контроль проводился в среднем в течение 6,5 лет для каждой женщины. При проведении теста символьных цифр (Symbol Digit Modalities Test) были сделаны следующие выводы: нарушения когнитивных функций сопровождаются различной степенью выраженности – среднее снижение когнитивной скорости составило 0,28 в год или 4,9% за 10 лет, а среднее снижение вербальной эпизодической памяти – 0,02 в год или 2,0% за 10 лет [1].

Климактерический период часто сопровождается многообразием клинических проявлений: вазомоторными симптомами, сухостью влагалища, снижением либидо, бессонницей, хронической усталостью [2]. Часто наблюдаются субъективные ощущения в виде «мозгового тумана», влияющего на повседневную когнитивную деятельность. Некоторые из наиболее распространенных симптомов – синдром дефицита внимания и ухудшение памяти, которые впоследствии проявляются в виде уменьшения скорости обработки информации и возникновения трудностей концентрации внимания [3]. В исследовании женского здоровья по всей стране, в котором приняли участие 16065 женщин в возрасте от 40 до 55 лет, 31% женщин в пременопаузе сообщили

о появлении жалоб на забывчивость, по сравнению с 44% женщин в ранней перименопаузе, 41% женщин в поздней перименопаузе и 41% женщин в постменопаузе [4].

Субъективное снижение когнитивных способностей является одной из наиболее частых жалоб женщин, переживающих переходный период менопаузы, с распространенностью от 44 до 62%, оцененной в популяционных исследованиях [5, 6]. По сравнению с периодами до или после менопаузы проблемы с памятью связаны именно с перименопаузальным периодом [7]. У 6376 женщин, состояние организма которых оценивали в течение 5,4 лет в рамках исследования памяти Инициативы по охране здоровья женщин (WHIMS), частота легких когнитивных нарушений (MCI) в постменопаузе составила 4,5% [8], но взаимосвязь между MCI и факторами менопаузы все еще плохо изучена. Изменения в результатах когнитивных тестов у женщин, независимо от их жалоб или нарушений, связаны с репродуктивным периодом и переходом к менопаузе. После поправки на возраст показатели их когнитивных способностей в постменопаузе, как правило, были ниже, чем в периоды до и перименопаузы, в особенности это проявлялось в виде задержки вербальной памяти и исполнительной функции [9], которые, как предполагается, более чувствительны к изменению уровня эстрогена [10].

В США было проведено исследование здоровья 2362 женщин путем использования нейропсихологических тестов на протяжении четырех лет. Результаты тестов, применяемых для оценки отложенной и немедленной памяти в раннем и позднем перименопаузальном периодах, с течением времени не улучшались. Однако при их повторении в постменопаузальном периоде показатели нормализовались, вернувшись к результатам, наблюдаемым во время пременопаузы [11]. Следует обратить внимание на то, что имеются исследования в ходе которых установлено, что длительная выработка эстрогена на протяжении жизни приводит к улучшению когнитивных функций [12]. Так, наиболее высокие результаты нейропсихологических тестов в постменопаузе наблюдались у тех женщин, у которых отмечено раннее наступление первой менструации, позднее начало менопаузы, а также длительный репродуктивный период [13, 14].

Проводимый метаанализ Georgakis и соавт. [12] показал, что возраст при менопаузе и репродуктивный период не были связаны с риском развития деменции, два более поздних популяционных исследования задокументировали повышенный риск развития деменции до 23% при позднем менархе,

ранней менопаузе и коротком репродуктивном периоде [15, 16]. Установлено, что пациенты, перенесшие двустороннюю овариэктомию до менопаузы, имели более высокий риск когнитивных нарушений с течением времени, чем женщины в естественной менопаузе, соответствующие возрасту; кроме того, овариэктомию в возрасте  $\leq 45$  лет была связана с повышенным риском развития деменции [17, 18].

Данные о биомаркерах болезни Альцгеймера (БА) у женщин среднего возраста укрепили гипотезу о том, что снижение уровня эстрогена при переходе к менопаузе объясняет снижение когнитивных способностей во время перименопаузы и больший риск развития деменции связан с женским полом. Доктора Американской академии неврологии [19] сравнили женщин в возрасте от 40 до 65 лет с мужчинами соответствующего возраста по данным волюметрической методики с использованием структурной магнитно-резонансной томографии, позитронно-эмиссионной томографии с  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой и нагрузкой  $\beta$ -амилоидом. У женщин наблюдались меньшие объемы серого и белого вещества, более низкий метаболизм глюкозы и более высокое отложение  $\beta$ -амилоида; этот паттерн нейровизуализации соответствовал эндотипу БА. Менопауза была самым сильным предиктором этих результатов. В других исследованиях сообщалось о градиенте биомаркеров БА с наиболее заметными отклонениями у женщин в менопаузе, промежуточным числом отклонений у женщин в перименопаузе и наименьшим числом отклонений у женщин в пременопаузе [20, 21]. Кроме того, гипометаболизм глюкозы в мозге в уязвимых к БА областях женщин в перименопаузе коррелировал со сниженной активностью митохондриальной цитохромоксидазы тромбоцитов; митохондриальная цитохромоксидаза является ферментом, участвующим в синтезе аденозинтрифосфата (АТФ), который регулируется эстрогеном [20]. Основываясь на этих результатах, снижение уровня эстрогена во время менопаузального перехода нарушает биоэнергетику мозга из-за дисфункции митохондриальной цитохромоксидазы, которая сопровождается снижением мозгового метаболизма, отложением  $\beta$ -амилоида, потерей синапсов и снижением когнитивных способностей.

В исследовании женского здоровья сообщалось о снижении когнитивных способностей, главным образом в обучении навыкам во время менопаузального перехода, с последующим улучшением в постменопаузальный период [4]. Когнитивные изменения, которые происходят поздно после менопаузы, связаны с биологическим

старением, а не с последней менструацией [6]. В исследовании Kinman women's health investigation были оценены когнитивные способности 694 китайских женщин в пременопаузе. Тесты на вербальную память, гибкость ума, беглость речи и скорость обработки были измерены в исходном состоянии и через 18 месяцев. Наблюдалось улучшение результатов когнитивных тестов, что было ожидаемо из-за эффекта обучения от повторения нейропсихологических тестов. Однако женщины в перименопаузе показали худшие результаты, чем те, кто остался в группе в пременопаузе [22]. Исследования показывают, что это снижение когнитивных функций во время перименопаузы, вероятно, нормализуется в постменопаузе [22, 23]. Если этот паттерн изменения памяти во время менопаузального перехода верен, то снижение уровня эстрадиола само по себе не является единственной причиной когнитивных изменений, поскольку память восстанавливается, в то время как снижение уровня эстрадиола сохраняется [11, 24].

Исследование, оценивающее связь вазомоторных симптомов, возникающих в период пременопаузы, и ухудшение памяти, было проведено у женщин, перенесших рак молочной железы. Оно подтвердило зависимость физиологических изменений с когнитивными расстройствами, прогрессирующими в отдаленном периоде [25]. Таким образом, в дополнение к тому, что вазомоторные симптомы являются пассивными предикторами подавленного настроения, проблем со сном и снижения внимания во время менопаузального периода, они также, связаны с ведущими показателями физического и нейрокогнитивного здоровья [25, 26].

Другое исследование было проведено с участием женщин с вазомоторными симптомами средней и тяжелой степени тяжести. Производилась запись физиологических изменений путём использования амбулаторных мониторов, фиксирующих сдвиги показателей работы организма, изучения дневников, в которых пациентки вели запись субъективных ощущений, и выполняя ряд нейропсихологических тестов. В результате было установлено, что у женщин, показавших низкие результаты тестирования вербальной памяти, выявлялась наиболее высокая частота возникновения вазомоторных симптомов [27].

Клиническое лечение когнитивных симптомов у женщин в перименопаузе должно учитывать, что когнитивные нарушения не являются частыми в этой популяции [8], а повышенный риск развития деменции из-за менопаузы недостаточно хорошо установлен [12, 13, 15, 16]. Тем не менее пациенты с ког-

нитивными жалобами и без объективных нарушений демонстрировали худшие результаты в когнитивных тестах, чем женщины без жалоб [28]. Следовательно, некоторые женщины в перименопаузе могут ощущать снижение вербальной памяти и успеваемости по сравнению с их способностями в период пременопаузы, хотя они показали нормальные показатели по нейропсихологическим тестам [11]. Поэтому клиницисты должны обосновать опасения по поводу снижения когнитивных функций у пациенток в перименопаузе и оценить их показатели.

Когнитивные скрининговые тесты, такие как MMSE [23] и Монреальская когнитивная оценка (MoCA) [29], функциональные тесты, такие как Опросник функциональной оценки (FAQ) [30], и неврологические обследования должны включать рутинные клинические оценки. Из-за перехода к менопаузе ожидается, что когнитивные симптомы не будут совпадать с изменениями на MMSE, MoCA, FAQ или неврологическом обследовании [31]. В этих случаях пациентам следует сообщить, что их жалобы, вероятно, вызваны переходом в менопаузу, связанным с незначительным и преходящим когнитивным снижением [11]. Женщины с ранней менопаузой или те, кто проходит хирургическую или вызванную химиотерапией менопаузу, должны быть обследованы более тщательно с повторными когнитивными оценками во время наблюдения, поскольку эти характеристики достаточно тесно связаны с ухудшением когнитивных результатов в более зрелом возрасте [12, 17, 18]. Баллы менее 28 по MMSE и менее 26 по MoCA, указывающие на функциональное снижение повседневной активности (FAQ > 0), или измененные неврологические обследования связаны с когнитивными нарушениями [32–34]. Необходимо принять во внимание, что изначально низкий уровень общего образования и интеллектуальных способностей, может искажать результаты когнитивных тестов, снижая их точность [35]. Если скрининговые тесты указывают на когнитивные нарушения у женщин в перименопаузе, то в этом случае потребуются комплексная психоневрологическая и нейропсихологическая оценка для подтверждения легких когнитивных нарушений или деменции в дополнение к лабораторному обследованию, нейровизуализационному обследованию и в конечном итоге другим тестам для изучения основных причин снижения умственных способностей.

Нарушения гормонов щитовидной железы, алиментарный дефицит витамина B12 или фолиевой кислоты, анемия, декомпенсированный диабет или гипогликемия, нарушения электролитного баланса, почеч-

ная или печеночная недостаточность, нейросифилис или другие инфекции центральной нервной системы, а также применение бензодиазепинов или препаратов с антихолинергическим действием являются потенциально модифицируемыми причинами когнитивных нарушений, которые следует исключить. Депрессия и другие эмоционально-аффективные симптомы, такие как тревога, нарушения сна и синдром дефицита внимания с гиперактивностью, могут усугубить снижение когнитивных способностей из-за перехода к менопаузе, вызывая лёгкие когнитивные нарушения у женщин среднего возраста. Кроме того, пресенильные деменции, такие как семейная БА, лобно-височная дегенерация долей, церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатия, являются редкими нейрокогнитивными расстройствами, которые могут поражать женщин в перименопаузе.

Что касается взаимосвязи между гормональной терапией (ГТ) и когнитивными способностями у женщин в постменопаузе, в литературе имеются немногочисленные и противоречивые данные. Примечательно, что исследования различаются с точки зрения дизайна, возраста исследуемой популяции, момента начала ГТ, её типа и продолжительности. Клинические исследования показали некоторое благоприятное влияние ГТ на когнитивные способности, хотя ранее было выявлено снижение когнитивных функций или повышенный риск развития деменции, связанные с ГТ. Что касается интервенционных исследований, то результаты также неоднородны в отношении того, оказывает ли ГТ вредное воздействие на когнитивные способности или нет. В целом результаты показали пагубное воздействие ГТ на пожилых женщин, приводящее к снижению когнитивных способностей и повышенному риску развития деменции, включая БА. Данные о влиянии ГТ на когнитивные функции у молодых женщин в постменопаузе скудны. Хотя наблюдательные исследования предполагают, что ГТ может защитить от будущих когнитивных нарушений в первые годы постменопаузы, данные исследования WHIMSY [36, 37], KEEPS-Cog [38] и ELITE-Cog [39] не показали преимуществ ГТ с точки зрения когнитивной функции женщин в постменопаузе, это касается молодых женщин. У более молодых женщин с симптомами, у которых сообщалось о пользе применения ГТ для улучшения симптомов, ограниченные данные свидетельствуют о том, что у этих женщин, по видимому, нет более значительного риска развития будущих когнитивных проблем.

Сбор больших данных и использование основанных на данных подходов, таких как машинное обучение, помогли бы разрешить противоречивые данные о роли менопаузального перехода в риске развития деменции и влиянии АГ. В этом контексте большие данные могут способствовать профилактике и ранней диагностике когнитивных нарушений у женщин, переживающих переходный период менопаузы, и способствовать принятию решений, основанных на фактических данных. Основываясь на наилучших имеющихся фактических данных, не было опубликовано достоверных данных, указывающих на то, что применение ГТ только с эстрогеном или в сочетании с прогестагеном предотвращает снижение когнитивных способностей или деменцию у женщин в постменопаузе. Таким образом, назначение ГТ не рекомендуется для этой цели.

### Заключение

Поскольку женщины подвержены большому риску развития деменции, они представляют собой специфическую целевую группу, представляющую большой интерес для будущих клинических исследований. Связь между полом и риском развития деменции все еще нуждается в более глубоком изучении. Учитывая это, менопауза является важным физиологическим периодом, поскольку она сопровождается интенсивными гормональными изменениями, которые могут быть непосредственной причиной снижения когнитивных функций. Эстроген может играть важную роль в качестве нейропротекторного средства, хотя многие другие аспекты также имеют значение. Лучшее понимание процессов регуляции, связанных с когнитивными нарушениями в этой популяции, а также аспектов снижения когнитивных способностей – какие функции затронуты и в какой степени – может способствовать разработке профилактических мер и в конечном итоге может способствовать улучшению стратегий лечения, сосредоточив внимание на этой, возможно, обратимой причине.

Раннее выявление симптомов когнитивных расстройств позволяет своевременно определиться с постановкой диагноза у женщин, провести всестороннее обследование, включающее скрининговые тесты, лабораторную диагностику, нейровизуализацию (КТ, МРТ), и начать своевременную терапию когнитивных нарушений необходимыми лекарственными средствами.

### Список литературы

1. Karlamangla A.S., Lachman M.E., Han W. et al. Evidence for cognitive aging in midlife women: study of women's health across the nation. *PLoS One*. 2017. No. 12 (1).

2. Dennerstein L., Dudley E.C., Hopper J.L., Guthrie J.R., Burger H.G. A prospective population-based study of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 2000. No. 96. P. 351–358.

3. Gava G., Orsili I., Alvisi S., Mancini I., Seracchioli R., Meriggiola M.C. Cognition, Mood and Sleep in Menopausal Transition: The Role of Menopause Hormone Therapy. *Medicina (Kaunas)* 2019. No. 55.

4. Gold E.B., Sternfeld B., Kelsey J.L., Brown C., Mouton C., Reame N., Salamone L., Stellato R. Relation of demographic and lifestyle factors to symptoms in a multi-racial/ethnic population of women 40–55 years of age. *Am J Epidemiol* 2000. No. 152. P. 463–473. DOI: 10.1093/aje/152.5.463.

5. Sullivan Mitchell E., Fugate Woods N. Midlife women's attributions about perceived memory changes: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *J Womens Health Gend Based Med* 2001. No. 10. P. 351–362. DOI: 10.1089/152460901750269670.

6. El Khoudary S.R., Greendale G., Crawford S.L., Avis N.E., Brooks M.M., Thurston R.C., Karvonen-Gutierrez C., Waetjen L.E., Matthews K. The menopause transition and women's health at midlife: a progress report from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Menopause*. 2019. No. 26. P. 1213–1227. DOI: 10.1097/GME.0000000000001424.

7. Unkenstein A.E., Bryant C.A., Judd F.K., Ong B., Kinsella G.J. Understanding women's experience of memory over the menopausal transition: subjective and objective memory in pre, peri, and postmenopausal women. *Menopause*. 2016. No. 23. P. 1319–1329. DOI: 10.1097/GME.0000000000000705.

8. Goveas J.S., Espeland M.A., Woods N.F., Wassertheil-Smoller S., Kotchen J.M. Depressive symptoms and incidence of mild cognitive impairment and probable dementia in elderly women: the Women's Health Initiative Memory Study. *J Am Geriatr Soc* 2011. No. 59. P. 57–66. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2010.03233.x.

9. Weber M.T., Maki P.M., McDermott M.P. Cognition and mood in perimenopause: a systematic review and meta-analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014. No. 142. P. 90–98. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2013.06.001.

10. Luine V.N. Estradiol and cognitive function: past, present and future. *Horm Behav* 2014. No. 66. P. 602–618. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2014.08.011.

11. Greendale G.A., Huang M.H., Wight R.G., Seeman T., Luetters C., Avis N.E., Johnston J., Karlamangla A.S. Effects of the menopause transition and hormone use on cognitive performance in midlife women. *Neurology*. 2009. No. 72. P. 1850–1857. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181a71193.

12. Georgakis M.K., Kalogirou E.I., Diamantaras A.A., Daskalopoulou S.S., Munro C.A., Lyketsos C.G., Skalkidou A., Petridou E.T. Age at menopause and duration of reproductive period in association with dementia and cognitive function: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2016. No. 73. P. 224–243. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2016.08.003.

13. Ryan J., Carrière I., Scali J., Ritchie K., Ancelin M.L. Life-time estrogen exposure and cognitive functioning in later life. *Psychoneuroendocrinology*. 2009. No. 34. P. 287–298. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2008.09.008.

14. Ryan J., Scali J., Carrière I., Amieva H., Rouaud O., Berr C., Ritchie K., Ancelin M.L. Impact of a premature menopause on cognitive function in later life. *BJOG*. 2014. No. 121. P. 1729–1739. DOI: 10.1111/1471-0528.12828.

15. Yoo J.E., Shin D.W., Han K., Kim D., Won H.S., Lee J., Kim S.Y., Nam G.E., Park H.S. Female reproductive factors and the risk of dementia: a nationwide cohort study. *Eur J Neurol*. 2020. No. 27. P. 1448–1458. DOI: 10.1111/ene.14315.

16. Gilsanz P., Lee C., Corrada M.M., Kawas C.H., Quesenberry C.P. Jr, Whitmer R.A. Reproductive period and risk of dementia in a diverse cohort of health care members. *Neurology*. 2019. No. 92: e2005–e2014. DOI: 10.1212/WNL.00000000000007326.

17. Rocca W.A., Bower J.H., Maraganore D.M., Ahlskog J.E., Grossardt B.R., de Andrade M., Melton L.J. 3rd. Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology*. 2007. No. 69. P. 1074–1083. DOI: 10.1212/01.wnl.0000276984.19542.e6.

18. Georgakis M.K., Beskou-Kontou T., Theodoridis I., Skalkidou A., Petridou E.T. Surgical menopause in association with cognitive function and risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2019. No. 106. P. 9–19. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2019.03.013.
19. Rahman A., Schelbaum E., Hoffman K., Diaz I., Hristov H., Andrews R., Jett S., Jackson H., Lee A., Sarva H., Pahlajani S., Matthews D., Dyke J., de Leon M.J., Isaacson R.S., Brinton R.D., Mosconi L. Sex-driven modifiers of Alzheimer risk: A multimodality brain imaging study. *Neurology*. 2020. No. 95. P. e166–e178. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009781.
20. Mosconi L., Berti V., Quinn C., McHugh P., Petrongolo G., Osorio R.S., Connaughty C., Pupi A., Vallabhajosula S., Isaacson R.S., de Leon M.J., Swerdlow R.H., Brinton R.D. Perimenopause and emergence of an Alzheimer's bioenergetic phenotype in brain and periphery. *PLoS One* 2017; 12: e0185926. DOI: 10.1371/journal.pone.0185926.
21. Mosconi L., Berti V., Quinn C., McHugh P., Petrongolo G., Varsavsky I., Osorio R.S., Pupi A., Vallabhajosula S., Isaacson R.S., de Leon M.J., Brinton R.D. Sex differences in Alzheimer risk: Brain imaging of endocrine vs chronologic aging. *Neurology*. 2017. No. 89. P. 1382–1390. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004425.
22. Fuh J.L., Wang S.J., Lu S.R., Juang K.D., Chiu L.M. The Kinmen women-health investigation (KIWI): a menopausal study of a population aged 40–54. *Maturitas*. 2001. No. 39. P. 117–124. DOI: 10.1016/s0378-5122(01)00193-1.
23. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975. No. 12. P. 189–198. DOI: 10.1016/0022-3956(75)90026-6.
24. Epperson C.N., Sammel M.D., Freeman E.W. Menopausal effects on verbal memory: findings from a longitudinal community cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013. No. 98. P. 3829–3838. DOI: 10.1210/jc.2013-1808.
25. Fogel J., Rubin L.H., Kilic E., Walega D.R., Maki P.M. Physiologic vasomotor symptoms are associated with verbal memory dysfunction in breast cancer survivors. *Menopause*. 2020. No. 27. P. 1209–1219. DOI: 10.1097/GME.0000000000001608.
26. Maki P.M., Rubin L.H., Savarese A., Drogos L., Shulman L.P., Banuvar S., Walega D.R. Stellate ganglion blockade and verbal memory in midlife women: Evidence from a randomized trial. *Maturitas*. 2016. No. 92. P. 123–129. DOI: 10.1016/j.maturitas.2016.07.009.
27. Maki P.M., Drogos L.L., Rubin L.H., Banuvar S., Shulman L.P., Geller S.E. Objective hot flashes are negatively related to verbal memory performance in midlife women. *Menopause*. 2008. No. 15. P. 848–856. DOI: 10.1097/gme.0b013e31816d815e.
28. Schaafsma M., Homewood J., Taylor A. Subjective cognitive complaints at menopause associated with declines in performance of verbal memory and attentional processes. *Climacteric* 2010. No. 13. P. 84–98. DOI: 10.3109/13697130903009187.
29. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédirian V., Charbonneau S., Whitehead V., Collin I., Cummings J.L., Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005. No. 53. P. 695–699. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.
30. Pfeffer R.I., Kurosaki T.T., Harrah C.H. Jr, Chance J.M., Filos S. Measurement of functional activities in older adults in the community. *J Gerontol* 1982. No. 37. P. 323–329. DOI: 10.1093/geronj/37.3.323.
31. Rapp S.R., Legault C., Henderson V.W., Brunner R.L., Masaki K., Jones B., Absher J., Thal L. Subtypes of mild cognitive impairment in older postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2010. No. 24. P. 248–255. DOI: 10.1097/WAD.0b013e3181d715d5.
32. Breton A., Casey D., Arnaoutoglou N.A. Cognitive tests for the detection of mild cognitive impairment (MCI), the prodromal stage of dementia: Meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2019. No. 34. P. 233–242. DOI: 10.1002/gps.5016.
33. Li H.J., Wang P.Y., Jiang Y., Chan R.C., Wang H.L., Li J. Neurological soft signs in persons with amnesic mild cognitive impairment and the relationships to neuropsychological functions. *Behav Brain Funct*. 2012. no. 8. P. 29. DOI: 10.1186/1744-9081-8-29.
34. Lipnicki D.M., Makkar S.R., Crawford J.D., Thalamuthu A., Kochan N.A., Lima-Costa M.F., Castro-Costa E., Ferri C.P., Brayne C., Stephan B., Llibre-Rodriguez J.J., Llibre-Guerra J.J., Valhuerdi-Cepero A.J., Lipton R.B., Katz M.J., Derby C.A., Ritchie K., Ancelin M.L., Carrière I., Scarmeas N., Yannakoulia M., Hadjigeorgiou G.M., Lam L., Chan W.C., Fung A., Guaita A., Vaccaro R., Davin A., Kim K.W., Han J.W., Suh S.W., Riedel-Heller S.G., Roehr S., Pabst A., van Boxtel M., Köhler S., Deckers K., Ganguli M., Jacobsen E.P., Hughes T.F., Anstey K.J., Cherbuin N., Haan M.N., Aiello A.E., Dang K., Kumagai S., Chen T., Narazaki K., Ng T.P., Gao Q., Nyunt M.S.Z., Scazufca M., Brodaty H., Numbers K., Trollor J.N., Meguro K., Yamaguchi S., Ishii H., Lobo A., Lopez-Anton R., Santabábara J., Leung Y., Lo J.W., Popovic G., Sachdev P.S.; for Cohort Studies of Memory in an International Consortium (COSMIC). Determinants of cognitive performance and decline in 20 diverse ethno-regional groups: A COSMIC collaboration cohort study. *PLoS Med* 2019. No. 16.
35. de Azeredo Passos V.M., Giatti L., Bensenor I., Tiemeier H., Ikram M.A., de Figueiredo R.C., Chor D., Schmidt M.I., Barreto S.M. Education plays a greater role than age in cognitive test performance among participants of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *BMC Neurol* 2015. No. 15. P. 191. DOI: 10.1186/s12883-015-0454-6.
36. Espeland M.A., Shumaker S.A., Leng I., Manson J.E., Brown C.M., LeBlanc E.S., Vaughan L., Robinson J., Rapp S.R., Goveas J.S., Wactawski-Wende J., Stefanick M.L., Li W., Resnick S.M.; WHIMSY Study Group. Long-term effects on cognitive function of postmenopausal hormone therapy prescribed to women aged 50 to 55 years. *JAMA Intern Med*. 2013. No. 173. P. 1429–1436. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.7727.
37. Espeland M.A., Rapp S.R., Manson J.E., Goveas J.S., Shumaker S.A., Hayden K.M., Weitlauf J.C., Gaussoin S.A., Baker L.D., Padula C.B., Hou L., Resnick S.M.; WHIMSY and WHIMS-ECHO Study Groups. Long-term Effects on Cognitive Trajectories of Postmenopausal Hormone Therapy in Two Age Groups. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017. No. 72. P. 838–845. DOI: 10.1093/gerona/glw156.
38. Gleason C.E., Dowling N.M., Wharton W., Manson J.E., Miller V.M., Atwood C.S., Brinton E.A., Cedars M.I., Lobo R.A., Merriam G.R., Neal-Perry G., Santoro N.F., Taylor H.S., Black D.M., Budoff M.J., Hodis H.N., Naftolin F., Harman S.M., Asthana S. Effects of Hormone Therapy on Cognition and Mood in Recently Postmenopausal Women: Findings from the Randomized, Controlled KEEPS-Cognitive 74 Conde DM et al. Menopause and cognitive impairment WJP <https://www.wjgnet.com> 427 August 19, 2021 Volume 11 Issue 8 and Affective Study. *PLoS Med*. 2015. No. 12. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001833.
39. Henderson V.W., St John J.A., Hodis H.N., McCleary C.A., Stanczyk F.Z., Shoupe D., Kono N., Dustin L., Allayee H., Mack W.J. Cognitive effects of estradiol after menopause: A randomized trial of the timing hypothesis. *Neurology*. 2016. No. 87. P. 699–708. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002980.