

Ожирение и когнитивная дисфункция

Матвеева М.В.^{1*}, Самойлова Ю.Г.², Жукова Н.Г.²

¹ООО «Клиника МАММЕ», г. Краснодар,

²ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск

Ожирение принимает масштабы эпидемии, охватывая различные группы населения. В свою очередь, цереброваскулярная патология занимает одну из лидирующих позиций в спектре неврологических расстройств. Исследователи указывают на роль ожирения в развитии когнитивных нарушений. Однако клеточные и биохимические механизмы, лежащие в основе такой связи, остаются малоизученными. Кроме того, несмотря на очевидную ассоциацию ожирения с ухудшением умственной деятельности, продемонстрированную в клинических исследованиях, долгое время оставалось неясным, вызваны ли эти нарушения ожирением как таковым или связанными с ним состояниями, такими как метаболический синдром, сахарный диабет или сердечно-сосудистые заболевания. В настоящее время в отечественной литературе отсутствуют систематизированные данные о причинно-следственных связях этих двух патологий.

Ключевые слова: ожирение, когнитивная дисфункция, лептин, инсулинорезистентность, гипертриглицеридемия, воспаление, дисбактериоз, генетика.

Obesity and cognitive dysfunction

Matveeva M.V.^{1*}, Samoylova J.G.², Zhukova N.G.²

¹Clinic MAMME; 15/2 proezd Karasunskiy, Krasnodar, 350075

²Siberian State Medical University; 2, Moscovski Trakt, Tomsk, 634050

Obesity takes epidemic proportions, encompassing different groups of society. In turn, cerebrovascular pathology holds a leading position in the spectrum of neurological disorders. Researchers indicate a role of obesity in the development of cognitive impairment. However, the cellular and biochemical mechanisms underlying that connection are still poorly understood. In addition, despite the obvious association of obesity with the deterioration of mental activity demonstrated in clinical trials for a long time it was unclear whether these disorders are caused by obesity per se or related conditions, such as metabolic syndrome, diabetes or cardiovascular disease. Currently there is scarce systematic data on a cause-effect relationships of these two pathologies.

Keywords: obesity, cognitive dysfunction, leptin, insulin resistance, hypertriglyceridemia, inflammation, dysbacteriosis, genetics.

*Автор для переписки/Correspondence author — matveeva.mariia@yandex.ru

DOI: 10.14341/OMET20163

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2014 г. более 1,9 млрд людей имеют избыточный вес, и из этого числа свыше 600 млн человек страдают от ожирения, что указывает на прогрессирование масштабов проблемы [1]. Особое значение в исследовании патогенетических механизмов формирования и прогрессирования когнитивных нарушений при различных заболеваниях нервной системы приобретает изучение биохимического звена в патогенезе их возникновения и развития, что обусловлено как диагностическим, так и терапевтическим фактором. Известно, что само по себе ожирение является коморбидным фактором развития цереброваскулярной патологии и дисциркуляторной энцефалопатии, проявляющихся когнитивными нарушениями. Ранее было установлено, что отдельные компоненты метаболического синдрома (МС) ассоциированы с когнитивными расстройствами и деменцией [2]. То есть

имеется ассоциация атерогенного действия основных компонентов МС, таких как гиперинсулинемия, артериальная гипертензия, дислипидемия и ожирение на фоне дисрегуляции системы гемостаза и гемореологии, что существенно повышает риск прогрессирования атеросклеротического процесса даже при его «бессимптомном» течении и, соответственно, способствует развитию и прогрессированию тяжести различных проявлений когнитивной дисфункции (КД) [3]. Однако сам патогенез формирования КД у больных ожирением имеет ряд теорий.

Когнитивные нарушения и их распространенность среди пациентов с ожирением

Под когнитивными нарушениями понимается субъективное и/или объективно выявляемое ухудшение когнитивных функций по сравнению с исходным индивидуальным и/или средними возрастными и об-

разовательными уровнями вследствие органической патологии головного мозга и нарушения его функции различной этиологии, влияющее на эффективность обучения, профессиональной, социальной и бытовой деятельности [4].

Распространенность когнитивных нарушений среди трудоспособного населения чрезвычайно высока. Так, в исследовании российских ученых имеются данные о том, что у 95% пациентов с ожирением выявлено снижение памяти, а также наличие КД различной степени выраженности по данным Краткой шкалы оценки психического статуса [5]. При этом разными группами исследователей была показана связь ожирения и когнитивного дефицита в различных возрастных группах. Так, у подростков индекс Кеттле ассоциирован с нарушением функции памяти и концентрации внимания [6]. Кроме того, по данным скрининг-тестирования когнитивных функций у лиц среднего возраста с избыточной массой тела выявлены симптомы мягкого когнитивного снижения, при этом чаще у мужчин [5]. Касательно лиц пожилого возраста, получены данные, свидетельствующие о том, что повышение индекса массы тела ассоциируется с более низкой структурной целостностью в области мозга, на стыке лобных и височных долей, а эти изменения, как правило, предшествуют КД [7].

Участие структур головного мозга в регуляции когнитивных функций

Когнитивная функция является сложным и не до конца изученным феноменом. Однако ряд исследований по оценке КД позволяют выделить три основных функциональных блока [8].

Первый функциональный блок (блок активации) включает стволово-подкорковые структуры и лимбическую систему: восходящую часть ретикулярной формации ствола мозга, зрительные бугры, полосатые тела, межучастный мозг, гиппокамп и его связи с миндалиной, медиобазальными лобными долями и цингулярной извилиной. Указанные структуры обеспечивают активацию коры головного мозга в ответ на внешнюю стимуляцию или внутреннюю мотивацию. Они поддерживают оптимальный уровень концентрации внимания и отвечают за мотивационно-эмоциональное обеспечение деятельности. Кроме того, специфической функцией гиппокампа является сопоставление вновь поступающих стимулов с прежними, что играет большую роль в процессе усвоения новой информации. При патологии стволово-подкорковых структур увеличивается время реакции, что приводит к замедленности мышления и других когнитивных процессов. Нарушается нормальная зависимость между силой стимула и степенью активации коры головного мозга; при этом слабый стимул может вызывать значимую активацию коры. Клинически это будет приводить к повышенной отвлекаемости, невозможности длительное время поддерживать начатую деятельность. Такие нарушения называются нейродинамическими когнитивными расстройствами. При патологии гиппокампа и функционально связанных с ним структур развиваются нарушения памяти на текущие события.

Второй функциональный блок (блок приема, обработки и хранения информации) включает в себя вторичные и третичные зоны корковых анализаторов соматической чувствительности, слуха и зрения, т.е. ассоциативную кору теменной, височной и затылочной долей головного мозга. Эти структуры обеспечивают восприятие, распознавание и хранение информации, полученной из внешнего мира, а также отвечают за формирование представлений о трехмерном пространстве. При патологии структур второго функционального блока развиваются нарушения гнозиса и памяти, которые носят модальностно-специфический характер. При патологии височной доли нарушаются слуховой гнозис и слуховая память, при патологии затылочной доли — зрительный гнозис и зрительная память, при патологии теменной доли — соматический гнозис и кинестетическая память. Кроме того, при поражении теменной доли головного мозга развивается кинестетическая апраксия, которая, как и соматические агнозии, связана с нарушением схемы тела. Поражение зоны стыка височной, теменной и затылочной долей головного мозга вызывает нарушение пространственных представлений, что проявляется в сфере гнозиса и праксиса. Когнитивные нарушения, возникающие при повреждении структур второго функционального блока, называются операциональными, или инструментальными.

Третий функциональный блок включает в себя лобные доли головного мозга. Они отвечают за регуляцию произвольной деятельности человека, т.е. за произвольный выбор цели деятельности, разработку плана для достижения поставленной цели и контроль получаемых результатов. Поражение третьего функционального блока приводит к когнитивным, аффективным и поведенческим нарушениям, в основе которых лежат один или несколько из следующих механизмов:

- снижение активности и инициативы, ослабление мотиваций и побуждений к какой-либо целенаправленной деятельности;
- нарушение планирования действий, трудности перехода с одного этапа деятельности на следующий, патологические «застывания» на одном из этапов программы;
- снижение критики, импульсивность, нарушение принятых в данной социокультуральной среде норм и правил поведения.

Указанные нарушения называют регуляторными (дизрегуляторными) когнитивными расстройствами. В международной литературе часто используется термин «нарушение управляющих функций», т.е. нарушение внутреннего управления поведением и когнитивными процессами индивидуума.

Многочисленные экспериментальные и клинико-инструментальные исследования последних лет позволили несколько по-новому рассматривать анатомо-функциональную основу когнитивных функций [9, 10]. Концепция А.Р.Лурия, не утратив своей значимости, получила дальнейшее развитие. Были получены новые данные о роли подкорковых базальных ганглиев в формировании высших мозговых функций. Зрительные бугры, полосатые тела и другие

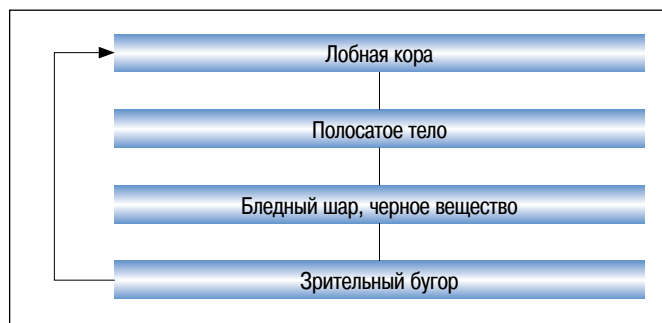


Рис. 1. Анатомо-физиологическая регуляция когнитивных функций (Яхно Н.Н., 2011).

подкорковые структуры находятся в тесной связи с передними отделами головного мозга, образуя так называемые лобно-стриарные круги (рис. 1). Циркуляция возбуждения по указанным замкнутым кольцевым нейрональным системам необходима для создания эмоциональной предпочтительности выбора одного из нескольких возможных в данной ситуации решений.

Гиперлептинемия как фактор развития когнитивных нарушений

Как известно, лептин может являться дирижером защитных реакций в нервной системе, способствуя активизации познавательной деятельности у пациентов с ожирением [11]. В исследовании Zeki A. и соавт. было показано, что именно центральное ожирение связано с гиперлептинемией и худшим выполнением нейропсихологических тестов на когнитивные функции. Уровень лептина коррелирует со степенью когнитивных нарушений и может считаться одним из потенциальных факторов риска их возникновения у пациентов с МС, однако не зависит от степени тяжести КД [12]. Это позволяет предположить, что потеря веса у пациентов с ожирением, достаточная для улучшения чувствительности лептина, сможет восстановить функцию гиппокампа, связанную с когнитивным дефицитом [13]. Сам механизм связывают с тем, что лептин является посредником ионотропного рецептора глутамата, индуцирующего долговременный потенциал через приток кальция, который имеет определяющее значение для памяти и обучения [14]. Дополнительно в исследованиях на животных у лептинрезистентных грызунов отмечалось нарушение пространственной памяти [15].

Инсулинорезистентность и нарушение толерантности к углеводам как факторы развития когнитивных нарушений

Schrijvers E.M.C. и соавт. с помощью регрессионного анализа показали, что инсулинорезистентность больше всего влияет на степень когнитивного снижения по сравнению с другими компонентами МС [16]. Высококалорийная диета приводит к повышению инсулинорезистентности, как периферической, так и центральной, митохондриальной дисфункции и оксидативному стрессу головного мозга, а также к когнитивным нарушениям [17, 18]. Учеными доказано, что именно центральная инсулинорезистентность в гиппокампе приводит к снижению когнитивных функций [19]. В 15-недельном эксперименте на кры-

сах было показано, что наступление ожирения и инсулинорезистентности в детстве, а также в подростковом возрасте вызывает необратимые эпигенетические изменения в мозге, которые сохраняются после восстановления нормального метаболического гомеостаза. Эти изменения ведут к синаптической дисфункции при старении. Эти данные подтвердились в клинических исследованиях у пациентов с нарушением углеводного обмена. Было показано, что инсулинорезистентность в раннем возрасте может иметь долгосрочные пагубные последствия в головном мозге, способствуя наступлению либо прогрессированию КД при старении [20].

Патогенез данных изменений рассматривался в экспериментальных исследованиях. Так, Sasaki-Namada S. и соавт. выявили, что дефицит в глутаматергических пре- и постсинаптических синапсах может привести к нарушению синаптической пластичности у мышей во время развития толерантности к глюкозе. Эти результаты являются важным аспектом изучения вопроса толерантности к глюкозе с целью предотвращения сбоев в когнитивных функциях у пациентов с сахарным диабетом [21]. Клинические исследования показали, что молодые люди с нарушением толерантности к глюкозе хуже выполняли тесты на логическую и ассоциативную память. У лиц среднего возраста с нарушением углеводного обмена также отмечено снижение показателей, оценивающих нейродинамические и мнестические процессы, независимо от влияния других факторов в сравнении с возрастной нормой. Аналогичное когнитивное снижение было также отмечено у лиц среднего возраста, страдающих сахарным диабетом 2 типа [22].

Гиперхолестеринемия и эндотелиальная дисфункция как факторы развития когнитивных нарушений

В исследованиях российских и зарубежных ученых показан факт влияния гипертриглицеридемии на развитие когнитивных нарушений у пациентов с ожирением, при этом женщины чаще являются группой риска по их развитию [23, 24]. Одним из вариантов патогенеза может быть лизосомальная дисфункция, которая предшествует нейродегенерации и когнитивному дефициту, так, в пробирке холестерин способствовал дестабилизации лизосом [25]. Другим — триглицериды, опосредующие когнитивные нарушения, изменяют содержание N-метил-D-аспартата — компонента гиппокампа, поэтому снижение триглицеридов может уменьшить когнитивные нарушения и окислительный стресс в головном мозге [26].

У пациентов с МС наблюдается нарушение когнитивной функции, одним из патогенетических звеньев которой является снижение регионального мозгового кровотока, взаимосвязанного с эндотелиальной дисфункцией [27]. Кроме того, именно оксидативный стресс индуцирует развитие эндотелиальной дисфункции, гиперкоагуляции и воспаления, что достаточно хорошо корректируется приемом антиоксидантов и значительно улучшает когнитивные функции у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2 типа [28, 29].

Воспаление как фактор развития когнитивных нарушений

Циркулирующие цитокины, свободные жирные кислоты и иммунные клетки достигают головного мозга на уровне гипоталамуса и инициируют местное воспаление, в том числе пролиферацию микроглии. В результате происходит нарушение когнитивных функций, опосредованных в регионах, таких, как гиппокамп и миндалины [30]. Клинические исследования показали, что ожирение ухудшает структурную целостность медиальной височной области, участвующей в функции памяти в результате иммунной активации и развития нейровоспаления, которые опосредуют общий когнитивный и синаптический фенотип, приводящий к нейродегенеративным расстройствам [31]. С помощью диффузно-тензорной томографии головного мозга у пациентов с ожирением было выявлено повреждение гипоталамуса, связанного с повышением маркеров воспаления и ухудшением когнитивной деятельности [32]. В исследовании Spyridaki E.C. и соавт. было выявлено, что именно повышение высокочувствительного С-реактивного белка, СОЭ и фибриногена ассоциировалось с нарушением когнитивных функций [33]. В соответствии с экспериментальными данными глиоз был выражен в медиобазальной части гипоталамуса [34].

Дисбактериоз как фактор развития когнитивных нарушений

Микрофлора кишечника производит различные питательные вещества, включая короткоцепочечные жирные кислоты, витамины группы В и витамин К, которые взаимодействуют с рецепторами на эпителиальных клетках и освобождают ряд клеточных факторов, которые влияют на метаболизм человека. Таким образом, они играют потенциальную роль в патогенезе МС, сахарного диабета, безалкогольной жировой болезни печени и в когнитивных нарушениях [35]. При этом некоторые исследователи считают, что диетические и/или фармакологические манипуляции с восстановлением микрофлоры кишечника могут ослабить неврологические осложнения ожирения [36]. Kang S.S. и соавт. предполагают, что конкретные микробы кишечника могут быть использованы в качестве биомаркера для оценки познавательной способности у лиц с ожирением [37].

Гены как факторы развития когнитивных нарушений

Установлено, что носительство S- и LG-аллеля гена серотонинового транспортера, T-аллеля гена метилтетрагидрофолатредуктазы и C-аллеля гена регулятора транспорта дофамина ассоциируется с большей скоростью снижения когнитивных функций, а носительство СТ-генотипа гена фактора роста нейронов способствует сохранению когнитивных функций у больных с МС [38]. Результаты исследования Alosco M.L. позволяют предположить, что аллель риска FTO связан со снижением производительности памяти, в частности, по аспектам кодирования

памяти и задержки ответа [39]. Кроме того, имеются данные, что мужчины с ожирением и избыточным весом, которые являются FTO-носителями, показали более низкую производительность по беглости речи, чем те, которые не имели FTO (гомозиготных по аллелю *rs9939609 T*). Этот эффект не наблюдался для измерения суммы когнитивных функций (краткая шкала оценки психического статуса), что указывает на то, что ген *FTO* в первую очередь влияет на когнитивные процессы лобной доли у пожилых мужчин с ожирением [40].

Эндоканнабиноидная система как фактор развития когнитивных нарушений

В ряде доклинических исследований показано, что стимуляция эндоканнабиноидных рецепторов СВ1 головного мозга способствовала нарушению оперативной памяти, но не влияла на долговременную память [41]. По данным нейропсихологических тестов, проведенных Зуевой И.Б., установлено, что у пациентов с ожирением снижается концентрация внимания и страдает краткосрочная память. При проведении корреляционного анализа выявлена достоверная связь между содержанием 2-арахидоноилглицерола и вниманием, краткосрочной памятью. В связи с чем можно сделать вывод, что эндогенные каннабиноиды, так же как экзогенные, оказывают влияние на процессы не только памяти, но и внимания [42].

Обсуждение

Таким образом, в развитии когнитивных нарушений у больных ожирением значимая роль принадлежит совокупности факторов — увеличению уровня лептина, гиперинсулинемии и нарушению толерантности к углеводам, повышению активности провоспалительных маркеров, эндотелиальной дисфункции и гиперхолестеринемии, а также дисбактериозу, полиморфным вариантам генов и эндоканнабиноидной системе, как схематично показано на рисунке 2.

В связи с этими данными перспективной является возможность влияния на выявленные факторы в качестве превентивных мероприятий в развитии КД у пациентов с ожирением.

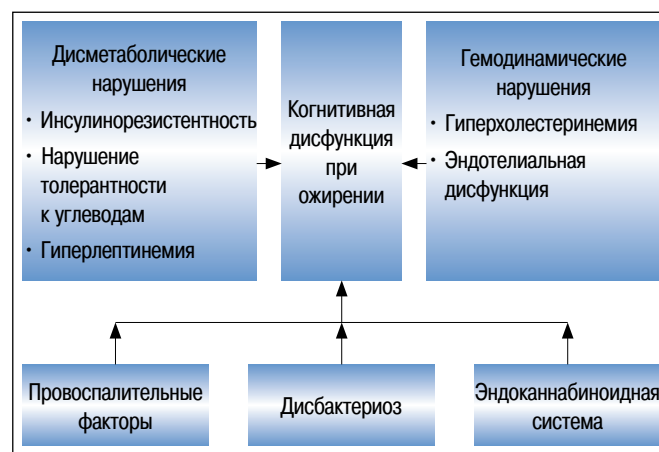


Рис. 2. Схема причинно-следственных факторов развития когнитивной дисфункции при ожирении

- Ожирение и избыточный вес. Информационный бюллетень N311. [Электронный ресурс] [Obesity and overweight Fact sheet N311. (In Russ.)] Доступно по: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/>. Ссылка активна на 30.09.2016.
- Yaffe K, Weston AL, Blackwell T, Krueger KA. The Metabolic Syndrome and Development of Cognitive Impairment Among Older Women. *Arch Neurol*. 2009;66(3). doi: 10.1001/archneurol.2008.566.
- Танашян М.М., Лагода О.В., Орлов С.В., и др. Сосудистые заболевания головного мозга и метаболический синдром // Терапевтический архив. — 2013. — Т.85. — №10. — С. 34-42. [Tanash'yan MM, Lagoda OV, Orlov SV, et al. Sosudistye zabolevaniya golovnogogo mozga i metabolicheskiy sindrom. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2013;85(10):34-42. (In Russ.)]
- Hanning CD. Postoperative cognitive dysfunction. *British journal of anaesthesia*. 2005;95(1):82-87.
- Незнанов Н.Г., Пиотровская В.Р., Ванаева К.И., и др. Результаты скрининговой оценки когнитивных функций у лиц с избыточной массой тела. // Артериальная гипертензия. — 2011. — Т.17. - №2. — С.156-161. [Neznanov NG, Piotrovskaya VR, Vanaeva KI, et al. Rezul'taty skrininovoy otsenki kognitivnykh funktsiy u lits s izbytochnoy massoy tela. *Arterial'naya gipertenziya*. 2011; 17(2):156-161. (In Russ.)]
- Суханов А.В., Денисова Д.В. Ассоциация массы тела с состоянием когнитивных функций в подростковом возрасте: популяционное исследование. // Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2011. — Т.90. - №6. — С.26-28. [Sukhanov AV, Denisova DV. Assotsiatsiya massy tela s sostoyaniem kognitivnykh funktsiy v podrostkovom vozraste: populyatsionnoe issledovanie. *Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2011;90(6):26-28. (In Russ.)]
- Bolzenius JD, Laidlaw DH, Cabeen RP, et al. Brain structure and cognitive correlates of body mass index in healthy older adults. *Behav Brain Res*. 2015;278:342-347. doi: 10.1016/j.bbr.2014.10.010.
- Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б., и др. Деменции. Руководство для врачей. — М.: МЕДпресс-информ; 2011 [Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB, et al. Dementsiy. *Rukovodstvo dlya vrachey*. Moscow: MEDpress-inform; 2011. (In Russ.)]
- Xie Z, Tanzi RE. Alzheimer's disease and post-operative cognitive dysfunction. *Experimental gerontology*. 2006;41(4):346-359.
- Lovenstone S, Gauthier S. Management of dementia. London: Martin Dunitz, 2001.
- Folch J, Pedros I, Patraça I, et al. Neuroprotective and anti-ageing role of leptin. *J Mol Endocrinol*. 2012;49(3):R149-R156. doi: 10.1530/jme-12-0151.
- Zeki Al Hazzouri A, Haan MN, Whitmer RA, et al. Central Obesity, Leptin and Cognitive Decline: The Sacramento Area Latino Study on Aging. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2012;33(6):400-409. doi: 10.1159/000339957.
- Farr OM, Tsoukas MA, Mantzoros CS. Leptin and the brain: Influences on brain development, cognitive functioning and psychiatric disorders. *Metabolism*. 2015;64(1):114-130. doi: 10.1016/j.metabol.2014.07.004.
- Li XL, Aou S, Oomura Y, et al. Impairment of long-term potentiation and spatial memory in leptin receptor-deficient rodents. *Neuroscience*. 2002;113(3):607-615. doi: 10.1016/S0306-4522(02)00162-8.
- Kamal A, Biessels GJ, Urban IJA, Gispen WH. Hippocampal synaptic plasticity in streptozotocin-diabetic rats: impairment of long-term potentiation and facilitation of long-term depression. *Neuroscience*. 1999;90(3):737-745. doi: 10.1016/S0306-4522(98)00485-0.
- Schrijvers EMC, Witteman JCM, Sijbrands EJJ, et al. Insulin metabolism and the risk of Alzheimer disease: The Rotterdam Study. *Neurology*. 2010;75(22):1982-1987. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181ffe4f6.
- Pratchayasakul W, Sa-nguanmoo P, Sivasinprasas S, et al. Obesity accelerates cognitive decline by aggravating mitochondrial dysfunction, insulin resistance and synaptic dysfunction under estrogen-deprived conditions. *Horm Behav*. 2015;72:68-77. doi: 10.1016/j.yhbeh.2015.04.023.
- Cetinkalp S, Simsir I, Ertek S. Insulin Resistance in Brain and Possible Therapeutic Approaches. *Curr Vasc Pharmacol*. 2014;12(4):553-564. doi: 10.2174/1570161112999140206130426.
- Wang J, Freire D, Knable L, et al. Childhood and adolescent obesity and long-term cognitive consequences during aging. *J Comp Neurol*. 2015;523(5):757-768. doi: 10.1002/cne.23708.
- Biessels GJ, Reagan LP. Hippocampal insulin resistance and cognitive dysfunction. *Nature Reviews Neuroscience*. 2015;16(11):660-671. doi: 10.1038/nrn4019.
- Sasaki-Hamada S, Hojo Y, Koyama H, et al. Changes in hippocampal synaptic functions and protein expression in monosodium glutamate-treated obese mice during development of glucose intolerance. *Eur J Neurosci*. 2015;41(11):1393-1401. doi: 10.1111/ejn.12891.
- Awad N, Gagnon M, Messier C. The Relationship between Impaired Glucose Tolerance, Type 2 Diabetes, and Cognitive Function. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2004;26(8):1044-1080. doi: 10.1080/13803390490514875.
- Дубина Е.А., Ротарь О.П., Могучая Е.В., и др. Метаболический синдром и когнитивная дисфункция у лиц пожилого возраста: женщины — группа риска // Артериальная гипертензия. — 2014. — Т. 20. - № 4. — С. 238-248. [Dubina EA, Rotar' OP, Moguchaya EV, et al. Metabolicheskiy sindrom i kognitivnaya disfunktsiya u lits pozhilogo vozrasta: zhenshchiny — gruppа riskа. *Arterial'naya gipertenziya*. 2014;20(4):238-248. (In Russ.)]
- Morley JE, Banks WA. Lipids and cognition. *J Alzheimers Dis*. 2010; 20(3):737-47. doi: 10.3233/JAD-2010-091576.
- Sims-Robinson C, Bakeman A, Rosko A, et al. The Role of Oxidized Cholesterol in Diabetes-Induced Lysosomal Dysfunction in the Brain. *Mol Neurobiol*. 2016;53(4):2287-2296.
- Farr SA, Yamada KA, Butterfield DA, et al. Obesity and Hypertriglyceridemia Produce Cognitive Impairment. *Endocrinology*. 2008;149(5):2628-2636. doi: 10.1210/en.2007-1722.
- Ефимова Н.Ю., Чернов В.И., Ефимова И.Ю., и др. Роль дисфункции эндотелия в механизме развития когнитивных нарушений у пациентов с метаболическим синдромом. // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. — 2010. — Т. 2. — № 59. С.85-89. [Efimova NY, Chernov VI, Efimova IY, et al. Rol' disfunktsii endotel'ya v mekhanizme razvitiya kognitivnykh narusheniy u patsientov s metabolicheskim sindromom. *Sibirskiy vestnik psikiatrii i narkologii*. 2010; 2 (59):85-89. (In Russ.)]
- Shishkova VN. Specific features of neurological complications developing in patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome: possibility for correction and prevention. (in Russ). *Terapevticheskiy arkhiv*. 2014; 87(1):109-14.
- Dorrance AM, Matin N, Pires PW. The effects of obesity on the cerebral vasculature. *Curr Vasc Pharmacol*. 2014;12(3):462-72.
- Miller AA, Spencer SJ. Obesity and neuroinflammation: A pathway to cognitive impairment. *Brain Behav Immun*. 2014;42:10-21. doi: 10.1016/j.bbi.2014.04.001.
- Stranahan AM. Models and mechanisms for hippocampal dysfunction in obesity and diabetes. *Neuroscience*. 2015;309:125-139. doi: 10.1016/j.neurosci.2015.04.045.
- Puig J, Blasco G, Daunis-i-Estadella J, et al. Hypothalamic Damage Is Associated With Inflammatory Markers and Worse Cognitive Performance in Obese Subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(2):E276-E281. doi: 10.1210/jc.2014-2682.
- Spyridaki EC, Simos P, Avgoustinaki PD, et al. The association between obesity and fluid intelligence impairment is mediated by chronic low-grade inflammation. *Br J Nutr*. 2014;112(10):1724-1734. doi: 10.1017/s0007114514002207.
- Thaler JP, Yi C-X, Schur EA, et al. Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans. *J Clin Invest*. 2012;122(1):153-162. doi: 10.1172/jci59660.
- Ramakrishna BS. Role of the gut microbiota in human nutrition and metabolism. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28:9-17. doi: 10.1111/jgh.12294.
- Bruce-Keller AJ, Salbaum JM, Luo M, et al. Obese-type Gut Microbiota Induce Neurobehavioral Changes in the Absence of Obesity. *Biol Psychiatry*. 2015;77(7):607-615. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.07.012.
- Kang SS, Jeraldo PR, Kurti A, et al. Diet and exercise orthogonally alter the gut microbiome and reveal independent associations with anxiety and cognition. *Mol Neurodegener*. 2014;9(1):36. doi: 10.1186/1750-1326-9-36.
- Зуева И.Б., Морoshкина Н.В., Улитина А.С., и др. Влияние аллельных вариантов гена NGF (полиморфизм rs6330) на развитие когнитивного дефицита у больных с метаболическим синдромом. // Вестник Российской военно-медицинской академии. — 2013. — № 1 (прил.41). — С. 59-64. [Zueva IB, Moroshkina NV, Ulitina AS, et al. Vliyaniye allel'nykh variantov gena NGF (polimorfizm rs6330) na razvitiye kognitivnogo defitsita u bol'nykh s metabolicheskim sindromom. *Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii*. 2013;1(suppl.41):59-64. (In Russ.)]
- Alosco ML, Benitez A, Gunstad J, et al. Reduced memory in fat mass and obesity-associated allele carriers among older adults with cardiovascular disease. *Psychogeriatrics*. 2013;13(1):35-40. doi: 10.1111/j.1479-8301.2012.00424.x.
- Benedict C, Jacobsson JA, Rönnemaa E, et al. The fat mass and obesity gene is linked to reduced verbal fluency in overweight and obese elderly men. *Neurobiol Aging*. 2011;32(6):1159.e1151-1159.e1155. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.02.006.
- Robinson L, McKillop-Smith S, Ross NL, et al. Hippocampal endocannabinoids inhibit spatial learning and limit spatial memory in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2008. 198. 551-563
- Зуева И.Б., Ванаева К.И. Эндогенные каннабиониды и когнитивные функции у пациентов с ожирением. // Бюллетень со РАМН. — 2012. — Т.32. — № 5. С.63-68. [Zueva IB, Vanaeva KI. Endogennye kanabionidy i kognitivnye funktsii u patsientov s ozhireniem. *Bulletin of RAMS*. 2012;32(5):63-68 (In Russ.)].

Информация об авторах [Authors Info]

Матвеева Мария Владимировна, к.м.н., [Mariya V. Matveeva, MD, Ph.D.]. Адрес: г. Краснодар, Карасунский проезд, д. 15/2.
[Address: 15/2 Karasunskiy proezd, Krasnodar, 350075 Russian Federation]. eLibrary SPIN:3913-541 Email: matveeva.mariia@yandex.ru

Самойлова Юлия Геннадьевна, д.м.н., проф. [Yuliya G. Samoylova, MD ScD, prof.] eLibrary SPIN: 8644-8043. Жукова Наталья Григорьевна, д.м.н., проф. [Natal'ya G. Zhukova, MD, ScD] eLibrary SPIN: 6982-5313

Цитировать:

Матвеева М.В., Самойлова Ю.Г., Жукова Н.Г. Ожирение и когнитивная дисфункция // Ожирение и метаболизм. — 2016. — Т. 13. — № 3 — С. 3-8. doi: 10.14341/OMET201633-8

To cite this article:

Matveeva MV, Samoylova JG, Zhukova NG. Obesity and cognitive dysfunction. *Obesity and metabolism*. 2016;13(3):3-8. doi: 10.14341/OMET201633-8
