

О роли нейроэндокринных нарушений в патогенезе когнитивной дисфункции при депрессивных состояниях (обзор литературы с комментариями)

Р.А.Беккер¹, Ю.В.Быков²

¹Университет им. Давида Бен-Гуриона в Негеве. 8410501, Израиль, Беер-Шева;

²ГБОУ ВПО Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России. 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310

Депрессивные состояния часто сопровождаются теми или иными нейроэндокринными нарушениями или бывают коморбидны с эндокринными заболеваниями. В то же время депрессии часто сопровождаются развитием когнитивных нарушений, причем показано, что именно выраженность когнитивных нарушений в наибольшей степени определяет функциональные исходы и возможность социализации больных с депрессиями. В данной статье рассматриваются вопросы о влиянии нейроэндокринных нарушений на параметры когнитивного функционирования депрессивных больных и имеющаяся доказательная база для применения методов гормональной коррекции когнитивных нарушений при депрессивных состояниях, даются общего характера практические рекомендации по применению некоторых из них.

Ключевые слова: депрессивные состояния, когнитивные нарушения, нейроэндокринные нарушения, ось гипоталамус–гипофиз–надпочечники, кортизол, половые гормоны, тиреоидные гормоны, инсулинорезистентность мозга, метаболический синдром

✉yubykov@gmail.com

Для цитирования: Беккер Р.А., Быков Ю.В. О роли нейроэндокринных нарушений в патогенезе когнитивной дисфункции при депрессивных состояниях (обзор литературы с комментариями). Consilium Medicum. 2016; 18 (4): 57–61.

On the role of neuroendocrine abnormalities in the pathogenesis of cognitive dysfunction in major depressive disorder (a literature review with authors' comments)

R.A.Bekker¹, Yu.V.Bykov²

¹David Ben Gurion University in Negev. 8410501, Israel, Be'er Sheva;

²Stavropol State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 355017, Russian Federation, Stavropol, ul. Mira, d. 310

Major depression correlates to several known neuroendocrine abnormalities (e.g. HPA axis dysregulation) and is often comorbid with endocrine disorders (e.g. diabetes). On the other hand, major depression is one of the leading causes of cognitive decline, and it is well-known fact that functional and social recovery correlates better to cognitive functioning than to general improvement in depressive symptoms. This article thoroughly reviews different correlations between endocrine functions and cognition, and the existing evidence base for hormonal/endocrine correction of cognitive dysfunctions commonly seen in depressions.

Key words: major depression, cognitive dysfunction, neuroendocrine dysfunction, HPA axis, cortisol, sex hormones, thyroid hormones, central insulin resistance, metabolic syndrome.

✉yubykov@gmail.com

For citation: Bekker R.A., Bykov Yu.V. On the role of neuroendocrine abnormalities in the pathogenesis of cognitive dysfunction in major depressive disorder (a literature review with authors' comments). Consilium Medicum. 2016; 18 (4): 57–61.

Введение

Ранее в публикации, посвященной рассмотрению проблемы когнитивных нарушений (КН) при депрессивных состояниях, нами были показаны исключительная важность ликвидации этих нарушений для достижения хорошего качества ремиссии у депрессивных больных, улучшения их качества жизни, восстановления их социального и профессионального функционирования, а также то, что эти параметры в большей мере коррелируют именно с сохранностью когнитивных функций, чем с общим уровнем остаточной депрессивной симптоматики (Р.А.Беккер, Ю.В.Быков, 2015).

Также в этой статье был затронут вопрос о том, что неустранимые КН при депрессиях часто бывают последствиями недостаточно активного лечения (например, лечения селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, тогда как тяжесть депрессии и наличие выраженных КН диктуют целесообразность применения антидепрессантов с более широким спектром нейрохимического действия, а также раннего применения потенцирования атипичными антипсихотиками, ламотриджином, литием и др.) или неправильного с точки зрения сохранности когнитивной функции лечения, например длительного применения бензодиазепинов, высоких доз трициклических антидепрессантов, типичных антипсихотиков и холинолитических корректоров (Р.А.Беккер, Ю.В.Быков, 2015). Отсюда вытекают достаточно очевидные практические следствия.

Однако за пределами рассмотрения нашей первой статьи остался вопрос о том, что же еще помимо, собственно, правильного выбора антидепрессантов и другой психофармакотерапии в соответствии с формой депрессии и при учете не только ее общей тяжести, но и выраженности именно КН в ее картине, а также влияния конкретных препаратов на когнитивную функцию, может сделать практический врач для того, чтобы улучшить когнитивное функционирование депрессивного больного?

Оказывается, что наши возможности воздействия на КН при депрессиях далеко не исчерпываются возможностями подбора адекватной психофармакотерапии и что в патогенезе КН при депрессиях играют большую роль определенные нейроэндокринные нарушения, а их коррекция при помощи тех или иных гормональных вмешательств способна улучшить когнитивное функционирование больных. Этому и будет посвящена наша текущая статья. Ниже мы подробно рассмотрим нейроэндокринные нарушения, возникающие при депрессиях в разных звеньях эндокринной системы, их негативное влияние на когнитивную функцию и имеющуюся доказательную базу для применения методов гормональной коррекции этих нарушений с целью нормализации когнитивной функции больных с депрессиями.

КН и метаболический синдром

Уже достаточно давно показано, что метаболический синдром (МС), в частности нарушение чувствительности

тканей к инсулину, сахарный диабет типа 2 (СД 2) и ожирение как его важные компоненты, способствует развитию КН. Так, например, китайские исследователи показали, что частота и выраженность возрастного ухудшения когнитивных функций у больных старше 50 лет тесно коррелируют с частотой и выраженностью МС в этой когорте (В.Chen и соавт., 2016). В другом итальянском исследовании показано, что наличие МС и его выраженность позволяют предсказать развитие со временем КН у пожилых больных, особенно с имеющейся артериальной гипертензией (G.Viscogliosi и соавт., 2016). Также было показано, что похудение способствует не только нормализации метаболических параметров, таких как уровень глюкозы, инсулина, триглицеридов и фракций холестерина, но и улучшению когнитивного функционирования (N.Horie и соавт., 2016).

С другой же стороны, тесная связь депрессивных нарушений с развитием МС также не вызывает сомнений (J.Moon, 2016), и эта связь настолько тесна, что некоторыми специалистами даже предлагается гипотеза депрессии как своеобразного «мозгового СД 2» или «мозгового МС». Указывается и на то, что многие гены являются общими и для биполярного аффективного расстройства или депрессивных состояний, и для СД 2, ожирения, МС (Г.Э.Мазо, Н.Г.Незнанов, 2013). Инсулинорезистентность центральной нервной системы способна вызывать или усугублять КН, в том числе в контексте депрессивных состояний (V.Ott и соавт., 2012).

Показано, что интраназальное введение инсулина способно улучшить память и когнитивное функционирование у депрессивных больных, а также у больных с возрастными КН и/или болезнью Альцгеймера, причем интраназальное введение инсулина не сопровождается системными гипогликемическими побочными эффектами. Более того, положительное влияние интраназального введения инсулина на когнитивное функционирование выявляется даже у здоровых добровольцев (E.Shemesh и соавт., 2012). Интересно также отметить, что у больных с СД 2, получающих инсулин, а не пероральные сахароснижающие препараты, и у больных с СД 1, получающих слегка завышенные дозы инсулина, благодаря которым у них иногда возникают легкие гипогликемические состояния, отмечаются лучшие показатели когнитивного функционирования и реже развивается болезнь Альцгеймера (G.M.Rdzak, O.Abdelghany, 2014). Этими авторами даже предложено применение инсулина у больных СД с высоким риском развития КН или генетической предрасположенностью к болезни Альцгеймера, именно для профилактики ее развития. Также в этой связи можно вспомнить, что еще старыми психиатрами неоднократно отмечалось положительное влияние малых, гипогликемических доз инсулина, применявшихся для стимуляции аппетита и преодоления депрессивной анорексии, на когнитивное функционирование больных (Ю.В.Быков и соавт., 2013; а).

Имеются предварительные данные о положительном влиянии метформина, препарата, обладающего инсулин-сенситизирующими свойствами (повышающего чувствительность ткани мозга, как и других тканей, к инсулину) на когнитивное функционирование как у больных СД или МС, так и у больных с аффективными расстройствами без явных признаков СД или МС (M.A.Ying и соавт., 2014). Более того, показано, что метформин может оказывать самостоятельное антидепрессивное действие у больных с СД 2 и коморбидной депрессией, а также способен потенцировать антидепрессанты, причем это действие реализуется за счет улучшения когнитивного функционирования и уменьшения депрессии под влиянием метформина коррелирует с улучшением когнитивной функции и нормализацией параметров углеводного обмена. Вместе с тем при применении метформина нужно учитывать риск развития дефицита ви-

тамина В₁₂ и его возможное негативное влияние на когнитивную функцию и профилактически назначать пероральный прием витамина В₁₂ (M.Guo и соавт., 2014).

Новый класс пероральных противодиабетических препаратов, ингибиторов дипептидилпептидазы типа 4, так называемых глиптинов (ситаглиптин, вилдаглиптин и др.), также проявляет наряду с вызываемым ими повышением чувствительности тканей к инсулину вследствие уменьшения содержания глюкагона положительное влияние на когнитивные функции у больных СД, не зависящее от влияния непосредственно на параметры углеводного обмена (I.Tasci и соавт., 2013). Показано, что ингибиторы дипептидилпептидазы типа 4 оказывают протективное воздействие в отношении развития КН у больных СД, в силу чего предложено попытаться их использовать за пределами терапии собственно СД, например при синдроме поликистозных яичников, депрессивных состояниях, которые тоже сопровождаются инсулинорезистентностью тканей и КН (M.Rizzo и соавт., 2014).

Положительное воздействие на когнитивные функции отмечено и у другого класса инсулинсенситизирующих препаратов, так называемых глитазонов, являющихся активаторами рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом, – PPAR-γ (пиоглитазон, росиглитазон и др.). Это прокогнитивное действие глитазонов проявляется не только при СД, но и в разных клинических ситуациях, например у больных с резистентными формами шизофрении, получающих клозапин (Z.Yi и соавт., 2012), у больных шизофренией, получающих другие антипсихотики (R.Smith и соавт., 2013), у больных с аффективными расстройствами, которые и являются предметом внимания в нашей статье (R.McIntyre и соавт., 2007), у больных с возрастными КН и болезнью Альцгеймера (M.Pérez, R.Quintanilla, 2015), у больных с травматическим или ишемическим повреждением мозга (L.Nan и соавт., 2015).

Интраназальное введение меланокортина, иначе говоря, α-меланоцитстимулирующего гормона (α-МСГ), наряду со снижением аппетита и потребления пищи, похудением и улучшением параметров МС также вызывает улучшение когнитивного функционирования (M.Hallschmid и соавт., 2008). Вероятно, тропностью к α-МСГ-рецепторам объясняется декларируемое ноотропное действие препарата Семакс.

КН и дисфункция оси гипоталамус–гипофиз–надпочечники

Давно известно, что кортизол оказывает негативное влияние на когнитивное функционирование и что наблюдаемые при депрессивных состояниях гиперкортизолемиа и гиперактивность оси гипоталамус–гипофиз–надпочечники является одной из важных причин КН при депрессии (R.Howland, 2013).

В свете этого неудивительно, что предпринимаются попытки улучшить когнитивное функционирование депрессивных больных при помощи антиглюкокортикоидной терапии. Так, в частности, показано, что антагонист глюкокортикоидных рецепторов мифепристон обладает прокогнитивными свойствами и улучшает когнитивное функционирование больных с депрессией, алкоголизмом (K.Donoghue и соавт., 2016). Мифепристон улучшает когнитивную функцию и у ветеранов войн с посттравматическим стрессовым расстройством и депрессиями (J.Golier и соавт., 2016). Лечение мифепристоном также оказывает тормозящее воздействие на нарастание возрастных КН и на прогрессирование болезни Альцгеймера (E.Lenze и соавт., 2014), причем этот эффект особенно выражен у пожилых больных, одновременно страдающих тревожными расстройствами или депрессиями. Мифепристон улучшает когнитивное функционирование и у больных шизофренией, биполярным расстройством (R.Howland, 2013).

Положительное действие на когнитивное функционирование зафиксировано не только у мифепристона, но и у других антиглюкокортикоидных агентов. Так, в частности, давно известно прокогнитивное действие прогестерона, являющегося не только предшественником кортизола в биосинтезе, но и важным эндогенным антиглюкокортикоидом и антиминералокортикоидом (M.Quinkler, S.Diedrich, 2002). Прокогнитивными свойствами обладает и дегидроэпиандростерон, другой важный эндогенный антиглюкокортикоид. Назначение экзогенного дегидроэпиандростерона не только улучшает депрессивное состояние, но и уменьшает выраженность КН при депрессиях, и способно тормозить нарастание возрастных КН и прогрессирование болезни Альцгеймера (P.Lehert и соавт., 2015). Показано, что степень тяжести депрессии и выраженности КН при ней сильнее коррелирует не с общим уровнем гиперкортизолемии и гиперкортизолурии, а с изменениями в соотношениях кортизол/прогестерон и кортизол/дегидроэпиандростерон (Г.Э.Мазо, Н.Г.Незнанов, 2012).

Прокогнитивное действие оказывает и блокатор биосинтеза кортизола в надпочечниках – метирапон. Так, в частности, блокада биосинтеза кортизола при помощи метирапона устраняет вызываемые стрессом нарушения памяти (P.Atsak и соавт., 2016), способствует более быстрому восстановлению когнитивных функций в экспериментальной модели ишемического инсульта или гипоксии мозга (I.Vaitharu и соавт., 2012), устраняет КН, вызванные морфином или морфинной абстиненцией (A.Mesirouг и соавт., 2008).

Вместе с тем действие глюкокортикоидов на когнитивные функции нелинейно и описывается колоколообразной кривой. Показано, что у пожилых больных с погранично низким, но находящимся в пределах нормы, уровнем кортизола в крови (субклиническим гипокортицизмом) назначение заместительной терапии гидрокортизоном приводит к улучшению когнитивных функций и что чрезмерно сильная блокада метирапоном биосинтеза кортизола также вредна для когнитивного функционирования, а подбор оптимального баланса (метирапон + небольшая замещающая доза гидрокортизона) приводит к оптимизации когнитивного функционирования. Более адекватный подбор замещающей дозировки гидрокортизона при болезни Аддисона также весьма важен для сохранности когнитивной функции при ней (S.Lurien и соавт., 2002). Поскольку атипичная депрессия сопровождается не повышением, а

снижением активности оси гипоталамус–гипофиз–надпочечники (Г.Э.Мазо, Н.Г.Незнанов, 2012), а заместительная терапия малыми дозами глюкокортикоидов в подобных случаях способствует уменьшению депрессии и преодолению резистентности (Ю.В.Быков и соавт., 2013; а), то, вероятно, то же самое применимо и к когнитивному функционированию при атипичных и других гипокортизолемиических депрессиях.

КН и дисфункция тиреоидной оси

Достаточно давно известно, что тиреоидные гормоны играют ключевую роль в созревании и дифференцировке клеток нервной системы и что дефицит тиреоидных гормонов в эмбриональном периоде или в раннем детском возрасте приводит к тяжелой-

шему, и часто необратимому, отставанию в умственном развитии, сопровождающемуся характерной клинической картиной врожденного кретинизма. Однако гипотиреоз не проходит бесследно для когнитивных функций и у взрослых людей: даже субклинический дефицит гормонов щитовидной железы (например, ситуации, когда тиреотропный гормон – ТТГ выше 2,0–2,5, но ниже верхней границы нормы – 3,5–4,0, и/или уровни гормонов щитовидной железы в нижней трети нормального диапазона) сопровождается снижением интеллектуальной продуктивности и у здоровых лиц, и у депрессивных больных (J.Moon, 2016).

В то же время влияние гормонов щитовидной железы на когнитивную функцию нелинейно и имеет характер колоколообразной кривой: гипер-

функция щитовидной железы, так же как и гипофункция, оказывает негативное влияние на когнитивные функции, причем в случае гиперфункции особенно страдают концентрация внимания и способность к сосредоточенному выполнению заданий, а в случае гипофункции – память, скорость реакции и другие параметры. Показано, что даже субклиническая гиперфункция щитовидной железы (ТТГ < 0,4 или уровни гормонов щитовидной железы в верхней трети нормального диапазона) у пожилых людей может предрасполагать к более раннему развитию болезни Альцгеймера (вероятно, вследствие усиления оксидативного стресса в нейронах: частота развития болезни Альцгеймера или возрастных КН у больных с ТТГ < 0,4 в 3 раза выше, чем у больных с нормальным ТТГ) и может у них ухудшать когнитивную функцию, но этот эффект не выявляется у молодых больных с субклиническим гипертиреозом. Лечение мерказолилом у этой категории больных (пожилых с субклиническим гипертиреозом) приводит к улучшению когнитивных функций, чего не наблюдается у молодых, у которых улучшение когнитивных функций при лечении антигипертиреозными средствами регистрируется только при явном гипертиреозе (J.Moon, 2016).

Связь дефицита или, напротив, избытка гормонов щитовидной железы с депрессивными состояниями также известна давно. Известно и то, что назначение гормонов щитовидной железы способно оказывать потенцирующее влияние на эффективность терапии антидепрессантами и помогает при резистентных депрессиях, а в нерезистентных случаях способно ускорить наступление антидепрессивного эффекта и усилить его, улучшить качество ремиссии (Ю.В.Быков и соавт., 2013; а). Менее известен тот факт, что назначение гормонов щитовидной железы помимо общего потенцирующего воздействия на эффективность антидепрессантов также оказывает специфическое прокогнитивное действие, улучшает параметры когнитивного функционирования депрессивных больных (J.Moon, 2016). Этот специфический прокогнитивный эффект гормонов щитовидной железы связывают с повышением под их влиянием норадренергической и дофаминергической нейротрансмиссии. Интересно отметить, что введение даже слегка завышенных доз экзогенных тиреоидных гормонов не сопровождается ухудшением когнитивных функций, по крайней мере у молодых людей, в отличие от картины, наблюдаемой при неадекватном гипертиреозе. Важно также помнить, что гормоны щитовидной железы способствуют похудению, снижению уровня пролактина, уменьшению клиники МС, снижению гиперлипидемии и нормализации соотношения фракций холестерина, что также может положительно влиять на когнитивное функционирование в соответствующих случаях (J.Moon, 2016).

Показано также, что назначение тиреоидных гормонов способно уменьшить неблагоприятное воздействие электродорожной терапии на когнитивные функции (C.Kellner и соавт., 2015).

КН и дисфункция половой системы

Лечение мужчин с депрессией и гипогонадизмом производными тестостерона приводит к улучшению когнитивных функций наряду с общим уменьшением тяжести депрессии (G.Hackett, 2016). К аналогичному улучшению когнитивных функций приводит лечение женщин в климактерическом периоде и периоде постменопаузы или страдающих эстрогенной недостаточностью, посткастрационным синдромом – эстрогенной заместительной терапией (A.Veient-Spillsen и соавт., 2015; Y.Nara и соавт., 2015). Кроме того, половые гормоны, будь то тестостерон, эстрогены или прогестерон, профилактируют или тормозят развитие болезни Альцгеймера и снижают уровень окислительного стресса в нейронах (A.Grimm и соавт., 2016). Интересно, что часть положительного влияния тестостерона на когни-

тивные функции опосредуется его ароматизацией в эстрадиол в клетках мозга и что блокада 17 β -ароматазы или эстрогеновых рецепторов снижает прокогнитивную активность тестостерона (G.Hackett, 2016).

Важно также отметить, что прогестерон, гормон желтого тела и плаценты, обладает нейропротективными и прокогнитивными свойствами еще и потому, что он является эндогенным антиглюкокортикоидом и антиминералокортикоидом (M.Quinkler, S.Diederich, 2002). Введение прогестерона усиливает нейрогенез в гиппокампе (R.Mahmoud и соавт., 2016). А при ановуляторном цикле, слабости желтого тела пероральный микронизированный прогестерон (Утрожестан), назначаемый во II фазе цикла, в отличие от синтетических прогестинов или пероральных контрацептивов, не только нормализует менструальный цикл, но и способствует нормализации когнитивных функций. Кроме того, прогестерон в центральной нервной системе метаболизируется в важный нейростероид – аллопрегнано-лон, являющийся модулятором рецепторов γ -аминомасляной кислоты, а дефицит аллопрегнанолон коррелирует с депрессиями, нарушением сна, тревожными состояниями и КН (S.Crowley и соавт., 2016).

Заключение

Суммируя все изложенное, можно сделать вывод, что своевременное и адекватное гормональное вмешательство, соответствующее выявленным у конкретного депрессивного больного нейроэндокринным нарушениям, способно эффективно устранить или уменьшить КН при депрессиях. А они, как мы уже показали в предыдущей нашей статье о когнитивном функционировании депрессивных больных, во многом определяют функциональные исходы, социализацию и работоспособность больных с депрессиями.

Некоторые из предложенных подходов имеют большую доказательную базу (например, применение тиреоидных гормонов или метформина, интраназального инсулина для улучшения когнитивных функций), и являются достаточно простыми, дешевыми и безопасными методами устранения КН при депрессиях. Другие же методы, оставшиеся за рамками рассмотрения в данном сокращенном варианте статьи, либо слишком дороги для повседневного практического применения, либо являются пока экспериментальными методами со сравнительно малой доказательной базой. Поэтому к применению описанных методов нужен дифференцированный подход с учетом качества имеющейся доказательной базы, вероятности побочных эффектов и фармакоэкономических соображений.

Важно отметить, что, хотя над этой проблемой должны совместно работать психиатр и эндокринолог, подходы их к решению этой проблемы нередко различаются. Так, многие эндокринологи исходят из предствления о том, что, если ТТГ находится в пределах официально утвержденных нормативов (верхняя граница до 3,5–4,0), то больной не нуждается в коррекции гормонального статуса, даже несмотря на наличие симптомов субклинического гипотиреоза и депрессию, или, например, не считают необходимым применение метформина при преддиабетических состояниях и МС, а только лишь при явном СД 2. Подход же психиатра к этим нейроэндокринным нарушениям при психических заболеваниях может и должен быть существенно более активным. А поскольку конечной целью является улучшение качества жизни больного, то во многих случаях точка зрения психиатра является более предпочтительной (с учетом, разумеется, возможных побочных эффектов коррекции гормонального фона).

Литература/References

1. Беккер Р.А., Быков Ю.В. Когнитивные нарушения при депрессиях: клиническое значение и современные возможности терапии. Психиатрия и психофармакотерапия. 2015; 17 (4): 40–5. / Bekker R.A., Bykov Yu.V. Kognitivnyye narusheniya pri depressiakh: klinicheskoe znachenie i sovremennyye vozmozhnosti terapii. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2015; 17 (4): 40–5. [in Russian]
2. Быков Ю.В., Беккер Р.А., Григорьев М.Э. Перспективы применения мелатонина при депрессивных расстройствах (обзор литературы). *Consilium Medicum*. 2013; 15 (9): 90–5. / Bykov Yu.V., Bekker R.A., Grigor'ev M.E. Perspektivy primeneniia melatonina pri depressivnykh rasstroistvakh (obzor literatury). *Consilium Medicum*. 2013; 15 (9): 90–5. [in Russian]
3. Быков Ю.В., Беккер Р.А., Резников М.К. Депрессии и резистентность. М.: ИНФРА-М, 2013. / Bykov Yu.V., Bekker R.A., Reznikov M.K. *Depressii i rezistentnost'*. M.: INFRA-M, 2013. [in Russian]
4. Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г. Терапевтически резистентные депрессии. СПб.: Береста, 2012. / Mazo G.E., Neznanov N.G. *Terapevticheski rezistentnyye depressii*. Spb.: Beresta, 2012. [in Russian]
5. Atsak P, Guenzel FM, Kantar-Gok D et al. Glucocorticoids mediate stress-induced impairment of retrieval of stimulus-response memory. *Psychoneuroendocrinology* 2016; 67: 207–15.
6. Baitharu I, Deep SN, Jain V et al. Corticosterone synthesis inhibitor metyrapone ameliorates chronic hypobaric hypoxia induced memory impairment in rat. *Behav Brain Res* 2012; 228 (1): 53–65.
7. Berent-Spillson A, Briceno E, Pinsky A et al. Distinct cognitive effects of estrogen and progesterone in menopausal women. *Psychoneuroendocrinology* 2015; 59: 25–36.
8. Bortolato B, Miskowiak KW, Кьхлер CA et al. Cognitive remission: a novel objective for the treatment of major depression? *BMC Med* 2016; 14: 9.
9. Castanho TC, Moreira PS, Portugal-Nunes C et al. The role of sex and sex-related hormones in cognition, mood and well-being in older men and women. *Biol Psychol* 2014; 103: 158–66.
10. Chen B, Jin X, Guo R et al. Metabolic Syndrome and Cognitive Performance Among Chinese ≥ 50 Years: A Cross-Sectional Study with 3988 Participants. *Metab Syndr Relat Disord* 2016; 14 (4): 222–7.
11. Crowley SK, O'Buckley TK, Schiller CE et al. Blunted neuroactive steroid and HPA axis responses to stress are associated with reduced sleep quality and negative affect in pregnancy: a pilot study. *Psychopharmacology (Berl)* 2016; 233 (7): 1299–310.
12. Donoghue K, Rose A, Coulton S et al. Double-blind, 12 month follow-up, placebo-controlled trial of mifepristone on cognition in alcoholics: the MIFCOG trial protocol. *BMC Psychiatry* 2016; 16: 40.
13. Golier JA, Caramanica K, Michaelides AC et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial of mifepristone in Gulf War veterans with chronic multi-symptom illness. *Psychoneuroendocrinology* 2016; 64: 22–30.
14. Grimm A, Mensah-Nyagan AG, Eckert A. Alzheimer, mitochondria and gender. *Neurosci Biobehav Rev* 2016. pii: S0149–7634(15)30066–X.
15. Guo M, Mi J, Jiang QM et al. Metformin may produce antidepressant effects through improvement of cognitive function among depressed patients with diabetes mellitus. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2014; 41 (9): 650–6.
16. Hackett G. An update on the role of testosterone replacement therapy in the management of hypogonadism. *Ther Adv Urol* 2016; 8 (2): 147–60.
17. Hallschmid M, Benedict C, Schultes B et al. Towards the therapeutic use of intranasal neuropeptide administration in metabolic and cognitive disorders. *Regul Pept* 2008; 149 (1–3): 79–83.
18. Han L, Cai W, Mao L et al. Rosiglitazone Promotes White Matter Integrity and Long-Term Functional Recovery After Focal Cerebral Ischemia. *Stroke* 2015; 46 (9): 2628–36.
19. Hara Y, Waters EM, McEwen BS et al. Estrogen Effects on Cognitive and Synaptic Health Over the Lifecourse. *Physiol Rev* 2015; 95 (3): 785–807.
20. Horie NC, Serrao VT, Simon SS et al. Cognitive Effects of Intentional Weight Loss in Elderly Obese Individuals With Mild Cognitive Impairment. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101 (3): 1104–12.
21. Howland RH. Mifepristone as a therapeutic agent in psychiatry. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv* 2013; 51 (6): 11–4.
22. Leheret P, Villaseca P, Hogervorst E et al. Individually modifiable risk factors to ameliorate cognitive aging: a systematic review and meta-analysis. *Climacteric* 2015; 18 (5): 678–89.
23. Lenze EJ, Hershey T, Newcomer JW et al. Antiglucocorticoid therapy for older adults with anxiety and co-occurring cognitive dysfunction: results from a pilot study with mifepristone. *Int J Geriatr Psychiatry* 2014; 29 (9): 962–9.
24. Lupien SJ, Wilkinson CW, BriPire S et al. Acute modulation of aged human memory by pharmacological manipulation of glucocorticoids. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 (8): 3798–807.
25. Mahmoud R, Wainwright SR, Galea LA. Sex hormones and adult hippocampal neurogenesis: Regulation, implications, and potential mechanisms. *Front Neuroendocrinol* 2016. pii: S0091–3022(16)30010–3.
26. McIntyre RS, Soczynska JK, Woldeyohannes HO et al. Thiazolidinediones: novel treatments for cognitive deficits in mood disorders? *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8 (11): 1615–28.
27. Mesripour A, Hajhashemi V, Rabbani M. Metyrapone and mifepristone reverse recognition memory loss induced by spontaneous morphine withdrawal in mice. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008; 102 (4): 377–81.
28. Moon JH. Endocrine Risk Factors for Cognitive Impairment. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2016.
29. Ott V, Benedict C, Schultes B et al. Intranasal administration of insulin to the brain impacts cognitive function and peripheral metabolism. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14 (3): 214–21.
30. POREZ MJ, Quintanilla RA. Therapeutic Actions of the Thiazolidinediones in Alzheimer's Disease. *PPAR Res* 2015; 2015: 957248.
31. Quinkler M, Diederich S. Difference of in vivo and in vitro antiminerocorticoid potency of progesterone. *Endocr Res* 2002; 28 (4): 465–70.
32. Rdzak GM, Abdelghany O. Does insulin therapy for type 1 diabetes mellitus protect against Alzheimer's disease? *Pharmacotherapy* 2014; 34 (12): 1317–23.
33. Rizzo MR, Barbieri M, Boccardi V et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors have protective effect on cognitive impairment in aged diabetic patients with mild cognitive impairment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014; 69 (9): 1122–31.
34. Shemesh E, Rudich A, Harman-Boehm I et al. Effect of intranasal insulin on cognitive function: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97 (2): 366–76.
35. Smith RC, Jin H, Li C et al. Effects of pioglitazone on metabolic abnormalities, psychopathology, and cognitive function in schizophrenic patients treated with antipsychotic medication: a randomized double-blind study. *Schizophr Res* 2013; 143 (1): 18–24.
36. Tasci I, Naharci MI, Bozoglu E et al. Cognitive and functional influences of vildagliptin, a DPP-4 inhibitor, added to ongoing metformin therapy in elderly with type 2 diabetes. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2013; 13 (3): 256–63.
37. Viscogliosi G, Chiriac IM, Andreozzi P et al. The Metabolic Syndrome Predicts Longitudinal Changes in Clock Drawing Test Performance in Older Nondemented Hyper-tensive Individuals. *Am J Geriatr Psychiatry* 2016; 24 (5): 359–63.
38. Yi Z, Fan X, Wang J et al. Rosiglitazone and cognitive function in clozapine-treated patients with schizophrenia: a pilot study. *Psychiatry Res* 2012; 200 (2–3): 79–82.
39. Ying MA, Maruschak N, Mansur R et al. Metformin: repurposing opportunities for cognitive and mood dysfunction. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2014; 13 (10): 1836–45.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Беккер Роман Александрович – исследователь в области психофармакотерапии, Университет им. Давида Бен-Гуриона в Негеве
Быков Юрий Витальевич – ГБОУ ВПО СГТМУ. E-mail: yubykov@gmail.com