

УДК 616.83/.85:616.89

<https://doi.org/10.33619/2414-2948/52/09>

ПОЛОВЫЕ ГОРМОНЫ И КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ: СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ

©**Булгакова С. В.**, ORCID: 0000-0003-0027-1786, SPIN-код: 9908-6292, д-р мед. наук,
Самарский государственный медицинский университет,
г. Самара, Россия, osteoporosis63@gmail.com

©**Романчук Н. П.**, ORCID: 0000-0003-3522-6803, SPIN-код: 2469-9414, Самарский
государственный медицинский университет, г. Самара, Россия, Romanchuknp@mail.ru

SEX HORMONES AND COGNITIVE FUNCTIONS: CURRENT DATA

©**Bulgakova S.**, ORCID: 0000-0003-0027-1786, SPIN-code: 9908-6292, Dr. habil., Samara State
Medical University, Samara, Russia, osteoporosis63@gmail.com

©**Romanchuk N.**, ORCID: 0000-0003-3522-6803, SPIN-code: 2469-9414,
Samara State Medical University, Samara, Russia, Romanchuknp@mail.ru

Аннотация. Гормоны оси гипоталамус–гипофиз–гонады, регулирующие репродуктивную функцию, оказывают множественное влияние на развитие и функции головного мозга. Ряд исследований показали половые различия в когнитивных функциях как в норме, так и при различных заболеваниях головного мозга, что может быть частично связано с половыми гормонами. Целью данной статьи явился анализ литературы о влиянии половых гормонов на когнитивные функции на протяжении всей жизни. роли половых гормонов в снижении когнитивных способностей, особенно при болезни Альцгеймера, возможности экзогенного введения половых гормонов для улучшения когнитивных функций и/или снижения риска развития болезни Альцгеймера. Врач и нейрофизиолог: современное решение проблемы реабилитации «когнитивного мозга» *Homo sapiens* с применением с одной стороны, инструментов и технологий искусственного интеллекта, а с другой — мультидисциплинарное взаимодействие нейрофизиолога с клиническим «универсальным» специалистом в области неврологии, психиатрии, психотерапии, психоанализа, эндокринологии и гериатрии.

Abstract. Hormones of the axis of the hypothalamus–pituitary–gonad, regulating reproductive function, have a multiple effect on the development and function of the brain. A number of studies have shown gender differences in cognitive functions both normal and for various brain diseases, which may be partially associated with sex hormones. The purpose of this article was to analyze the literature on the influence of sex hormones on cognitive functions throughout life, the role of sex hormones in reducing cognitive abilities, especially in Alzheimer’s disease, the possibility of exogenous ministrations of sex hormones to improve cognitive functions and / or reduce the risk of developing Alzheimer’s disease. Doctor and neuroscientist: a modern solution to problems of rehabilitation ‘cognitive brain’ of *Homo sapiens* using on the one hand, tools and technologies of artificial intelligence, and with another — a multidisciplinary collaboration with clinical neurophysiologist ‘universal’ specialist in the field of neurology, psychiatry, psychotherapy, psychoanalysis, endocrinology and geriatrics.

Ключевые слова: когнитивные функции, половые гормоны, старение.



Keywords: cognitive functions, sex hormones, aging.

Введение

Искусственный интеллект, нейросети «мозг–микробиота» позволяют управлять взаимодействием генетических и эпигенетических программ старения и здорового долголетия [1]. Новая управляемая здоровая биомикробиота и персонализированное функциональное и сбалансированное питание «мозга и микробиоты» — это долговременная медицинская программа пациента, которая позволяет комбинированному применению питательной эпигенетики и фармэпигенетики, а главное проведению профилактики полипрагмазии. Мультиомодальные инструменты, биочипирование, нейронные и мозговые чипы, технологии секвенирования следующего (нового) поколения создают биомаркеры для управления структурой здоровой биомикробиоты и функционального питания, в зависимости от достигаемых целевых показателей.

Генетические и эпигенетические факторы, ограничивающие продолжительность жизни человека, являются актуальными в биogerонтологических, биофизических и нейрофизиологических исследованиях, особенно с точки зрения медицинской экономики [2]. Цереброваскулярное старение можно рассматривать с нескольких точек зрения, включая изменения в плотности сосудов (количество капилляров и артериол), пластичности сосудов (динамическая регуляция плотности или структуры сосудов) и реактивности сосудов (приспособление сосудов к острым метаболическим изменениям, происходящим в тканях). Основные механизмы контроля в мозговом кровообращении уникальны по сравнению с другими сосудистыми руслами и включают, но не ограничиваются такими особенностями, как гематоэнцефалический барьер, периваскулярная иннервация, внутриклеточная связь между нейронами, периваскулярные глиальные клетки и гладкомышечные клетки, высокая скорость метаболизма тканей, отсутствие аноксической толерантности и наличие коллатеральных артерий [2].

Мозг *Homo sapiens* — это следующий рубеж для здравоохранения. Благодаря слиянию комбинированных и гибридных методов нейровизуализации с технологиями искусственного интеллекта, позволят понять и диагностировать неврологические расстройства и найти новые методы реабилитации и медико-социального сопровождения, которые приведут к улучшению психического здоровья. Для восстановления циркадианной нейропластичности мозга предлагается мультиомодальная схема: циркадианные очки, функциональное питание и физическая активность [3].

Конструкция «когнитивного резерва» мозга *H. sapiens* указывает на устойчивость к нейропатологическим повреждениям и может быть определена как способность оптимизировать или максимизировать производительность за счет эффективного набора нейронных сетей и/или альтернативных когнитивных стратегий [1, 3].

Внедрение результатов исследования Н. П. Романчук, позволяет восстановить функционирование циркадианной системы человека, нормализовать уровень и концентрацию мелатонина в организме, осуществлять регуляцию процессов сна и бодрствования, управлять нейропластичностью, проводить профилактику когнитивных нарушений, активировать собственные циркадианные ритмы и их синхронизацию с окружающей средой, через использование мультиомодальной схемы повышения циркадианного уровня гормона мелатонина в крови человека [4].

Мультидисциплинарное и мультиомодальное взаимодействие в триаде «мозг–глаза–сосуды» позволяет выявить ранние биомаркеры как общего ускоренного и патологического

старения, так и своевременно диагностировать нейродегенерацию, и провести эффективную нейрореабилитацию когнитивных нарушений [5]. Биоэлектромагнитические характеристики светового воздействия на зрительный анализатор, является самым сильным синхронизирующим сигналом для циркадианной системы и оптимальной работы мозга *H. sapiens*. Более глубокое знание многих взаимодействий между глазом, мозгом и сердечно-сосудистой системой являются ключевыми для эффективной профилактики и нейрореабилитация когнитивных нарушений.

Гормоны оси гипоталамус–гипофиз–гонады (ГГГ), регулирующие репродуктивную функцию, также являются мощными нейростероидами и оказывают множественное влияние на развитие и функцию головного мозга. Половые различия в когнитивных функциях и появлении некоторых психиатрических и неврологических заболеваний с когнитивными нарушениями (такие как болезнь Альцгеймера (БА) и шизофрения), подчеркивают потенциальное влияние половых гормонов на когнитивную функцию. Половые различия в функциях головного мозга и поведении зависят также от ряда социальных и биологических факторов, включая генетические и эпигенетические факторы, половые хромосомы, половые гормоны [6–9]. В обзоре литературы уделено пристальное внимание влиянию половых гормонов на когнитивную функцию в течение всей жизни и при старении, потенциальной возможности введения половых гормонов для улучшения когнитивных функций.

Половые гормоны и когнитивные функции: есть ли влияние?

Синтез и секреция половых стероидных гормонов (эстрогенов, прогестерона и андрогенов), регулируются осью . Так, гипоталамус выделяет гонадотропин–рилизинг–гормон (ГнРГ), который стимулирует переднюю долю гипофиза для выработки и секреции в кровотока гонадотропинов (лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ)). ЛГ стимулирует выброс половых стероидов (андрогенов и эстрогенов) из половых желез. Периферические половые стероиды завершают цикл эндокринной обратной связи, ингибируя высвобождение ГнРГ. Хорошо известно, что роль гонадных гормонов выходит за рамки регуляции и развития репродуктивных функций.

Существует относительно большая база данных, в основном полученная из исследований на грызунах, демонстрирующих, что эстрогены могут влиять на когнитивную функцию через воздействие на множество сигнальных путей в головном мозге посредством активации как геномных (через рецепторы эстрогена ER- α и ER- β), так и быстрых негеномных механизмов (через мембраносвязанные ER- α и ER- β и G-белок -сцепленные рецепторы эстрогена в когнитивно значимых областях мозга, включая гиппокамп и префронтальные области мозга [10–14]. Эстрогены способствуют синтезу нейротрофинов [15]; модулируют холинергические [16] и дофаминергические нейротрансмиттерные [17] системы и защищают головной мозг от стресса и воспаления [18]. Исследования на животных предоставили доказательства того, что экзогенное введение эстрогена (в частности, 17 β -эстрадиола, в отличие от эстраона) способно улучшить когнитивные функции, особенно в областях обучения и памяти [19–21]. Исследования когнитивной функции у женщинах, принимающих заместительную гормональную терапию в постменопаузе показали, что введение эстрадиола в целом ассоциировалось с положительным влиянием на вербальную рабочую память и внимание, и считается, что это действие опосредовано через префронтальные отделы головного мозга [22–24].

Как и эстрадиол, прогестерон оказывает трофическое влияние на развитие мозга в подростковом и взрослом возрасте [25]. Считается, что эстрогены и прогестероны действуют совместно, улучшая функции нейронов с помощью таких механизмов, как образование и

восстановление синапсов, усиление синаптической передачи и оказание нейропротективных эффектов [14, 25–27]. Рецепторы прогестерона также были обнаружены в когнитивно значимых областях мозга, включая лобную долю, гипоталамус, таламус, гиппокамп, миндалину и мозжечок [28]. Исследования на животных, оценивающие эффекты введения прогестерона крысам с овариэктомией, показывают благоприятное влияние на пространственную когнитивную деятельность прогестина и прогестерона, зависящее от времени введения и типа прогестина/прогестерона [25]. Исследования женщин в постменопаузе, принимающих заместительную гормональную терапию и женщин в фертильном возрасте, получающих противозачаточные таблетки показывают, что тип прогестина имеет отношение к когнитивным эффектам [27].

Уровни гонадотропина, в том числе ЛГ и ФСГ, также связаны с когнитивными функциями и влияют на их снижение [29–30]. Эндогенный ЛГ может регулировать обучение и память через рецепторы ЛГ, которые были идентифицированы в когнитивно значимых областях мозга, таких как гиппокамп [31], или косвенно через способность эстрогена регулировать активность ЛГ [29]. Меньше исследований проведено по изучению связи между ФСГ и когнитивными функциями. Предварительные исследования предполагают, что существует позитивная связь между ФСГ и когнитивными функциями [32].

Таким образом, вышепредставленные данные свидетельствуют о влиянии половых гормонов и гонадотропинов на когнитивные функции.

*Изменение половых гормонов и когнитивных функций в течение жизни:
пренатальный период, пубертат, репродуктивный возраст*

Половые различия когнитивных функций широко обсуждаются в литературе. Так, в среднем мужчины превосходят женщин по пространственным способностям, а женщины превосходят мужчин по речевым. Важно отметить, что эти половые различия основаны на среднестатистических данных и не распространяются на каждого индивидуума отдельно [33–36].

Считается, что влияние половых гормонов на когнитивные функции начинается внутриутробно, когда развитие мозга у мужчин и женщин происходит в ответ на выработку андрогенов, но с некоторыми различиями. У плода мужского пола наблюдается повышение уровня тестостерона в период между 8 и 24 неделями беременности, а также менее выраженный рост уровня тестостерона приблизительно через 3–4 месяца после рождения [37]. В пренатальный период у плодов мужского пола уровень тестостерона в 2,5 раза выше, чем у плодов женского пола [38], и это считается «критическим окном», в котором гормоны могут влиять на развитие мозга, формируя основу для когнитивного функционирования [37].

Предполагается, что пренатальные андрогены влияют на латерализацию мозга и поведения, при этом у мужчин развивается доминирование в правом полушарии, что может помочь в выполнении пространственных задач (учитывая, что зрительно-пространственное познание связано с более сильным вовлечением правого полушария [39]). Было предложено несколько гипотез для объяснения того, как пренатальные андрогены вносят вклад в доминирование правого полушария, в совокупности предполагая, что повышенное пренатальное воздействие тестостерона способствует более медленному развитию левого полушария с компенсаторным или усиленным развитием правого [35]. Метаанализ, исследующий силу основных гипотез, связанных с пренатальным воздействием андрогенов на латерализацию мозга, показал, что имеющиеся данные остаются недостаточными и необходимы дальнейшие исследования [40]. Поддержка версии о том, что пренатальные андрогены, усиливают пространственные способности, происходит из исследований групп

людей с гиперандрогемией и здоровых. Так, женщины с врожденной гиперплазией надпочечников (ВГН) — состоянием, характеризующимся пренатальным перепроизводством андрогенов надпочечниками, имеют преимущество в пространственном мышлении в отличие от мужчин с ВГН, что, возможно, объясняется тем, что существуют оптимальные уровни пренатальных андрогенов для развития этой функции [41]. Женщины и мужчины двойняцкие близнецы также проявляют превосходные пространственные способности, которые связаны с внутриутробным действием андрогенов [42]. Считается, что пренатальные андрогены также участвуют в формировании поведения по мужскому типу и могут, следовательно, косвенно влиять на способности психической ротации, влияя на интересы раннего детства [43–44]. Следовательно, преимущество мужчин в доминировании правого полушария может быть обусловлено влиянием половых гормонов.

Второй этап зависимой от половых гормонов нейронной организации происходит в подростковом возрасте [45]. После первого года жизни ось ГГГ остается в неактивном состоянии до наступления пубертатного периода (гонадархе). К. М. Schulz [44–45] создал двухэтапную модель, предполагающую, что гонадные стероидные гормоны могут влиять на развивающийся мозг как в пренатальный период, так и в подростковом возрасте. Он предполагает, что пренатальный период и период полового созревания — это периоды, в течение которых гонадные гормоны повышаются и играют роль в организации мозга с помощью таких механизмов, как пролиферация и выживание клеток, а также образование и удаление синапсов. Эмпирические исследования, изучающие связь полового созревания и половых гормонов с когнитивными функциями и развитием мозга, ограничены. М. М. Herting в исследовании 126 подростков (63 девушки) показал, что половые гормоны, независимо от возраста, однозначно связаны с изменениями объема коры головного мозга и подкорковых структур [46]. Наибольшие изменения в объеме коры и подкорки были замечены в начале полового созревания, с меньшими изменениями в конце. Изменения были также специфичными для пола и области головного мозга (например, тестостерон был связан с уменьшением объема правой миндалины, наблюдаемым у мальчиков, но повышенным у девочек). Анализ структурных и функциональных исследований нейровизуализации, связанных с половым созреванием, выявил половые различия и влияние гонадных гормонов в пубертатный период на объем миндалины (и в меньшей степени объем гиппокампа) [47]. Пубертат также был связан с увеличением плотности / объема белого вещества, особенно в лобных и височных долях, а также в кортикально–кортикальных и кортикально–подкорковых ассоциативных трактах, которые связывают эти области [47].

А. М. Beltz и S. A. Berenbaum изучили связь периода полового созревания (оцениваемый ретроспективно) с когнитивными способностями у 320 лиц молодого возраста. Они продемонстрировали, что время пубертата не было связано с когнитивными функциями у женщин, у мужчин, напротив, она четкая [48–49].

Для женщин репродуктивного возраста исследования менструального цикла и приема противозачаточных препаратов дают возможность дополнительно изучить влияние эндогенного и экзогенного уровней половых гормонов на когнитивные функции. Для женщин средняя продолжительность менструального цикла составляет от 25 до 31 дня [50–51]. Как правило, первые семь дней менструального цикла (ранняя фолликулярная фаза) характеризуются низким уровнем эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови. Затем уровни эстрадиола быстро повышаются в течение второй недели цикла (поздняя фолликулярная фаза) до предовуляторного всплеска эстрадиола, за которым следует всплеск ЛГ, являющийся предшественником овуляции (отмечая середину цикла). Лютеиновая фаза (часто разделяемая на раннюю и позднюю) — это время от всплеска ЛГ до менструации.

Уровень прогестерона повышается во время лютеиновой фазы и достигает пика около 21 дня (в стандартном 28-дневном цикле) и постепенно падает. Доминирующая теория в исследованиях фаз менструального цикла и когнитивных функций, предполагает, что ранняя фолликулярная фаза (низкий уровень эстрогена, низкий уровень прогестерона) связана с лучшими показателями когнитивных способностей, характерных для мужчин, таких как пространственные способности, а фазы цикла с повышенным уровнем эстрогена и/или прогестерон (например, поздняя фолликулярная или средне-лютеиновая), характеризуется улучшением когнитивных способностей, присущих женщинам, таких как речевая беглость и вербальная память [52].

I. Sundstrom Poromaa, M. Gingnell [51] проанализировали 13 исследований, в которых оценивались вербальные способности по отношению к фазам цикла, и хотя большинство исследований (9 из 13) не выявили влияния фазы, 4 исследования показали связь между ранней фолликулярной или низкой эстрогенной фазой и улучшенными показателями пространственного мышления. Женщины с синдромом поликистозных яичников (PCOS), состоянием, характеризующимся повышенным уровнем тестостерона, также лучше справляются с задачами на пространственное мышление, чем женщины-сверстники группы контроля [53–54]. Следовательно, современные данные не подтверждают значительного влияния фаз менструального цикла на когнитивные функции, хотя уровни циркулирующего тестостерона могут быть связаны с умственными способностями.

Исследования противозачаточных препаратов дают возможность изучить влияние экзогенных гормонов на когнитивные функции у женщин репродуктивного возраста. Оральные контрацептивы содержат синтетические аналоги эстрогена и прогестерона. Наиболее часто используемым аналогом эстрогена является этинилэстрадиол. Прогестиновый компонент в оральных контрацептивах более разнообразен, с различной степенью андрогенной активности. В систематическом обзоре 22 исследований, оценивающих влияние противозачаточных препаратов на когнитивные функции [55], было сделано заключение о том, что оральные контрацептивы могут улучшать показатели вербальной памяти [56–57]. Также был сделан вывод о том, что влияние противозачаточных препаратов на зрительно-пространственные способности зависит от андрогенности прогестинового компонента. В частности, улучшения в психическом фоне были связаны с прогестиновым компонентом с андрогенной активностью и ухудшения — с антиандрогенными типами медикаментов [58–59]. В исследованиях также изучалось влияние экзогенного тестостерона на когнитивные функции в зависимости от дозы и возраста женщин, включенных в исследования [60]. В результате: у женщин репродуктивного возраста однократная доза тестостерона (в концентрациях, равных уровню тестостерона у мужчин) улучшает зрительные пространственные способности [61].

Таким образом, повышение уровня половых гормонов в пренатальном периоде и в период полового созревания, по-видимому, способствует половым различиям в когнитивных функциях, при этом наиболее убедительные доказательства связывают андрогены со способностями пространственного мышления и латерализации головного мозга. Нет убедительных доказательств значительных когнитивных изменений в течение фаз менструального цикла. В то же время, имеющиеся данные свидетельствуют о потенциальном положительном влиянии противозачаточных препаратов на речевые способности (потенциально связанные с эстрогенным компонентом), на пространственное мышление (зависит от андрогенности прогестинового компонента). Тем не менее, необходимы дальнейшие исследования для полного понимания влияния различных противозачаточных препаратов (и их компонентов) на когнитивные функции.

*Изменение половых гормонов и когнитивных функций
в течение жизни: постменопауза, старение*

Естественный переход к менопаузе связан с колебаниями и, в конечном итоге, снижением синтеза эстрогенов и прогестерона яичниками, а также с повышением сывороточного ФСГ. Менопауза также может быть вызвана хирургическим путем по медицинским показаниям. Влияние как менопаузы (естественной и хирургической), так и старения на когнитивные функции является сложным, со значительной индивидуальной вариабельностью [62–63]. Кроме менопаузы на когнитивные функции, вероятно, влияют наличие аффективных расстройств, жизненного опыта и психосоциального стресса, а также генетической предрасположенности к когнитивным нарушениям [63].

Естественная менопауза часто характеризуется субъективными когнитивными жалобами, особенно в плане памяти [64–65]. Исследования подтвердили, что для естественной менопаузы присущи уменьшение вербальной памяти и беглости речи [66], субъективные жалобы на память также были связаны с объективными изменениями внимания и рабочей памяти, не объясняющиеся только нарушениями сна или настроением, но предполагают связь с изменениями гормонов оси ГГГ [64–68].

Ранняя хирургическая менопауза связана с повышенным риском когнитивных нарушений и деменции в более позднем возрасте [69]. Гормональные изменения, связанные с двусторонней овариэктомией, зависят от сроков овариэктомии. Двусторонняя овариэктомия до наступления естественной менопаузы вызывает резкое снижение уровня эстрогена, а также прогестерона и тестостерона. Несколько широкомасштабных исследований, в том числе когортное исследование клиники Майо по поводу овариэктомии и старения; общенациональное датское когортное исследование, The Religious Orders Study и The Memory and Aging Study, сообщают о повышенном риске когнитивных нарушений и деменции с возрастом после овариэктомии [69–71]. Тем не менее, у женщин, которые начали заместительную гормональную терапию после пременопаузальной овариэктомии и продолжали ее до естественного возраста менопаузы, не было повышенного риска развития болезни Альцгеймера (БА) [69, 72].

Возрастные снижения познавательных функций регистрируются в большинстве когнитивных областей головного мозга [73]. Половые различия изменения когнитивных функций при здоровом старении были изучены в нескольких исследованиях [74–75]. В продольном исследовании здоровых пожилых людей (часть Балтиморского исследования старения) McCarrey et al. подтвердили существующие версии, предполагающие исходные половые различия когнитивных функций, а также демонстрирующие половые различия в когнитивных изменениях в течение старения. В начале исследования (средний возраст 64,1–69,7 года) женщины превосходили мужчин по тестам вербального мышления, включая вербальную память и беглость речи. Мужчины продемонстрировали превосходное пространственное мышление по сравнению с женщинами в начале исследования и более высокие темпы дальнейшего снижения когнитивных функций в отношении психомоторной скорости с увеличением возраста [76].

Эндокринные изменения, сопровождающие старение, могут также способствовать возрастному снижению когнитивных функций. Наблюдаются половые различия и при нейродегенеративных процессах при старении мозга [77–78]. У женщин выработка эстрогена и прогестерона существенно снижается при репродуктивном старении. Основными формами эстрогена являются эстриол (повышенный во время беременности и недостаточно изученный по влиянию на когнитивные функции), 17β -эстрадиол (наиболее мощная форма эстрогена), 17α -эстрадиол и эстрон [79]. После менопаузы отношение эстрадиола к эстрону изменяется, в

сторону увеличения эстрогена по сравнению с эстрадиолом [80]. В отличие от эстрогена, тестостерон у женщин и его предшественники постепенно снижаются с возрастом, начиная с третьего или четвертого десятилетия [60, 81]. Тестостерон может быть преобразован через ароматазу в эстрадиол, который оказывает свое действие через рецепторы эстрогена; или посредством 5 α -редуктазы в дигидротестостерон, который реализует свое действие через андрогенные рецепторы. В отличие от резкого снижения уровня гонадных гормонов у женщин, для мужчин, как известно, характерно небольшое и прогрессирующее снижение тестостерона и дегидроэпиандростерона, а также связанного с этим увеличение ЛГ, ФСГ и связывающего половые гормоны глобулина [82].

Половые гормоны и гендерные различия при болезни Альцгеймера

Для мужчин и женщин возрастное уменьшение концентрации половых стероидных гормонов связана с повышенным риском снижения когнитивных функций [83]. Около 60–80% всех деменций вызваны БА, и около двух третей из тех, у кого они диагностированы, женщины [84–85]. Увеличение продолжительности жизни у женщин усложняет интерпретацию половых различий в оценках распространенности БА. С увеличением продолжительности жизни (без изменения среднего возраста наступления менопаузы) женщины в настоящее время проводят приблизительно одну треть своей жизни со значительно сниженным уровнем эстрадиола и прогестерона (по сравнению с пременопаузой) [36]. Снижение продукции гормонов яичниками в постменопаузу и связанная с этим потеря их нейропротективного действия ассоциируются с повышенной заболеваемостью женщин БА [36]. Также существуют предварительные данные, позволяющие предположить, что более поздний возраст наступления менопаузы и / или длительный репродуктивный период (свидетельствующий о более продолжительном действии женских половых гормонов на организм) может быть связан с более высокими когнитивными показателями и замедленным снижением когнитивных функций [86].

Доказано, что уровень гонадотропинов, особенно ЛГ, играет роль в снижении когнитивных функций [29, 30, 87]. В постменопаузу снижение уровня эстрогенов приводит к увеличению выработки ЛГ. Рецепторы ЛГ экспрессируются в когнитивно релевантных областях мозга, таких как гиппокамп, который поражается при БА, [31, 88–89]. Уровень ЛГ обратно пропорционален когнитивным функциям. Высокие уровни ЛГ в плазме были в значительной степени связаны с ухудшением памяти (у мужчин без деменции) [90], низкими когнитивными функциями (по данным САМСОГ: Кембриджское когнитивное исследование) у пожилых женщин без деменции [32]; и уровнем бета-амилоидом в плазме [91]. Следовательно, растет число доказательств того, что ЛГ участвует в развитии и прогрессировании БА [29, 32].

Женщины генетически предрасположенные к развитию БА, имеют более высокий уровень когнитивного и функционального снижения после постановки диагноза БА с учетом половых различий, возраста, образования и тяжести деменции [92–94]. Половой диморфизм при БА отмечен на нескольких моделях мышей. Например, наблюдались существенные различия по половому признаку в траектории старения, причем в мозге особей женского пола возрастные изменения наступали раньше, чем в мозге особей мужского пола [95]. Модели трансгенных мышей также предоставили доказательства, говорящие о повышенных когнитивных нарушениях, нарушении нейрогенеза гиппокампа и усилении патологий БА-типа у самок по сравнению с моделями самцов трансгенного белка–предшественника амилоида \times пресенилина 1 (APP \times PS1) [96–97]. Снижение уровня половых стероидов у самок

грызунов после овариэктомии способствует БА-подобному патогенезу (например, повышение уровня растворимого β -амилоидного белка (A β) в мозге) [98].

Пол также, по-видимому, модулирует влияние генетических факторов риска в этиологии БА. Например, аллель гена *APOE* ($\epsilon 4$), самый сильный из известных генетических маркеров позднего начала (т. е. 65+) БА, обуславливает риск развития БА у женщин выше по сравнению с мужчинами [99–101]. Метаанализ выявил более сильную связь между уровнями тау *APOE*- $\epsilon 4$ и CSF у женщин по сравнению с мужчинами, особенно среди женщин с положительным амилоидным статусом [100]. Предполагалось, что изменения уровней эстрогенов в постменопаузу лежит в основе половой разницы в тау *APOE*- $\epsilon 4$ и CSF, возможно, через прямые механизмы, такие как способность эстрадиола уменьшать гиперфосфорилирование тау протеина или косвенно через способность эстрогена снижать бета-амилоидную токсичность [100]. Другие генетические варианты также продемонстрировали специфическое для пола влияние на риск развития и прогрессирования БА, например, аллель *Met66* гена нейротрофического фактора мозга (*BDNF*), связанная с более высоким риском БА у женщин по сравнению с мужчинами [102].

Половые гормоны в лечении когнитивных нарушений: возможно ли это?

В то время как доказательства, подтверждающие связь между снижением уровня эстрогенов и риском развития БА, являются относительно достоверными [98], влияние гормональной терапии (ГТ), содержащей эстрогены, на улучшение когнитивной функции (например, в постменопаузу) или снижение риска развития БА остается дискуссионной [103]. Так, исследования гормональной терапии The Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS), Women's Health Initiative (WHI) с помощью применения модифицированного опросника психического здоровья (3MS) сделали вывод о том, что премарин (эстроген плюс синтетический прогестин) был связан с повышенным риском развития деменции и снижением когнитивных функций [103]. WHI и WHIMS вызвали серьезные общественные и научные дебаты о рисках (риск развития рака, сердечно-сосудистых заболеваний и деменции), связанных с ГТ, однако первоначальная интерпретация результатов WHIMS была подвергнута критике по ряду вопросов. К ним относятся: точка зрения о том, что, эстрогены могут оказывать нейропротекторное действие только на здоровые нейроны, а не на поврежденные болезнью в связи с тем [104–105]; версия о гипотезе «критического окна» или «хронометража» [101, 103–104], в которой предполагается, что ГТ эффективна только тогда, когда ее начинают в начале постменопаузы или непосредственно в пременопаузу (в исследовании WHIMS были включены женщины, находящиеся в среднем 15 лет в постменопаузе). От типа ГТ также зависят когнитивные польза и/или риски. ГТ в исследовании WHIMS проводилась препаратом Premarin, который состоит приблизительно из 50% сульфатированного эстрогена, 1% эстрадиола, а также синтетического прогестерона. Это важно, так как 17 β -эстрадиол оказывает доказанное положительное влияние на когнитивные функции, тогда как эстрон ассоциируется с негативными эффектами на познавательную способность [105–106].

В последнее десятилетие несколько наблюдательных и рандомизированных, плацебо контролируемых исследований предоставили доказательства того, что ГТ может снизить риск БА и что раннее ее назначение имеет протективный эффект, а позднее – его не имеет или даже оказывает побочные эффекты [107–108]. Тем не менее, два клинических исследования, проверяющих гипотезу о сроках назначения ГТ у здоровых женщин в постменопаузе, не смогли получить доказательств того, что больший эффект влияния на когнитивные функции связан с более ранним назначением ГТ. Исследование Kronos Early

Estrogen Prevention Study (KEEPS) оценило когнитивные функции в общей сложности у 662 женщин в раннем постменопаузе после четырех лет применения или оральных конъюгированных эстрогенов (СЕЕ) плюс микронизированный прогестерон, или трансдермального эстрадиола плюс микронизированный прогестерон. Результаты показали, что когнитивные функции опытных групп, получающих ГТ и группы плацебо достоверно между собой не различались [109]. В исследовании ELITE [110] сравнивали пять лет перорального приема микронизированного 17β -эстрадиола (с вагинальным микронизированным гелем прогестерона) с плацебо у женщин, стратифицированных как «ранняя» менопауза (в течение 6 лет после последней менструации) или «поздняя» (более 10 лет после менопаузы). По сравнению с плацебо эстрадиол, начатый в течение 6 лет после менопаузы, не влиял на вербальную память, исполнительные функции или мышление в отличие от эстрадиола, назначенного через 10 или более лет после менопаузы [111]. Следует отметить, что результаты этих двух крупных клинических исследований показали, что не было никаких неблагоприятных когнитивных результатов, связанных с ГТ. В тоже время, требуются дальнейшие исследования по определению времени назначения ГТ для снижения риска развития когнитивных нарушений, в том числе и деменции.

Что касается схемы гормонотерапии, то комбинация СЕЕ/синтетический медроксипрогестерона ацетат (МРА) в непрерывном режиме не показала положительного влияния на когнитивные функции (независимо от времени назначения и продолжительности приема), тогда как только эстроген (включая исследования с использованием сверхнизких доз трансдермального эстрадиола и СЕЕ), а также эстрадиола валерата в сочетании с дионгестом или норэхиндронном приводили к улучшению когнитивных функций [108]. Тип прогестогена (прогестерон в сравнении с различными синтетическими прогестинами) оказался очень значимым по влиянию на когнитивные функции [27, 112]. Синтетический МРА является наиболее часто используемым прогестином в схемах ГТ, и современные данные свидетельствуют о том, что МРА, в отличие от прогестерона, оказывает негативное влияние на маркеры нейропротекции и нейрогенеза [113]. Несмотря на то, что существует мало исследований, посвященных лечению прогестероном женщин в постменопаузе, небольшое 12-недельное исследование с ежедневным приемом 200 мг прогестерона показало улучшение вербальной рабочей памяти [112]. Ряд обсервационных и клинических исследований с применением тестостерона у женщин в постменопаузе показали, что низкие дозы гормона (воспроизведение уровней пременопаузы) связаны с улучшением вербального обучения и памяти [60]. У пожилых мужчин (старше 65 лет) с нарушением памяти и низким уровнем тестостерона назначение тестостерона не показало изменений памяти или других когнитивных функций в лучшую сторону [114]. Таким образом, имеющиеся данные не оправдывают назначение ГТ любого типа для улучшения когнитивных функций или снижения риска развития деменции, необходимы дальнейшие исследования для изучения потенциальной пользы эстрогенов, прогестеронов, тестостерона и/или их комбинаций для улучшения когнитивных функций и снижения риска развития БА.

Селективные модуляторы рецепторов эстрогена (SERM), такие как ралоксифен, обеспечивают эстрогенную терапию со смешанными свойствами агониста/антагониста, избегая таким образом ряд неблагоприятных рисков, связанных с терапией эстрадиолом [115]. Ралоксифен оказывает антагонистическое действие на рецепторы эстрогена в молочной железе и матке, сохраняя при этом агонистическое действие в костной и мозговой тканях [116]. Ралоксифен, в настоящее время одобрен для применения у женщин с остеопорозом в постменопаузе, имеет дозозависимое влияние на когнитивные функции [117]. Так, систематический обзор влияния ралоксифена на когнитивные функции у женщин в

постменопаузе показал, что доза 120 мг / день может улучшать когнитивные функции [117]. Тем не менее, необходимы дальнейшие исследования роли SERM в снижении риска БА и улучшении когнитивных функций.

Выводы

Таким образом, роль половых гормонов выходит за рамки регуляции и развития только репродуктивных функций. В настоящее время известно, что половые гормоны (эстрогены, андрогены, лютеинизирующий гормон, тестостерон) играют важную роль в поддержании здорового функционирования нейронов головного мозга, в развитии нейрональных сетей, которые лежат в основе когнитивных процессов, тем не менее механизмы подобного взаимодействия не до конца изучены, что требует дальнейших исследований.

Нет убедительных доказательств значительных когнитивных изменений в течение фаз менструального цикла. В то же время, имеющиеся данные свидетельствуют о потенциальном положительном влиянии противозачаточных препаратов на речевые способности (потенциально связанные с эстрогенным компонентом), на пространственное мышление (зависит от андрогенности прогестинового компонента). Тем не менее, необходимы дальнейшие исследования для полного понимания влияния различных противозачаточных препаратов (и их компонентов) на когнитивные функции.

Снижение продукции гормонов яичниками в постменопаузу и связанная с этим потеря их нейропротективного действия ассоциируются со снижением когнитивных функций и повышенной заболеваемостью женщин БА. Имеющиеся данные не оправдывают назначение ГТ любого типа для улучшения когнитивных функций или снижения риска развития деменции; необходимы дальнейшие исследования для изучения потенциальной пользы эстрогенов, прогестеронов, тестостерона и/или их комбинаций для улучшения когнитивных функций и снижения риска развития БА. У пожилых мужчин (старше 65 лет) с нарушением памяти и низким уровнем тестостерона назначение тестостерона не показало изменений памяти или других когнитивных функций в лучшую сторону.

Список литературы:

1. Романчук П. И. Возраст и микробиота: эпигенетическая и диетическая защита, эндотелиальная и сосудистая реабилитация, новая управляемая здоровая биомикробиота // Бюллетень науки и практики. 2020. Т. 6. №2. С. 67-110. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/51/07>
2. Романчук П. И., Волобуев А. Н. Современные инструменты и методики эпигенетической защиты здорового старения и долголетия Homo sapiens // Бюллетень науки и практики. 2020. Т. 6. №1. С. 43-70. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/50/06>
3. Романчук Н. П., Романчук П. И. Нейрофизиология и нейрореабилитация когнитивных нарушений и расстройств // Бюллетень науки и практики. 2019. Т. 5. №11. С. 176-196. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/48/19>
4. Романчук Н. П., Пятин В. Ф. Мелатонин: нейрофизиологические и нейроэндокринные аспекты // Бюллетень науки и практики. 2019. Т. 5. №7. С. 71-85. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/44/08>
5. Пятин В. Ф., Романчук Н. П., Романчук П. И., Волобуев А. Н. Мозг, глаза, свет: биоэлектромагнетизм света и нейрореабилитация когнитивных нарушений // Бюллетень науки и практики. 2019. Т. 5. №12. С. 129-155. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/49/14>

6. Булгакова С. В., Романчук П. И., Волобуев А. Н. Нейросети: нейроэндокринология и болезнь Альцгеймера // Бюллетень науки и практики. 2019. Т. 5. №6. С. 112-128. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/43/16>
7. Булгакова С. В., Романчук П. И., Волобуев А. Н. Клинико-биофизические принципы лечения сосудистой деменции и болезни Альцгеймера // Бюллетень науки и практики. 2019. Т. 5. №5. С. 57-72. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/42/08>
8. Волобуев А. Н., Романчук П. И., Булгакова С. В. Нейросеть «мозг-микробиота»: регуляция «висцерального» мозга и накопление когнитивной памяти // Бюллетень науки и практики. 2019. Т. 5. №2. С. 33-52. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/39/05>
9. Gurvich C. et al. Sex differences and the influence of sex hormones on cognition through adulthood and the aging process // Brain sciences. 2018. V. 8. №9. P. 163. <https://doi.org/10.3390/brainsci8090163>
10. Meethal S. V., Atwood C. S. The role of hypothalamic-pituitary-gonadal hormones in the normal structure and functioning of the brain // Cell Mol Life Sci. 2005. V. 62. №3. P. 257-270. <https://doi.org/10.1007/s00018-004-4381-3>
11. Marrocco J., McEwen B. S. Sex in the brain: hormones and sex differences // Dialogues in clinical neuroscience. 2016. V. 18. №4. P. 373.
12. Tuscher J. J. et al. Estradiol-mediated spine changes in the dorsal hippocampus and medial prefrontal cortex of ovariectomized female mice depend on ERK and mTOR activation in the dorsal hippocampus // Journal of Neuroscience. 2016. V. 36. №5. P. 1483-1489. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3135-15.2016>
13. Woolley C. S. et al. Naturally occurring fluctuation in dendritic spine density on adult hippocampal pyramidal neurons // Journal of neuroscience. 1990. V. 10. №12. P. 4035-4039. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.10-12-04035>
14. Hara Y. et al. Estrogen effects on cognitive and synaptic health over the lifecourse // Physiological reviews. 2015. V. 95. №3. P. 785-807. <https://doi.org/10.1152/physrev.00036.2014>
15. Milne M. R. et al. Estradiol modulation of neurotrophin receptor expression in female mouse basal forebrain cholinergic neurons in vivo // Endocrinology. 2015. V. 156. №2. P. 613-626. <https://doi.org/10.1210/en.2014-1669>
16. Mennenga S. E. et al. Understanding the cognitive impact of the contraceptive estrogen Ethinyl Estradiol: tonic and cyclic administration impairs memory, and performance correlates with basal forebrain cholinergic system integrity // Psychoneuroendocrinology. 2015. V. 54. P. 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.01.002>
17. Sinclair D. et al. Impacts of stress and sex hormones on dopamine neurotransmission in the adolescent brain // Psychopharmacology. 2014. V. 231. №8. P. 1581-1599. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3415-z>
18. Luine V. Estradiol: mediator of memories, spine density and cognitive resilience to stress in female rodents // The Journal of steroid biochemistry and molecular biology. 2016. V. 160. P. 189-195. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2015.07.022>
19. Engler-Chiurazzi E. B., Singh M., Simpkins J. W. From the 90's to now: A brief historical perspective on more than two decades of estrogen neuroprotection // Brain research. 2016. V. 1633. P. 96-100. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.12.044>
20. Luine V. N. Estradiol and cognitive function: past, present and future // Hormones and behavior. 2014. V. 66. №4. P. 602-618. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2014.08.011>
21. Galea L. A. M. et al. Why estrogens matter for behavior and brain health // Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2017. V. 76. P. 363-379. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.03.024>

22. Joffe H. et al. Estrogen therapy selectively enhances prefrontal cognitive processes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with functional magnetic resonance imaging in perimenopausal and recently postmenopausal women // *Menopause*. 2006. V. 13. №3. С. 411-422. <https://doi.org/10.1097/01.gme.0000189618.48774.7b>
23. Duff S. J., Hampson E. A beneficial effect of estrogen on working memory in postmenopausal women taking hormone replacement therapy // *Hormones and behavior*. 2000. V. 38. №4. P. 262-276. <https://doi.org/10.1006/hbeh.2000.1625>
24. Krug R., Born J., Rasch B. A 3-day estrogen treatment improves prefrontal cortex-dependent cognitive function in postmenopausal women // *Psychoneuroendocrinology*. 2006. V. 31. №8. P. 965-975. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2006.05.007>
25. Toffoletto S. et al. Emotional and cognitive functional imaging of estrogen and progesterone effects in the female human brain: a systematic review // *Psychoneuroendocrinology*. 2014. V. 50. P. 28-52. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.07.025>
26. Rossetti M. F. et al. Oestrogens and progestagens: synthesis and action in the brain // *Journal of neuroendocrinology*. 2016. V. 28. №7. <https://doi.org/10.1111/jne.12402>
27. Singh M., Su C. Progesterone and neuroprotection // *Hormones and behavior*. 2013. V. 63. №2. P. 284-290. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2012.06.003>
28. Blair J. A. et al. Luteinizing hormone: evidence for direct action in the CNS // *Hormones and behavior*. 2015. V. 76. P. 57-62. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2015.06.020>
29. Koebele S. V., Bimonte-Nelson H. A. The endocrine-brain-aging triad where many paths meet: female reproductive hormone changes at midlife and their influence on circuits important for learning and memory // *Experimental gerontology*. 2017. V. 94. P. 14-23. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2016.12.011>
30. Lei Z. M. et al. Novel expression of human chorionic gonadotropin/luteinizing hormone receptor gene in brain // *Endocrinology*. 1993. V. 132. №5. P. 2262-2270. <https://doi.org/10.1210/endo.132.5.8477671>
31. Rodrigues M. A. et al. Gonadotropins and cognition in older women // *Journal of Alzheimer's Disease*. 2008. V. 13. №3. P. 267-274. <https://doi.org/10.3233/JAD-2008-13304>
32. Hyde J. S. Gender similarities and differences // *Annual review of psychology*. 2014. V. 65. P. 373-398. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010213-115057>
33. Hyde J. S. Sex and cognition: gender and cognitive functions // *Current opinion in neurobiology*. 2016. V. 38. P. 53-56. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2016.02.007>
34. Miller D. I., Halpern D. F. The new science of cognitive sex differences // *Trends in cognitive sciences*. 2014. V. 18. №1. P. 37-45. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.10.011>
35. Li R., Singh M. Sex differences in cognitive impairment and Alzheimer's disease // *Frontiers in neuroendocrinology*. 2014. V. 35. №3. P. 385-403. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2014.01.002>
36. Auyeung B., Lombardo M. V., Baron-Cohen S. Prenatal and postnatal hormone effects on the human brain and cognition // *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*. 2013. V. 465. №5. P. 557-571. <https://doi.org/10.1007/s00424-013-1268-2>
37. Beck-Peccoz P. et al. Maturation of hypothalamic-pituitary-gonadal function in normal human fetuses: circulating levels of gonadotropins, their common α -subunit and free testosterone, and discrepancy between immunological and biological activities of circulating follicle-stimulating hormone // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1991. V. 73. №3. P. 525-532. <https://doi.org/10.1210/jcem-73-3-525>

38. Vogel J. J., Bowers C. A., Vogel D. S. Cerebral lateralization of spatial abilities: a meta-analysis // *Brain and cognition*. 2003. V. 52. №2. P. 197-204. [https://doi.org/10.1016/S0278-2626\(03\)00056-3](https://doi.org/10.1016/S0278-2626(03)00056-3)
39. Pfannkuche K. A., Bouma A., Groothuis T. G. G. Does testosterone affect lateralization of brain and behaviour? A meta-analysis in humans and other animal species // *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2009. V. 364. №1519. P. 929-942. <https://doi.org/10.1098/rstb.2008.0282>
40. Puts D. A. et al. Spatial ability and prenatal androgens: meta-analyses of congenital adrenal hyperplasia and digit ratio (2D: 4D) studies // *Archives of sexual behavior*. 2008. V. 37. №1. P. 100. <https://doi.org/10.1007/s10508-007-9271-3>
41. Heil M. et al. Mental rotation in female fraternal twins: Evidence for intra-uterine hormone transfer? // *Biological psychology*. 2011. V. 86. №1. P. 90-93. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2010.11.002>
42. Berenbaum S. A. Beyond pink and blue: The complexity of early androgen effects on gender development // *Child development perspectives*. 2018. V. 12. №1. P. 58-64. <https://doi.org/10.1111/cdep.12261>
43. Berenbaum S. A., Beltz A. M. How early hormones shape gender development // *Current opinion in behavioral sciences*. 2016. V. 7. P. 53-60. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2015.11.011>
44. Schulz K. M., Molenda-Figueira H. A., Sisk C. L. Back to the future: the organizational-activational hypothesis adapted to puberty and adolescence // *Hormones and behavior*. 2009. V. 55. №5. P. 597-604. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2009.03.010>
45. Schulz K. M., Sisk C. L. The organizing actions of adolescent gonadal steroid hormones on brain and behavioral development // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2016. V. 70. P. 148-158. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.07.036>
46. Herting M. M. et al. The role of testosterone and estradiol in brain volume changes across adolescence: a longitudinal structural MRI study // *Human brain mapping*. 2014. V. 35. №11. P. 5633-5645. <https://doi.org/10.1002/hbm.22575>
47. Vijayakumar N. et al. Puberty and the human brain: Insights into adolescent development // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2018. V. 92. P. 417-436. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.06.004>
48. Berenbaum S. A., Beltz A. M. Sexual differentiation of human behavior: effects of prenatal and pubertal organizational hormones // *Frontiers in neuroendocrinology*. 2011. V. 32. №2. P. 183-200. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2011.03.001>
49. Beltz A. M., Berenbaum S. A. Cognitive effects of variations in pubertal timing: is puberty a period of brain organization for human sex-typed cognition? // *Hormones and behavior*. 2013. V. 63. №5. P. 823-828. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2013.04.002>
50. Lenton E. A. et al. Individual variation in gonadotrophin and steroid concentrations and in the lengths of the follicular and luteal phases in women with regular menstrual cycles // *Clinical reproduction and fertility*. 1983. V. 2. №2. P. 143-150. PMID: 6423258
51. Sundström Poromaa I., Gingnell M. Menstrual cycle influence on cognitive function and emotion processing - from a reproductive perspective // *Frontiers in neuroscience*. 2014. V. 8. P. 380. <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00380>
52. Courvoisier D. S. et al. Sex hormones and mental rotation: an intensive longitudinal investigation // *Hormones and Behavior*. 2013. V. 63. №2. P. 345-351. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2012.12.007>

53. Barry J. A., Parekh H. S. K., Hardiman P. J. Visual-spatial cognition in women with polycystic ovarian syndrome: the role of androgens // *Human Reproduction*. 2013. V. 28. №10. P. 2832-2837. <https://doi.org/10.1093/humrep/det335>
54. Warren A. M. et al. A systematic review of the impact of oral contraceptives on cognition // *Contraception*. 2014. V. 90. №2. P. 111-116. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2014.03.015>
55. Gogos A. Natural and synthetic sex hormones: effects on higher-order cognitive function and prepulse inhibition // *Biological psychology*. 2013. V. 93. №1. P. 17-23. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2013.02.001>
56. Mordecai K. L., Rubin L. H., Maki P. M. Effects of menstrual cycle phase and oral contraceptive use on verbal memory // *Hormones and Behavior*. 2008. V. 54. №2. P. 286-293. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2008.03.006>
57. Wharton W. et al. Oral contraceptives and androgenicity: Influences on visuospatial task performance in younger individuals // *Experimental and clinical psychopharmacology*. 2008. V. 16. №2. P. 156. <https://psycnet.apa.org/doi/10.1037/1064-1297.16.2.156>
58. Griksiene R., Ruksenas O. Effects of hormonal contraceptives on mental rotation and verbal fluency // *Psychoneuroendocrinology*. 2011. V. 36. №8. P. 1239-1248. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.03.001>
59. Davis S. R., Wahlin-Jacobsen S. Testosterone in women - the clinical significance // *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2015. V. 3. №12. P. 980-992. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00284-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00284-3)
60. Aleman A. et al. A single administration of testosterone improves visuospatial ability in young women // *Psychoneuroendocrinology*. 2004. V. 29. №5. P. 612-617. [https://doi.org/10.1016/S0306-4530\(03\)00089-1](https://doi.org/10.1016/S0306-4530(03)00089-1)
61. Postma A. et al. Effects of testosterone administration on selective aspects of object-location memory in healthy young women // *Psychoneuroendocrinology*. 2000. V. 25. №6. P. 563-575. [https://doi.org/10.1016/S0306-4530\(00\)00010-X](https://doi.org/10.1016/S0306-4530(00)00010-X)
62. Epperson C. N., Sammel M. D., Freeman E. W. Menopause effects on verbal memory: findings from a longitudinal community cohort // *The Journal of clinical endocrinology & metabolism*. 2013. V. 98. №9. P. 3829-3838. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1808>
63. Schaafsma M., Homewood J., Taylor A. Subjective cognitive complaints at menopause associated with declines in performance of verbal memory and attentional processes // *Climacteric*. 2010. V. 13. №1. P. 84-98. <https://doi.org/10.3109/13697130903009187>
64. Weber M. et al. Reconciling subjective memory complaints with objective memory performance in the menopausal transition // *Menopause (New York, NY)*. 2012. V. 19. №7. P. 735. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e318241fd22>
65. Weber M. T., Maki P. M., McDermott M. P. Cognition and mood in perimenopause: a systematic review and meta-analysis // *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2014. V. 142. P. 90-98. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.06.001>
66. Berent-Spillson A. et al. Hormonal environment affects cognition independent of age during the menopause transition // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012. V. 97. №9. P. E1686-E1694. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1365>
67. LeBlanc E. S. et al. Hot flashes and estrogen therapy do not influence cognition in early menopausal women // *Menopause*. 2007. V. 14. №2. P. 191-202. <https://doi.org/10.1097/01.gme.0000230347.28616.1c>
68. Rocca W. A. et al. Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause // *Neurology*. 2007. V. 69. №11. P. 1074-1083. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000276984.19542.e6>

69. Phung T. K. T. et al. Hysterectomy, oophorectomy and risk of dementia: a nationwide historical cohort study // *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2010. V. 30. №1. P. 43-50. <https://doi.org/10.1159/000314681>
70. Bove R. et al. Age at surgical menopause influences cognitive decline and Alzheimer pathology in older women // *Neurology*. 2014. V. 82. №3. P. 222-229. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000033>
71. Rocca W. A., Grossardt B. R., Shuster L. T. Oophorectomy, estrogen, and dementia: a 2014 update // *Molecular and cellular endocrinology*. 2014. V. 389. №1-2. P. 7-12. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2014.01.020>
72. Park D. C. et al. Models of visuospatial and verbal memory across the adult life span // *Psychology and aging*. 2002. V. 17. №2. P. 299. <https://psycnet.apa.org/doi/10.1037/0882-7974.17.2.299>
73. Finkel D. et al. Surprising lack of sex differences in normal cognitive aging in twins // *The International Journal of Aging and Human Development*. 2006. V. 62. №4. P. 335-357. <https://doi.org/10.2190%2FC39X-9QHY-49DM-X9GJ>
74. De Frias C. M., Nilsson L. G., Herlitz A. Sex differences in cognition are stable over a 10-year period in adulthood and old age // *Aging, Neuropsychology, and Cognition*. 2006. V. 13. №3-4. P. 574-587. <https://doi.org/10.1080/13825580600678418>
75. Ferreira L. et al. Rate of cognitive decline in relation to sex after 60 years-of-age: A systematic review // *Geriatrics & gerontology international*. 2014. V. 14. №1. P. 23-31. <https://doi.org/10.1111/ggi.12093>
76. McCarrey A. C. et al. Sex differences in cognitive trajectories in clinically normal older adults // *Psychology and aging*. 2016. T. 31. №2. C. 166. <https://psycnet.apa.org/doi/10.1037/pag0000070>
77. Zárate S., Stevnsner T., Gredilla R. Role of estrogen and other sex hormones in brain aging. Neuroprotection and DNA repair // *Frontiers in aging neuroscience*. 2017. V. 9. P. 430. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00430>
78. Barha C. K., Galea L. A. M. Influence of different estrogens on neuroplasticity and cognition in the hippocampus // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*. 2010. V. 1800. №10. P. 1056-1067. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2010.01.006>
79. Rannevik G. et al. A longitudinal study of the perimenopausal transition: altered profiles of steroid and pituitary hormones, SHBG and bone mineral density // *Maturitas*. 1995. V. 21. №2. P. 103-113. [https://doi.org/10.1016/0378-5122\(94\)00869-9](https://doi.org/10.1016/0378-5122(94)00869-9)
80. Henderson V. W. Gonadal hormones and cognitive aging: a midlife perspective // *Women's Health*. 2011. V. 7. №1. P. 81-93. <https://doi.org/10.2217%2FWHE.10.87>
81. Araujo A. B., Wittert G. A. Endocrinology of the aging male // *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2011. T. 25. №2. P. 303-319. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2010.11.004>
82. Barron A. M., Pike C. J. Sex hormones, aging, and Alzheimer's disease // *Frontiers in bioscience (Elite edition)*. 2012. V. 4. P. 976.
83. Laws K. R., Irvine K., Gale T. M. Sex differences in Alzheimer's disease // *Current opinion in psychiatry*. 2018. V. 31. №2. P. 133-139. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000401>
84. Gao S. et al. The relationships between age, sex, and the incidence of dementia and Alzheimer disease: a meta-analysis // *Archives of general psychiatry*. 1998. V. 55. №9. P. 809-815. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.55.9.809>

85. Georgakis M. K. et al. Age at menopause and duration of reproductive period in association with dementia and cognitive function: a systematic review and meta-analysis // *Psychoneuroendocrinology*. 2016. V. 73. P. 224-243. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.08.003>
86. Gregory C. W. et al. Antigonadotropins: a novel strategy to halt Alzheimer's disease progression // *Current pharmaceutical design*. 2006. V. 12. №6. P. 685-690. <https://doi.org/10.2174/138161206775474288>
87. Al-Hader A. A. et al. Fetal rat brains contain luteinizing hormone/human chorionic gonadotropin receptors // *Early pregnancy: biology and medicine: the official journal of the Society for the Investigation of Early Pregnancy*. 1997. V. 3. №4. P. 323-329. PMID: 10086084
88. Al-Hader A. A., Lei Z. M., Rao C. V. Neurons from fetal rat brains contain functional luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptors // *Biology of reproduction*. 1997. V. 56. №5. P. 1071-1076. <https://doi.org/10.1095/biolreprod56.5.1071>
89. Hyde Z. et al. Higher luteinizing hormone is associated with poor memory recall: the health in men study // *Journal of Alzheimer's Disease*. 2010. V. 19. №3. P. 943-951. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-1342>
90. Verdile G. et al. Luteinizing hormone levels are positively correlated with plasma amyloid- β protein levels in elderly men // *Journal of Alzheimer's Disease*. 2008. V. 14. №2. P. 201-208. <https://doi.org/10.3233/JAD-2008-14208>
91. Mielke M. M., Vemuri P., Rocca W. A. Clinical epidemiology of Alzheimer's disease: assessing sex and gender differences // *Clinical epidemiology*. 2014. V. 6. P. 37. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S37929>
92. Laws K. R., Irvine K., Gale T. M. Sex differences in cognitive impairment in Alzheimer's disease // *World journal of psychiatry*. 2016. V. 6. №1. P. 54. <https://doi.org/10.5498/wjp.v6.i1.54>
93. Irvine K. et al. Greater cognitive deterioration in women than men with Alzheimer's disease: a meta analysis // *Journal of clinical and experimental neuropsychology*. 2012. V. 34. №9. P. 989-998. <https://doi.org/10.1080/13803395.2012.712676>
94. Zhao L. et al. Sex differences in metabolic aging of the brain: insights into female susceptibility to Alzheimer's disease // *Neurobiology of aging*. 2016. V. 42. P. 69-79. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.02.011>
95. Richetin K. et al. Differential alteration of hippocampal function and plasticity in females and males of the APPxPS1 mouse model of Alzheimer's disease // *Neurobiology of aging*. 2017. V. 57. P. 220-231. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.05.025>
96. Jiao S. S. et al. Sex dimorphism profile of Alzheimer's disease-type pathologies in an APP/PS1 mouse model // *Neurotoxicity research*. 2016. V. 29. №2. P. 256-266. <https://doi.org/10.1007/s12640-015-9589-x>
97. Pike C. J. Sex and the development of Alzheimer's disease // *Journal of neuroscience research*. 2017. V. 95. №1-2. P. 671-680. <https://doi.org/10.1002/jnr.23827>
98. Altmann A. et al. Sex modifies the APOE-related risk of developing Alzheimer disease // *Annals of neurology*. 2014. V. 75. №4. P. 563-573. <https://doi.org/10.1002/ana.24135>
99. Hohman T. J. et al. Sex-specific association of apolipoprotein E with cerebrospinal fluid levels of tau // *JAMA neurology*. 2018. V. 75. №8. P. 989-998. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.0821>
100. Neu S. C. et al. Apolipoprotein E genotype and sex risk factors for Alzheimer disease: a meta-analysis // *JAMA neurology*. 2017. V. 74. №10. P. 1178-1189. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.2188>

101. Fukumoto N. et al. Sexually dimorphic effect of the Val66Met polymorphism of BDNF on susceptibility to Alzheimer's disease: New data and meta-analysis // *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2010. V. 153. №1. P. 235-242. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30986>
102. Kane R. L. et al. Interventions to prevent age-related cognitive decline, mild cognitive impairment, and clinical Alzheimer's-type dementia. 2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK442425/>
103. Rapp S. R. et al. Baseline experience with modified mini mental state exam: the Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS) // *Aging & mental health*. 2003. V. 7. №3. P. 217-223. <https://doi.org/10.1080/1360786031000101201>
104. Harman S. M. Estrogen replacement in menopausal women: recent and current prospective studies, the WHI and the KEEPS // *Gender medicine*. 2006. V. 3. №4. P. 254-269. [https://doi.org/10.1016/S1550-8579\(06\)80214-7](https://doi.org/10.1016/S1550-8579(06)80214-7)
105. Hogervorst E. Effects of gonadal hormones on cognitive behaviour in elderly men and women // *Journal of neuroendocrinology*. 2013. V. 25. №11. P. 1182-1195. <https://doi.org/10.1111/jne.12080>
106. Sherwin B. B. Estrogen and memory in women: how can we reconcile the findings? // *Hormones and behavior*. 2005. V. 47. №3. P. 371-375. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2004.12.002>
107. Maki P. M. The critical window hypothesis of hormone therapy and cognition: a scientific update on clinical studies // *Menopause (New York, NY)*. 2013. V. 20. №6. P. 695. <https://doi.org/10.1097/GME.0b013e3182960cf8>
108. Gleason C. E. et al. Effects of hormone therapy on cognition and mood in recently postmenopausal women: findings from the randomized, controlled KEEPS—cognitive and affective study // *PLoS medicine*. 2015. V. 12. №6. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001833>
109. Hodis H. N. et al. Methods and baseline cardiovascular data from the Early versus Late Intervention Trial with Estradiol testing the menopausal hormone timing hypothesis // *Menopause (New York, NY)*. 2015. V. 22. №4. P. 391. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000343>
110. Henderson V. W. et al. Cognitive effects of estradiol after menopause: a randomized trial of the timing hypothesis // *Neurology*. 2016. V. 87. №7. P. 699-708. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002980>
111. Berent-Spillson A. et al. Distinct cognitive effects of estrogen and progesterone in menopausal women // *Psychoneuroendocrinology*. 2015. V. 59. P. 25-36. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.04.020>
112. Maki P. M. Minireview: effects of different HT formulations on cognition // *Endocrinology*. 2012. V. 153. №8. P. 3564-3570. <https://doi.org/10.1210/en.2012-1175>
113. Resnick S. M. et al. Testosterone treatment and cognitive function in older men with low testosterone and age-associated memory impairment // *Jama*. 2017. V. 317. №7. P. 717-727. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.21044>
114. Beral V. et al. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study // *The Lancet*. 2007. V. 369. №9574. P. 1703-1710. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60534-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60534-0)
115. Shang Y., Brown M. Molecular determinants for the tissue specificity of SERMs // *Science*. 2002. V. 295. №5564. P. 2465-2468. <https://doi.org/10.1126/science.1068537>
116. Yang Z. D., Yu J., Zhang Q. Effects of raloxifene on cognition, mental health, sleep and sexual function in menopausal women: a systematic review of randomized controlled trials // *Maturitas*. 2013. V. 75. №4. P. 341-348. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.05.010>

117. Snyder H. M. et al. Sex biology contributions to vulnerability to Alzheimer's disease: A think tank convened by the Women's Alzheimer's Research Initiative // *Alzheimer's & Dementia*. 2016. V. 12. №11. P. 1186-1196. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.08.004>

References

1. Romanchuk, P. (2020). Age and Microbiota: Epigenetic and Dietary Protection, Endothelial and Vascular Rehabilitation, the New Operated Healthy Biomicrobiota. *Bulletin of Science and Practice*, 6(2), 67-110. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/51/07> (in Russian).
2. Romanchuk, P., & Volobuev, A. (2020). Modern Tools and Methods of Epigenetic Protection of Healthy Aging and Longevity of the Homo sapiens. *Bulletin of Science and Practice*, 6(1), 43-70. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/50/06> (in Russian).
3. Romanchuk, N., & Romanchuk, P. (2019). Neurophysiology and Neurorehabilitation of Cognitive Impairment and Disorders. *Bulletin of Science and Practice*, 5(11), 176-196. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/48/19> (in Russian).
4. Romanchuk, N., & Pyatin, V. (2019). Melatonin: neurophysiological and neuroendocrine aspects. *Bulletin of Science and Practice*, 5(7), 71-85. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/44/08> (in Russian).
5. Pyatin, V., Romanchuk, N., Romanchuk, P., & Volobuev, A. (2019). Brain, Eyes, Light: Biological Electrical Magnetism of Light and Neurorehabilitation of Cognitive Impairment. *Bulletin of Science and Practice*, 5(12), 129-155. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/49/14> (in Russian).
6. Bulgakova, S., Romanchuk, P., & Volobuev, A. (2019). Neural Networks: Neuroendocrinology and Alzheimer's Disease. *Bulletin of science and practice*, 5(6). 112-128. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/43/16> (in Russian).
7. Bulgakova, S., Romanchuk, P., & Volobuev, A. (2019). Clinical and Biophysical Principles of Vascular Dementia and Alzheimer's Disease Treatment. *Bulletin of Science and Practice*, 5(5), 57-72. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/42/08>. (in Russian).
8. Volobuev, A., Romanchuk, P., & Bulgakova, S. (2019). Brain-microbiota neural network: regulation of the visceral brain and accumulation of cognitive memory. *Bulletin of Science and Practice*, 5(2), 33-52. (in Russian)
9. Gurvich, C., Hoy, K., Thomas, N., & Kulkarni, J. (2018). Sex differences and the influence of sex hormones on cognition through adulthood and the aging process. *Brain sciences*, 8(9), 163. <https://doi.org/10.3390/brainsci8090163>
10. Meethal, S. V., & Atwood, C. S. (2005). The role of hypothalamic-pituitary-gonadal hormones in the normal structure and functioning of the brain. *Cell Mol Life Sci*, 62(3), 257-270. <https://doi.org/10.1007/s00018-004-4381-3>
11. Marrocco, J., & McEwen, B. S. (2016). Sex in the brain: hormones and sex differences. *Dialogues in clinical neuroscience*, 18(4), 373.
12. Tuscher, J. J., Luine, V., Frankfurt, M., & Frick, K. M. (2016). Estradiol-mediated spine changes in the dorsal hippocampus and medial prefrontal cortex of ovariectomized female mice depend on ERK and mTOR activation in the dorsal hippocampus. *Journal of Neuroscience*, 36(5), 1483-1489. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3135-15.2016>
13. Woolley, C. S., Gould, E., Frankfurt, M., & McEwen, B. S. (1990). Naturally occurring fluctuation in dendritic spine density on adult hippocampal pyramidal neurons. *Journal of neuroscience*, 10(12), 4035-4039. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.10-12-04035>
14. Hara, Y., Waters, E. M., McEwen, B. S., & Morrison, J. H. (2015). Estrogen effects on cognitive and synaptic health over the lifecourse. *Physiological reviews*, 95(3), 785-807. <https://doi.org/10.1152/physrev.00036.2014>



15. Milne, M. R., Haug, C. A., Ábrahám, I. M., & Kwakowsky, A. (2015). Estradiol modulation of neurotrophin receptor expression in female mouse basal forebrain cholinergic neurons in vivo. *Endocrinology*, *156*(2), 613-626. <https://doi.org/10.1210/en.2014-1669>
16. Mennenga, S. E., Gerson, J. E., Koebele, S. V., Kingston, M. L., Tsang, C. W., Engler-Chiurazzi, E. B., ... & Bimonte-Nelson, H. A. (2015). Understanding the cognitive impact of the contraceptive estrogen Ethinyl Estradiol: tonic and cyclic administration impairs memory, and performance correlates with basal forebrain cholinergic system integrity. *Psychoneuroendocrinology*, *54*, 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.01.002>
17. Sinclair, D., Purves-Tyson, T. D., Allen, K. M., & Weickert, C. S. (2014). Impacts of stress and sex hormones on dopamine neurotransmission in the adolescent brain. *Psychopharmacology*, *231*(8), 1581-1599. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3415-z>
18. Luine, V. (2016). Estradiol: mediator of memories, spine density and cognitive resilience to stress in female rodents. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, *160*, 189-195. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2015.07.022>
19. Engler-Chiurazzi, E. B., Singh, M., & Simpkins, J. W. (2016). From the 90' s to now: A brief historical perspective on more than two decades of estrogen neuroprotection. *Brain research*, *1633*, 96-100. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.12.044>
20. Luine, V. N. (2014). Estradiol and cognitive function: past, present and future. *Hormones and behavior*, *66*(4), 602-618. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2014.08.011>
21. Galea, L. A., Frick, K. M., Hampson, E., Sohrabji, F., & Choleris, E. (2017). Why estrogens matter for behavior and brain health. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *76*, 363-379. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.03.024>
22. Joffe, H., Hall, J. E., Gruber, S., Sarmiento, I. A., Cohen, L. S., Yurgelun-Todd, D., & Martin, K. A. (2006). Estrogen therapy selectively enhances prefrontal cognitive processes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with functional magnetic resonance imaging in perimenopausal and recently postmenopausal women. *Menopause*, *13*(3), 411-422. <https://doi.org/10.1097/01.gme.0000189618.48774.7b>
23. Duff, S. J., & Hampson, E. (2000). A beneficial effect of estrogen on working memory in postmenopausal women taking hormone replacement therapy. *Hormones and behavior*, *38*(4), 262-276. <https://doi.org/10.1006/hbeh.2000.1625>
24. Krug, R., Born, J., & Rasch, B. (2006). A 3-day estrogen treatment improves prefrontal cortex-dependent cognitive function in postmenopausal women. *Psychoneuroendocrinology*, *31*(8), 965-975. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2006.05.007>
25. Toffoletto, S., Lanzenberger, R., Gingnell, M., Sundström-Poromaa, I., & Comasco, E. (2014). Emotional and cognitive functional imaging of estrogen and progesterone effects in the female human brain: a systematic review. *Psychoneuroendocrinology*, *50*, 28-52. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.07.025>
26. Rossetti, M. F., Cambiasso, M. J., Holschbach, M. A., & Cabrera, R. (2016). Oestrogens and progestagens: synthesis and action in the brain. *Journal of neuroendocrinology*, *28*(7). <https://doi.org/10.1111/jne.12402>
27. Singh, M., & Su, C. (2013). Progesterone and neuroprotection. *Hormones and behavior*, *63*(2), 284-290. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2012.06.003>
28. Blair, J. A., Bhatta, S., McGee, H., & Casadesus, G. (2015). Luteinizing hormone: evidence for direct action in the CNS. *Hormones and behavior*, *76*, 57-62. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2015.06.020>
29. Koebele, S. V., & Bimonte-Nelson, H. A. (2017). The endocrine-brain-aging triad where many paths meet: female reproductive hormone changes at midlife and their influence on circuits

important for learning and memory. *Experimental gerontology*, 94, 14-23. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2016.12.011>

30. Lei, Z., Rao, C. V., Kornyei, J. L., Licht, P., & Hiatt, E. S. (1993). Novel expression of human chorionic gonadotropin/luteinizing hormone receptor gene in brain. *Endocrinology*, 132(5), 2262-2270. <https://doi.org/10.1210/endo.132.5.8477671>

31. Rodrigues, M. A., Verdile, G., Foster, J. K., Hogervorst, E., Joesbury, K., Dhaliwal, S., ... & Devine, A. (2008). Gonadotropins and cognition in older women. *Journal of Alzheimer's Disease*, 13(3), 267-274. <https://doi.org/10.3233/JAD-2008-13304>

32. Hyde, J. S. (2014). Gender similarities and differences. *Annual review of psychology*, 65, 373-398. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010213-115057>

33. Hyde, J. S. (2016). Sex and cognition: gender and cognitive functions. *Current opinion in neurobiology*, 38, 53-56. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2016.02.007>

34. Miller, D. I., & Halpern, D. F. (2014). The new science of cognitive sex differences. *Trends in cognitive sciences*, 18(1), 37-45. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.10.011>

35. Li, R., & Singh, M. (2014). Sex differences in cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Frontiers in neuroendocrinology*, 35(3), 385-403. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2014.01.002>

36. Auyeung, B., Lombardo, M. V., & Baron-Cohen, S. (2013). Prenatal and postnatal hormone effects on the human brain and cognition. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*, 465(5), 557-571. <https://doi.org/10.1007/s00424-013-1268-2>

37. Beck-Peccoz, P., Padmanabhan, V., Baggiani, A. M., Cortelazzi, D., Buscaglia, M., Medri, G., ... & Beitins, I. Z. (1991). Maturation of hypothalamic-pituitary-gonadal function in normal human fetuses: circulating levels of gonadotropins, their common α -subunit and free testosterone, and discrepancy between immunological and biological activities of circulating follicle-stimulating hormone. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 73(3), 525-532. <https://doi.org/10.1210/jcem-73-3-525>

38. Vogel, J. J., Bowers, C. A., & Vogel, D. S. (2003). Cerebral lateralization of spatial abilities: a meta-analysis. *Brain and cognition*, 52(2), 197-204. [https://doi.org/10.1016/S0278-2626\(03\)00056-3](https://doi.org/10.1016/S0278-2626(03)00056-3)

39. Pfannkuche, K. A., Bouma, A., & Groothuis, T. G. (2009). Does testosterone affect lateralization of brain and behaviour? A meta-analysis in humans and other animal species. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 364(1519), 929-942. <https://doi.org/10.1098/rstb.2008.0282>

40. Puts, D. A., McDaniel, M. A., Jordan, C. L., & Breedlove, S. M. (2008). Spatial ability and prenatal androgens: meta-analyses of congenital adrenal hyperplasia and digit ratio (2D: 4D) studies. *Archives of sexual behavior*, 37(1), 100. <https://doi.org/10.1007/s10508-007-9271-3>

41. Heil, M., Kavšek, M., Rolke, B., Beste, C., & Jansen, P. (2011). Mental rotation in female fraternal twins: Evidence for intra-uterine hormone transfer? *Biological psychology*, 86(1), 90-93. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2010.11.002>

42. Berenbaum, S. A. (2018). Beyond pink and blue: The complexity of early androgen effects on gender development. *Child development perspectives*, 12(1), 58-64. <https://doi.org/10.1111/cdep.12261>

43. Berenbaum, S. A., & Beltz, A. M. (2016). How early hormones shape gender development. *Current opinion in behavioral sciences*, 7, 53-60. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2015.11.011>

44. Schulz, K. M., Molenda-Figueira, H. A., & Sisk, C. L. (2009). Back to the future: the organizational–activational hypothesis adapted to puberty and adolescence. *Hormones and behavior*, 55(5), 597-604. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2009.03.010>
45. Schulz, K. M., Sisk, C. L. (2016). The organizing actions of adolescent gonadal steroid hormones on brain and behavioral development. *Neurosci. Biobehav. Rev*, 70, 148–158. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.07.036>
46. Herting, M. M., Gautam, P., Spielberg, J. M., Kan, E., Dahl, R. E., & Sowell, E. R. (2014). The role of testosterone and estradiol in brain volume changes across adolescence: a longitudinal structural MRI study. *Human brain mapping*, 35(11), 5633-5645. <https://doi.org/10.1002/hbm.22575>
47. Vijayakumar, N., de Macks, Z. O., Shirtcliff, E. A., & Pfeifer, J. H. (2018). Puberty and the human brain: Insights into adolescent development. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 92, 417-436. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.06.004>
48. Berenbaum, S. A., & Beltz, A. M. (2011). Sexual differentiation of human behavior: effects of prenatal and pubertal organizational hormones. *Frontiers in neuroendocrinology*, 32(2), 183-200. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2011.03.001>
49. Beltz, A. M., & Berenbaum, S. A. (2013). Cognitive effects of variations in pubertal timing: is puberty a period of brain organization for human sex-typed cognition? *Hormones and behavior*, 63(5), 823-828. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2013.04.002>
50. Lenton, E. A., Lawrence, G. F., Coleman, R. A., & Cooke, I. D. (1983). Individual variation in gonadotrophin and steroid concentrations and in the lengths of the follicular and luteal phases in women with regular menstrual cycles. *Clinical reproduction and fertility*, 2(2), 143-150. PMID: 6423258
51. Sundström Poromaa, I., & Gingnell, M. (2014). Menstrual cycle influence on cognitive function and emotion processing - from a reproductive perspective. *Frontiers in neuroscience*, 8, 380. <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00380>
52. Courvoisier, D. S., Renaud, O., Geiser, C., Paschke, K., Gaudy, K., & Jordan, K. (2013). Sex hormones and mental rotation: an intensive longitudinal investigation. *Hormones and Behavior*, 63(2), 345-351. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2012.12.007>
53. Barry, J. A., Parekh, H. S. K., & Hardiman, P. J. (2013). Visual-spatial cognition in women with polycystic ovarian syndrome: the role of androgens. *Human Reproduction*, 28(10), 2832-2837. <https://doi.org/10.1093/humrep/det335>
54. Warren, A. M., Gurvich, C., Worsley, R., & Kulkarni, J. (2014). A systematic review of the impact of oral contraceptives on cognition. *Contraception*, 90(2), 111-116. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2014.03.015>
55. Gogos, A. (2013). Natural and synthetic sex hormones: effects on higher-order cognitive function and prepulse inhibition. *Biological psychology*, 93(1), 17-23. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2013.02.001>
56. Mordecai, K. L., Rubin, L. H., & Maki, P. M. (2008). Effects of menstrual cycle phase and oral contraceptive use on verbal memory. *Hormones and Behavior*, 54(2), 286-293. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2008.03.006>
57. Wharton, W., Hirshman, E., Merritt, P., Doyle, L., Paris, S., & Gleason, C. (2008). Oral contraceptives and androgenicity: Influences on visuospatial task performance in younger individuals. *Experimental and clinical psychopharmacology*, 16(2), 156. <https://psycnet.apa.org/doi/10.1037/1064-1297.16.2.156>

58. Griksiene, R., & Ruksenas, O. (2011). Effects of hormonal contraceptives on mental rotation and verbal fluency. *Psychoneuroendocrinology*, 36(8), 1239-1248. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.03.001>
59. Davis, S. R., & Wahlin-Jacobsen, S. (2015). Testosterone in women - the clinical significance. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 3(12), 980-992. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00284-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00284-3)
60. Aleman, A., Bronk, E., Kessels, R. P., Koppeschaar, H. P., & van Honk, J. (2004). A single administration of testosterone improves visuospatial ability in young women. *Psychoneuroendocrinology*, 29(5), 612-617. [https://doi.org/10.1016/S0306-4530\(03\)00089-1](https://doi.org/10.1016/S0306-4530(03)00089-1)
61. Postma, A., Meyer, G., Tuiten, A., van Honk, J., Kessels, R. P., & Thijssen, J. (2000). Effects of testosterone administration on selective aspects of object-location memory in healthy young women. *Psychoneuroendocrinology*, 25(6), 563-575. [https://doi.org/10.1016/S0306-4530\(00\)00010-X](https://doi.org/10.1016/S0306-4530(00)00010-X)
62. Epperson, C. N., Sammel, M. D., & Freeman, E. W. (2013). Menopause effects on verbal memory: findings from a longitudinal community cohort. *The Journal of clinical endocrinology & metabolism*, 98(9), 3829-3838. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1808>
63. Schaafsma, M., Homewood, J., & Taylor, A. (2010). Subjective cognitive complaints at menopause associated with declines in performance of verbal memory and attentional processes. *Climacteric*, 13(1), 84-98. <https://doi.org/10.3109/13697130903009187>
64. Weber, M. T., Mapstone, M., Staskiewicz, J., & Maki, P. M. (2012). Reconciling subjective memory complaints with objective memory performance in the menopausal transition. *Menopause (New York, N.Y.)*, 19(7), 735-741. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e318241fd22>
65. Weber, M. T., Maki, P. M., & McDermott, M. P. (2014). Cognition and mood in perimenopause: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 142, 90-98. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.06.001>
66. Berent-Spillon, A., Persad, C. C., Love, T., Sowers, M., Randolph, J. F., Zubieta, J. K., & Smith, Y. R. (2012). Hormonal environment affects cognition independent of age during the menopause transition. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(9), E1686-E1694. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1365>
67. LeBlanc, E. S., Neiss, M. B., Carello, P. E., Samuels, M. H., & Janowsky, J. S. (2007). Hot flashes and estrogen therapy do not influence cognition in early menopausal women. *Menopause*, 14(2), 191-202. <https://doi.org/10.1097/01.gme.0000230347.28616.1c>
68. Rocca, W. A., Bower, J. H., Maraganore, D. M., Ahlskog, J. E., Grossardt, B. R., De Andrade, M., & Melton, L. (2007). Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology*, 69(11), 1074-1083. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000276984.19542.e6>
69. Phung, T. K. T., Waltoft, B. L., Laursen, T. M., Settnes, A., Kessing, L. V., Mortensen, P. B., & Waldemar, G. (2010). Hysterectomy, oophorectomy and risk of dementia: a nationwide historical cohort study. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 30(1), 43-50. <https://doi.org/10.1159/000314681>
70. Bove, R., Secor, E., Chibnik, L. B., Barnes, L. L., Schneider, J. A., Bennett, D. A., & De Jager, P. L. (2014). Age at surgical menopause influences cognitive decline and Alzheimer pathology in older women. *Neurology*, 82(3), 222-229. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000033>
71. Rocca, W. A., Grossardt, B. R., & Shuster, L. T. (2014). Oophorectomy, estrogen, and dementia: a 2014 update. *Molecular and cellular endocrinology*, 389(1-2), 7-12. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2014.01.020>

72. Park, D. C., Lautenschlager, G., Hedden, T., Davidson, N. S., Smith, A. D., & Smith, P. K. (2002). Models of visuospatial and verbal memory across the adult life span. *Psychology and aging*, 17(2), 299. <https://psycnet.apa.org/doi/10.1037/0882-7974.17.2.299>
73. Finkel, D., Reynolds, C. A., Berg, S., & Pedersen, N. L. (2006). Surprising lack of sex differences in normal cognitive aging in twins. *The International Journal of Aging and Human Development*, 62(4), 335-357. <https://doi.org/10.2190%2FC39X-9QHY-49DM-X9GJ>
74. De Frias, C. M., Nilsson, L. G., & Herlitz, A. (2006). Sex differences in cognition are stable over a 10-year period in adulthood and old age. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 13(3-4), 574-587. <https://doi.org/10.1080/13825580600678418>
75. Ferreira, L., Ferreira Santos-Galduróz, R., Ferri, C. P., & Fernandes Galduroz, J. C. (2014). Rate of cognitive decline in relation to sex after 60 years-of-age: A systematic review. *Geriatrics & gerontology international*, 14(1), 23-31. <https://doi.org/10.1111/ggi.12093>
76. McCarrey, A. C., An, Y., Kitner-Triolo, M. H., Ferrucci, L., & Resnick, S. M. (2016). Sex differences in cognitive trajectories in clinically normal older adults. *Psychology and aging*, 31(2), 166. <https://psycnet.apa.org/doi/10.1037/pag0000070>
77. Zárate, S., Stevnsner, T., & Gredilla, R. (2017). Role of estrogen and other sex hormones in brain aging. Neuroprotection and DNA repair. *Frontiers in aging neuroscience*, 9, 430. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00430>
78. Barha, C. K., & Galea, L. A. (2010). Influence of different estrogens on neuroplasticity and cognition in the hippocampus. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1800(10), 1056-1067. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2010.01.006>
79. Rannevik, G., Jeppsson, S., Johnell, O. A., Bjerre, B., Laurell-Borulf, Y., & Svanberg, L. (1995). A longitudinal study of the perimenopausal transition: altered profiles of steroid and pituitary hormones, SHBG and bone mineral density. *Maturitas*, 21(2), 103-113. [https://doi.org/10.1016/0378-5122\(94\)00869-9](https://doi.org/10.1016/0378-5122(94)00869-9)
80. Henderson, V. W. (2011). Gonadal hormones and cognitive aging: a midlife perspective. *Women's Health*, 7(1), 81-93. <https://doi.org/10.2217%2FWHE.10.87>
81. Araujo, A. B., & Wittert, G. A. (2011). Endocrinology of the aging male. Best practice & research *Clinical endocrinology & metabolism*, 25(2), 303-319. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2010.11.004>
82. Barron, A. M., & Pike, C. J. (2012). Sex hormones, aging, and Alzheimer's disease. *Frontiers in bioscience (Elite edition)*, 4, 976-997.
83. Laws, K. R., Irvine, K., & Gale, T. M. (2018). Sex differences in Alzheimer's disease. *Current opinion in psychiatry*, 31(2), 133-139. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000401>
84. Gao, S., Hendrie, H. C., Hall, K. S., & Hui, S. (1998). The relationships between age, sex, and the incidence of dementia and Alzheimer disease: a meta-analysis. *Archives of general psychiatry*, 55(9), 809-815. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.55.9.809>
85. Georgakis, M. K., Kalogirou, E. I., Diamantaras, A. A., Daskalopoulou, S. S., Munro, C. A., Lyketsos, C. G., ... & Petridou, E. T. (2016). Age at menopause and duration of reproductive period in association with dementia and cognitive function: a systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 73, 224-243. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.08.003>
86. Gregory, C. W., Atwood, C. S., Smith, M. A., & Bowen, R. L. (2006). Antigonadotropins: a novel strategy to halt Alzheimer's disease progression. *Current pharmaceutical design*, 12(6), 685-690. <https://doi.org/10.2174/138161206775474288>
87. Al-Hader, A. A., Tao, Y. X., Lei, Z. M., & Rao, C. V. (1997). Fetal rat brains contain luteinizing hormone/human chorionic gonadotropin receptors. *Early pregnancy: biology and*

medicine: the official journal of the Society for the Investigation of Early Pregnancy, 3(4), 323-329. PMID: 10086084

88. Al-Hader, A. A., Lei, Z. M., & Rao, C. V. (1997). Neurons from fetal rat brains contain functional luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptors. *Biology of reproduction*, 56(5), 1071-1076. <https://doi.org/10.1095/biolreprod56.5.1071>

89. Hyde, Z., Flicker, L., Almeida, O. P., McCaul, K. A., Jamrozik, K., Hankey, G. J., ... & Yeap, B. B. (2010). Higher luteinizing hormone is associated with poor memory recall: the health in men study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 19(3), 943-951. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-1342>

90. Verdile, G., Yeap, B. B., Clarnette, R. M., Dhaliwal, S., Burkhardt, M. S., Chubb, S. A., ... & Bruce, D. G. (2008). Luteinizing hormone levels are positively correlated with plasma amyloid- β protein levels in elderly men. *Journal of Alzheimer's Disease*, 14(2), 201-208. <https://doi.org/10.3233/JAD-2008-14208>

91. Mielke, M. M., Vemuri, P., & Rocca, W. A. (2014). Clinical epidemiology of Alzheimer's disease: assessing sex and gender differences. *Clinical epidemiology*, 6, 37-48. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S37929>

92. Laws, K. R., Irvine, K., & Gale, T. M. (2016). Sex differences in cognitive impairment in Alzheimer's disease. *World journal of psychiatry*, 6(1), 54-65. <https://doi.org/10.5498/wjp.v6.i1.54>

93. Irvine, K., Laws, K. R., Gale, T. M., & Kondel, T. K. (2012). Greater cognitive deterioration in women than men with Alzheimer's disease: a meta analysis. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 34(9), 989-998. <https://doi.org/10.1080/13803395.2012.712676>

94. Zhao, L., Mao, Z., Woody, S. K., & Brinton, R. D. (2016). Sex differences in metabolic aging of the brain: insights into female susceptibility to Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, 42, 69-79. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.02.011>

95. Richetin, K., Petsophonsakul, P., Roybon, L., Guiard, B. P., & Rampon, C. (2017). Differential alteration of hippocampal function and plasticity in females and males of the APPxPS1 mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, 57, 220-231. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.05.025>

96. Jiao, S. S., Bu, X. L., Liu, Y. H., Zhu, C., Wang, Q. H., Shen, L. L., ... & Wang, Y. J. (2016). Sex dimorphism profile of Alzheimer's disease-type pathologies in an APP/PS1 mouse model. *Neurotoxicity research*, 29(2), 256-266. <https://doi.org/10.1007/s12640-015-9589-x>

97. Pike, C. J. (2017). Sex and the development of Alzheimer's disease. *Journal of neuroscience research*, 95(1-2), 671-680. <https://doi.org/10.1002/jnr.23827>

98. Altmann, A., Tian, L., Henderson, V. W., & Greicius, M. D. (2014). Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative Investigators. Sex modifies the APOE-related risk of developing Alzheimer disease. *Annals of neurology*, 75(4), 563-573. <https://doi.org/10.1002/ana.24135>

99. Hohman, T. J., Dumitrescu, L., Barnes, L. L., Thambisetty, M., Beecham, G., Kunkle, B., ... & De Jager, P. L. (2018). Sex-specific association of apolipoprotein E with cerebrospinal fluid levels of tau. *JAMA neurology*, 75(8), 989-998. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.0821>

100. Neu, S. C., Pa, J., Kukull, W., Beekly, D., Kuzma, A., Gangadharan, P., ... & Orlandi, D. (2017). Apolipoprotein E genotype and sex risk factors for Alzheimer disease: a meta-analysis. *JAMA neurology*, 74(10), 1178-1189. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.2188>

101. Fukumoto, N., Fujii, T., Combarros, O., Kamboh, M. I., Tsai, S. J., Matsushita, S., ... & Hyman, B. T. (2010). Sexually dimorphic effect of the Val66Met polymorphism of BDNF on susceptibility to Alzheimer's disease: New data and meta-analysis. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 153(1), 235-242. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30986>

102. Kane, R. L., Butler, M., Fink, H. A., Brasure, M., Davila, H., Desai, P., ... & Calvert, C. (2017). Interventions to prevent age-related cognitive decline, mild cognitive impairment, and clinical *Alzheimer's-type dementia*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK442425/>
103. Rapp, S. R., Espeland, M. A., Hogan, P., Jones, B. N., & Dugan, E. (2003). Baseline experience with modified mini mental state exam: the Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS). *Aging & mental health*, 7(3), 217-223. <https://doi.org/10.1080/1360786031000101201>
104. Harman, S. M. (2006). Estrogen replacement in menopausal women: recent and current prospective studies, the WHI and the KEEPS. *Gender medicine*, 3(4), 254-269. [https://doi.org/10.1016/S1550-8579\(06\)80214-7](https://doi.org/10.1016/S1550-8579(06)80214-7)
105. Hogervorst, E. (2013). Effects of gonadal hormones on cognitive behaviour in elderly men and women. *Journal of neuroendocrinology*, 25(11), 1182-1195. <https://doi.org/10.1111/jne.12080>
106. Sherwin, B. B. (2005). Estrogen and memory in women: how can we reconcile the findings? *Hormones and behavior*, 47(3), 371-375. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2004.12.002>
107. Maki P. M. (2013). Critical window hypothesis of hormone therapy and cognition: a scientific update on clinical studies. *Menopause (New York, N.Y.)*, 20(6), 695-709. <https://doi.org/10.1097/GME.0b013e3182960cf8>
108. 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. (2015). Effects of Hormone Therapy on Cognition and Mood in Recently Postmenopausal Women: Findings from the Randomized, Controlled KEEPS-Cognitive and Affective Study. *PLoS medicine*, 12(6), e1001833. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001833>
109. Hodis, H. N., Mack, W. J., Shoupe, D., Azen, S. P., Stanczyk, F. Z., Hwang-Levine, J., Budoff, M. J., & Henderson, V. W. (2015). Methods and baseline cardiovascular data from the Early versus Late Intervention Trial with Estradiol testing the menopausal hormone timing hypothesis. *Menopause (New York, N.Y.)*, 22(4), 391-401. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000343>
110. Henderson, V. W., John, J. A. S., Hodis, H. N., McCleary, C. A., Stanczyk, F. Z., Shoupe, D., ... & Mack, W. J. (2016). Cognitive effects of estradiol after menopause: a randomized trial of the timing hypothesis. *Neurology*, 87(7), 699-708. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002980>
111. Berent-Spillson, A., Briceno, E., Pinsky, A., Simmen, A., Persad, C. C., Zubieta, J. K., & Smith, Y. R. (2015). Distinct cognitive effects of estrogen and progesterone in menopausal women. *Psychoneuroendocrinology*, 59, 25-36. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.04.020>
112. Maki, P. M. (2012). Minireview: effects of different HT formulations on cognition. *Endocrinology*, 153(8), 3564-3570. <https://doi.org/10.1210/en.2012-1175>
113. Resnick, S. M., Matsumoto, A. M., Stephens-Shields, A. J., Ellenberg, S. S., Gill, T. M., Shumaker, S. A., ... & Cella, D. (2017). Testosterone treatment and cognitive function in older men with low testosterone and age-associated memory impairment. *Jama*, 317(7), 717-727. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.21044>
114. Beral, V., & Million Women Study Collaborators. (2007). Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *The Lancet*, 369(9574), 1703-1710. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60534-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60534-0)
115. Shang, Y., & Brown, M. (2002). Molecular determinants for the tissue specificity of SERMs. *Science*, 295(5564), 2465-2468. <https://doi.org/10.1126/science.1068537>

116. Yang, Z. D., Yu, J., & Zhang, Q. (2013). Effects of raloxifene on cognition, mental health, sleep and sexual function in menopausal women: a systematic review of randomized controlled trials. *Maturitas*, 75(4), 341-348. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.05.010>

117. Snyder, H. M., Asthana, S., Bain, L., Brinton, R., Craft, S., Dubal, D. B., ... & Rapp, P. R. (2016). Sex biology contributions to vulnerability to Alzheimer's disease: A think tank convened by the Women's Alzheimer's Research Initiative. *Alzheimer's & Dementia*, 12(11), 1186-1196. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.08.004>

*Работа поступила
в редакцию 16.02.2020 г.*

*Принята к публикации
20.02.2020 г.*

Ссылка для цитирования:

Булгакова С. В., Романчук Н. П. Половые гормоны и когнитивные функции: современные данные // Бюллетень науки и практики. 2020. Т. 6. №3. С. 69-95. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/52/09>

Cite as (APA):

Bulgakova, S., & Romanchuk, N. (2020). Sex Hormones and Cognitive Functions: Current Data. *Bulletin of Science and Practice*, 6(3), 69-95. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/52/09> (in Russian).