

Влияние витамина D на клинико-иммунологические показатели у женщин с климактерическим синдромом

Э.А. Майлян¹✉, Е.С. Джеломанова², Н.А. Резниченко³, А.Э. Багрий¹, О.А. Трунова¹, И.Г. Немсадзе¹

¹ Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького; г. Донецк

² Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение; г. Донецк

³ ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; Россия, г. Симферополь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценить влияние холекальциферола на тяжесть климактерических проявлений и динамику цитокинового статуса у женщин, получающих фитоэстрогенотерапию.

Дизайн. Проспективное лонгитудинальное исследование типа «случай — контроль».

Материалы и методы. Обследованы 302 женщины в возрасте от 48 до 57 лет. Из них 229 женщин имели симптомы климактерического синдрома (КС). На первом этапе исследования выполнена оценка клинических признаков, уровня 25(OH)D и цитокинового профиля у женщин с КС (n = 229). Контрольными данными служили результаты обследования женщин аналогичного возраста, но без признаков КС (контрольная группа, n = 73). На втором этапе изучена динамика клинических и иммунологических показателей в двух группах женщин с КС. Первую группу (группу сравнения, n = 57) составили пациентки, которые в течение 6 месяцев получали терапию препаратом фитоэстрогенов. Во вторую группу (основную, n = 57) вошли женщины, которым в дополнение к аналогичному 6-месячному курсу фитоэстрогенов был назначен прием холекальциферола с использованием схем насыщения, определенных в зависимости от исходного уровня 25(OH)D в сыворотке крови. В динамике лечения оценивали тяжесть клинических проявлений КС, а также уровни 25(OH)D, интерлейкинов ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухоли α. По истечении 6-месячного курса терапии повторно обследованы 55 женщин из группы сравнения и 50 пациенток из основной группы.

Результаты. Установлено, что климактерический синдром характеризуется увеличением концентраций в сыворотке крови ИЛ-6 (p = 0,042) и ИЛ-8 (p = 0,036) и чаще регистрируется у женщин с дефицитом витамина D (81,1% против 68,5%; p = 0,018). Включение в схему терапии холекальциферола обусловило через 6 месяцев комплексной терапии значимо более выраженное снижение тяжести приступов тревоги и паники, головных болей, соматических симптомов, общей тяжести климактерического синдрома по шкале Грина, а также уровня ИЛ-6. При анализе уровня ИЛ-8 установлено его значимое снижение только при условии приема фитоэстрогенов в комплексе с холекальциферолом. Сочетание фитоэстрогенов с холекальциферолом обеспечивало и существенное повышение содержания 25(OH)D в сыворотке крови: от 17,77 [13,58; 24,76] нг/мл до 35,47 [31,49; 43,59] нг/мл (p < 0,001).

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о наличии благоприятных клинических и иммунологических эффектов от приема препарата витамина D у женщин с климактерическим синдромом.

Ключевые слова: витамин D, цитокины, климактерический синдром.

Для цитирования: Майлян Э.А., Джеломанова Е.С., Резниченко Н.А., Багрий А.Э., Трунова О.А., Немсадзе И.Г. Влияние витамина D на клинико-иммунологические показатели у женщин с климактерическим синдромом. Доктор.Ру. 2024;23(5):50–55. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-5-50-55

Vitamin D Influence on Clinical and Immunological Indicators in Women with Climacteric Syndrome

E.A. Maylyan¹✉, E.S. Dzhelomanova², N.A. Reznichenko³, A.E. Bagriy¹, O.A. Trunova¹, I.G. Nemsadze¹

¹ Donetsk State Medical University named after M. Gorky; 16 Ilyich Ave., Donetsk 283003

² Donetsk Clinical Territorial Medical Association; 14 Ilyich Ave., Donetsk 283003

³ V.I. Vernadsky Crimean Federal University; 5/7, Lenin boulevard, Simferopol, Russian Federation 295051

ABSTRACT

Aim. To evaluate the cholecalciferol effect on the climacteric manifestations severity and the cytokine status dynamics in women receiving phytoestrogen therapy.

Design. Prospective longitudinal case-control study.

Materials and methods. 302 women aged 48 to 57 years were examined. Of these 229 women had symptoms of climacteric syndrome (CS). At the first stage of the study, clinical signs, 25(OH)D and cytokine levels were assessed in women with CS (n = 229). The control data were the results of similar age women, but without signs of CS (control group, n = 73). At the second stage the dynamics of clinical and immunological parameters in two groups of women with CS were studied. The first group (comparison group, n = 57) consisted of patients who received phytoestrogens therapy for 6 months. The second group (main, n = 57) included women who in addition to a similar 6-month course of phytoestrogens were prescribed cholecalciferol using saturation regimens depending on the initial 25(OH)D serum levels. In the dynamics of treatment, the severity of CS manifestations was assessed, as well as the levels of 25(OH)D, interleukins IL-1β, IL-6, IL-8, and tumor necrosis factor α. After a 6-month course of therapy 55 women from the comparison group and 50 patients from the main group were re-examined.

✉ Майлян Эдуард Апетнакович / Maylyan, E.A. — E-mail: maylyan.ea@yandex.com

Results. It was found that climacteric syndrome is characterized by an increased concentrations of IL-6 ($p = 0.042$) and IL-8 ($p = 0.036$) and is more often recorded in women with vitamin D deficiency (81.1% versus 68.5%; $p = 0.018$). The inclusion of cholecalciferol in the treatment led to a significantly more pronounced reduction in the anxiety and panic attacks severity, headaches, somatic symptoms, the overall severity of climacteric syndrome on the Green scale, as well as IL-6 level after 6 months of complex therapy. A significant decrease of IL-8 level was found only when phytoestrogens were taken in combination with cholecalciferol. The combination of phytoestrogens with cholecalciferol also provided a significant increase in 25(OH)D serum content: from 17.77 [13.58; 24.76] ng/ml to 35.47 [31.49; 43.59] ng/ml ($p < 0.001$).

Conclusion. The results obtained indicate the presence of favorable clinical and immunological effects of vitamin D supplementation in women with climacteric syndrome.

Keywords: vitamin D, cytokines, climacteric syndrome.

For citation: Maylyan E.A., Dzhelomanova E.S., Reznichenko N.A., Bagriy A.E., Trunova O.A., Nemsadze I.G. Vitamin D influence on clinical and immunological indicators in women with climacteric syndrome. Doctor.Ru. 2024;23(5):50–55. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-5-50-55

ВВЕДЕНИЕ

Климактерический синдром (КС) — это патологическое состояние, которое характерно для большинства женщин в период физиологического угасания функции яичников. К наиболее распространенным ранним симптомам менопаузы относят вазомоторные симптомы, в том числе приливы и ночную потливость, и эмоциональные нарушения (депрессивные состояния, нарушения сна и др.), которые наблюдаются примерно у 75% женщин в перименопаузе и могут сохраняться в течение 10 лет и дольше [1–5].

В настоящее время предполагается, что в патогенезе ранних проявлений менопаузы немаловажную роль могут играть нарушения иммунной регуляции, в частности изменение цитокинового баланса [6, 7]. В патогенезе КС могут участвовать и нарушения метаболизма витамин D. Так, обнаружена связь дефицита 25(OH)D с вазомоторными симптомами [8].

На сегодняшний день одним из малоизученных направлений в купировании ранних проявлений КС является использование витамина D (VD), часто назначаемого при поздних проявлениях климактерия [9, 10]. Сведения о влиянии препаратов VD на ранние симптомы КС единичны и противоречивы [11, 12].

Цель исследования: оценить влияние холекальциферола на тяжесть климактерических проявлений и динамику цитокинового статуса у женщин с КС, получающих фитоэстрогенотерапию.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Комплексное проспективное лонгитудинальное исследование типа «случай — контроль» выполнялось в течение 2021–2023 гг. на базах Донецкого государственного медицинского университета имени М. Горького (ректор — профессор, член-корреспондент АМНУ Игнатенко Г.А.) и Донецкого клинического территориального медицинского объединения (главный врач — профессор Плехотников И.А.). Исследование одобрено этическим комитетом Донецкого государственного медицинского университета им. М. Горького (протокол № 27/5-1 от 14.04.2021 г.).

Всего обследованы 302 женщины в возрасте от 48 до 57 лет с продолжительностью постменопаузы до 5 лет. Отбор женщин в исследование производился методом случайной выборки. Наличие КС подтверждали по результатам опроса и клинического обследования, в том числе с помощью опросника по шкале Грина.

Критерии включения в исследование: женский пол, постменопауза продолжительностью до 5 лет, письменное добровольное информированное согласие на участие. Критерии исключения: прием гормональных препаратов и иммунодепрессантов; наличие аутоиммунных, эндокринных заболеваний, а также хронических воспалительных, онкологических, гематологических и психических заболеваний, метаболических расстройств, хронических болезней почек и печени.

В сыворотке крови женщин с помощью иммуноферментных тест-систем определялись концентрации 25(OH)D (DRG Instruments GmbH, Германия), фактора некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 (АО «Вектор-Бест», РФ).

На первом этапе исследования выполнена оценка клинических признаков и показателей VD и цитокинового профиля у женщин с КС ($n = 229$). Контрольными данными служили результаты обследования женщин аналогичного возраста, но без признаков КС (контрольная группа, $n = 73$).

На втором этапе изучена динамика клинических и иммунологических показателей в двух группах женщин с КС, которые были выбраны случайным образом и не различались по возрасту, клиническим и лабораторным показателям. Первую группу (группу сравнения, $n = 57$) составили пациентки, которые в течение 6 месяцев получали терапию препаратом фитоэстрогенов. Во вторую группу (основную, $n = 57$) вошли женщины, которым в дополнение к аналогичному 6-месячному курсу фитоэстрогенов был назначен прием холекальциферола с использованием схем насыщения, определенных в зависимости от исходного уровня 25(OH)D в сыворотке крови [13].

В динамике лечения оценивали тяжесть клинических проявлений КС и лабораторные показатели. По истечении 6-месячного курса терапии повторно обследованы 55 женщин из группы сравнения и 50 пациенток из основной группы.

Количественную характеристику всех клинических признаков и лабораторных показателей представляли в виде медианы и первого и третьего квартилей (Q1; Q3). Показатель процента указывали со стандартной ошибкой доли. Сравнение двух независимых выборок проводили с помощью теста Манна — Уитни, а двух связанных — Т-критерия Вилкоксона. Множественное сравнение независимых выборок выполняли с использованием рангового однофакторного анализа Краскела — Уоллиса. При сравнении частоты признака в группах применяли критерий χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При сравнении содержания ИЛ-1 β и ФНО- α в сыворотке крови женщин в ранней постменопаузе с и без КС не выявлены значимые различия (табл. 1). Наряду с этим установлено, что КС сопровождается значимым повышением сывороточных концентраций ИЛ-6 ($p = 0,042$) и ИЛ-8 ($p = 0,036$).

Значимая разница между уровнями 25(OH)D у пациенток с КС и участниц контрольной группы отсутствовала (см. табл. 1), но несмотря на это, проведен дополнительный анализ, направленный на оценку частоты выявления КС при различных уровнях 25(OH)D (табл. 2). Все пациентки были распределены в четыре группы: с нормальным содержанием 25(OH)D ($n = 32$; 10,6%), с его недостаточностью ($n = 95$; 31,5%), умеренным ($n = 132$; 43,7%) и тяжелым ($n = 43$;

Таблица 1. Содержание цитокинов и 25(OH)D в сыворотке крови обследованных женщин
Table 1. Cytokine and 25(OH)D serum levels in examined women

Показатель	Женщины без климактерического синдрома (n = 73)	Женщины с климактерическим синдромом (n = 229)	P
Интерлейкин 1β, пг/мл	1,8 [1,2; 2,5]	2,0 [1,3; 2,6]	0,151
Интерлейкин 6, пг/мл	0,5 [0,1; 0,9]	0,8 [0,0; 1,4]	0,042
Интерлейкин 8, пг/мл	5,3 [3,3; 8,4]	6,5 [3,7; 9,8]	0,036
Фактор некроза опухоли α, пг/мл	0,0 [0,0; 0,9]	0,6 [0,0; 0,8]	0,133
25(OH)D, нг/мл	20,60 [13,53; 26,34]	18,16 [12,23; 25,64]	0,215

Таблица 2. Частота климактерического синдрома (КС) у женщин с различным содержанием 25(OH)D в сыворотке крови
Table 2. Incidence of menopausal syndrome in women with various 25(OH)D serum levels

Уровень 25(OH)D в сыворотке крови, нг/мл	Всего обследованных	Женщины с КС, n (%)
30 и более	32	21 (65,6 ± 8,4)
От 20 до < 30	95	66 (69,5 ± 4,7)
От 10 до < 20	132	107 (81,1 ± 3,4)
< 10	43	35 (81,4 ± 5,9)

14,2%) дефицитом. Результаты множественного сравнения полученных результатов в четырех группах показали отсутствие значимых различий ($p = 0,085$).

Однако при сравнении пациенток двух объединенных групп со значениями 25(OH)D 20,0 и более нг/мл в одной группе и < 20,0 нг/мл в другой (рис. 1) установлены значимые различия ($p = 0,018$).

После исследования особенностей цитокинового профиля и значений 25(OH)D при КС выделены две группы пациенток для наблюдения в динамике лечения (табл. 3). Сравнительный анализ тяжести симптомов КС у женщин в динамике терапии показал, что изолированный прием фитоэстрогенов сопровождался значительным снижением тяжести 14 симптомов КС, итоговой суммы баллов в кластерах психосоциальной сферы, соматических и вазомоторных симптомов и шкалы Грина в целом (от $p < 0,05$ до $p < 0,001$). При использовании комплекса фитоэстрогенов и холекальциферола обнаружено значимое уменьшение тяжести 15 симптомов КС, в том числе мышечных и суставных болей, итоговой суммы баллов в кластерах психосоциальной сферы, соматических и вазомоторных симптомов, а также шкалы Грина в целом (от $p < 0,05$ до $p < 0,001$). Кроме того, включение в схему холекальциферола обусловило через 6 месяцев комплексной терапии значимо более выраженное снижение тяжести приступов тревоги и паники, головных болей, соматических симптомов, общей тяжести КС.

Следует отметить, что при изолированном приеме фитоэстрогенов концентрация VD в сыворотке крови оставалась в динамике лечения неизменной (рис. 2): до терапии — 18,16 [12,70; 24,23] нг/мл, а после лечения — 17,71 [13,73; 24,01] нг/мл ($p > 0,05$). Сочетание фитоэстрогенов с приемом холекальциферола обеспечивало существенное повышение содержания 25(OH)D в сыворотке крови: от 17,77 [13,58; 24,76] нг/мл до 35,47 [31,49; 43,59] нг/мл ($p < 0,001$).

Анализ содержания провоспалительного цитокина ИЛ-6 (рис. 3) показал, что изолированный прием фитоэстрогенов сопровождался его снижением от 0,7 [0,0; 1,2] до 0,5 [0,0; 1,1] пг/мл ($p = 0,037$). Комбинация фитоэстрогенов с препаратом VD также способствовала уменьшению содержания ИЛ-6, причем более выраженному, — от 0,9 [0,0; 1,4] до 0,4 [0,0; 0,8] пг/мл ($p < 0,001$). Достигнутые в результате терапии значения не отличались от показателя контрольной группы ($p > 0,05$).

При анализе уровня ИЛ-8 установлено его значимое снижение в сыворотке крови у женщин после 6 месяцев терапии только при условии приема фитоэстрогенов в комплексе с холекальциферолом (рис. 4). Концентрация цитокина до и после лечения в группе сравнения составила 5,5 [3,4; 9,0] пг/мл и 6,8 [4,2; 10,2] пг/мл соответственно ($p > 0,05$). В основной группе уровень ИЛ-8 до лечения был 5,5 [3,9; 8,7] пг/мл, а спустя 6 месяцев терапии — 4,5 [2,7; 6,0] пг/мл ($p < 0,001$). Через 6 месяцев фитоэстрогенотерапии медиана концентрации ИЛ-8 в группе сравнения существенно превышала аналогичные показатели как контрольной ($p < 0,05$), так и основной группы ($p < 0,01$).

Рис. 1. Частота климактерического синдрома в объединенных по содержанию витамина D группах

Fig. 1. Incidence of menopausal syndrome in vitamin D-pooled groups

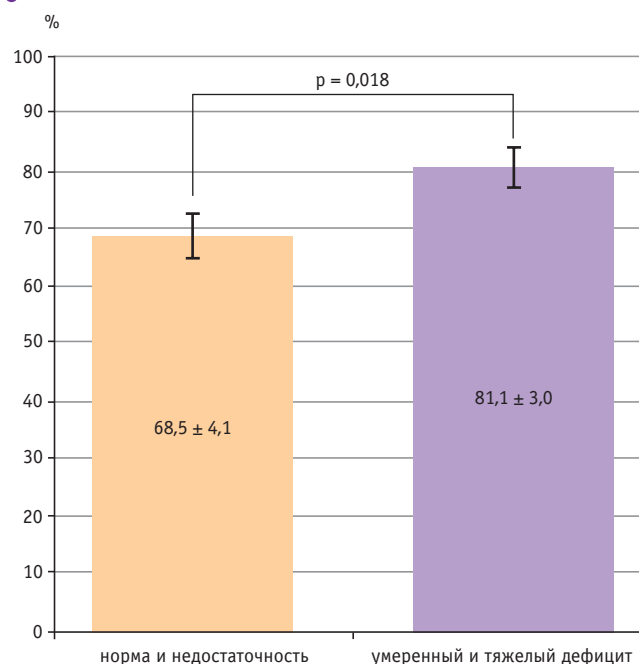


Таблица 3. Тяжесть симптомов по шкале Грина у женщин с климактерическим синдромом в динамике терапии фитоэстрогенами и холекальциферолом, баллы

Table 3. Changes in symptom severity (Greene scale) in women with menopausal syndrome treated with phytoestrogens and cholecalciferol, score

Номер и наименование симптома по шкале Грина	Группа сравнения			Основная группа		
	до лечения (n = 57)	после лечения (n = 55)	P	до лечения (n = 57)	после лечения (n = 50)	P
2. Чувство напряженности, нервозности	1 [0; 2]	1 [0; 2]	< 0,001	0 [0; 2]	0 [0; 2]	0,004
3. Нарушения сна	2 [1; 3]	2 [0; 2]	< 0,001	1 [1; 2]	1 [0; 2]	< 0,001
5. Приступы тревоги, паники	1 [0; 3]	0 [0; 2]	0,002	0 [0; 2]	0 [0; 1]*	< 0,001
6. Трудности в концентрации внимания	0 [0; 1]	0 [0; 0]	0,031	0 [0; 2]	0 [0; 0]	0,008
7. Чувство усталости или недостатка энергии	1 [0; 3]	1 [0; 2]	< 0,001	1 [0; 3]	0 [0; 2]	< 0,001
8. Потеря интереса ко многим вещам	0 [0; 2]	0 [0; 1]	0,004	0 [0; 2]	0 [0; 1]	0,016
9. Чувство недовольства или депрессия	2 [1; 2]	1 [0; 2]	< 0,001	2 [1; 2]	1 [0; 2]	< 0,001
11. Раздражительность	1 [0; 2]	1 [0; 2]	0,008	1 [0; 2]	0 [0; 2]	< 0,001
12. Чувство головокружения или обморок	0 [0; 1]	0 [0; 0]	0,008	0 [0; 1]	0 [0; 1]	< 0,001
13. Давление или напряжение в голове, теле	0 [0; 1]	0 [0; 0,5]	0,008	0 [0; 1]	0 [0; 0,75]	< 0,001
15. Головные боли	2 [1; 3]	2 [0; 3]	< 0,001	2 [1; 3]	1 [0; 1]**	< 0,001
16. Мышечные и суставные боли	0 [0; 0]	0 [0; 0]	–	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0,002
17. Слабость в руках или ногах	0 [0; 1]	0 [0; 0]	0,031	0 [0; 1]	0 [0; 1]	< 0,001
19. Приливы	2 [1; 3]	2 [0; 2]	< 0,001	2 [1; 2]	1 [0; 2]	< 0,001
20. Ночная потливость	2 [0; 3]	1 [0; 2]	< 0,001	2 [0; 3]	0 [0; 2]	< 0,001
1–11. Психосоциальная сфера	10 [7; 13]	9 [6; 11]	< 0,001	9 [7; 12]	7 [5; 9,75]	< 0,001
12–18. Соматические симптомы	4 [3; 6]	3 [1,5; 4,5]	< 0,001	5 [3; 6]	2 [1; 3]*	< 0,001
19, 20. Вазомоторные симптомы	3 [2; 5]	3 [0,5; 5]	< 0,001	3 [2; 4]	2 [0; 4]	< 0,001
Всего	17 [13; 22]	15 [11; 19,5]	< 0,001	18 [13; 22]	13 [8; 15,75]***	< 0,001

Примечание. Статистически значимые различия при сравнении показателей после лечения между основной группой и группой сравнения: (*) — $p = 0,045$; (**) — $p = 0,015$; (***) — $p = 0,017$.

Note. Statistically significant differences when comparing parameters after therapy in the study group and controls: (*) — $p = 0.045$; (**) — $p = 0.015$; (***) — $p = 0.017$.

Рис. 2. Уровни 25(OH)D в сыворотке крови женщин с климактерическим синдромом в динамике терапии и в контрольной группе
Fig. 2. Changes in 25(OH)D serum levels in women with menopausal syndrome during therapy and in controls

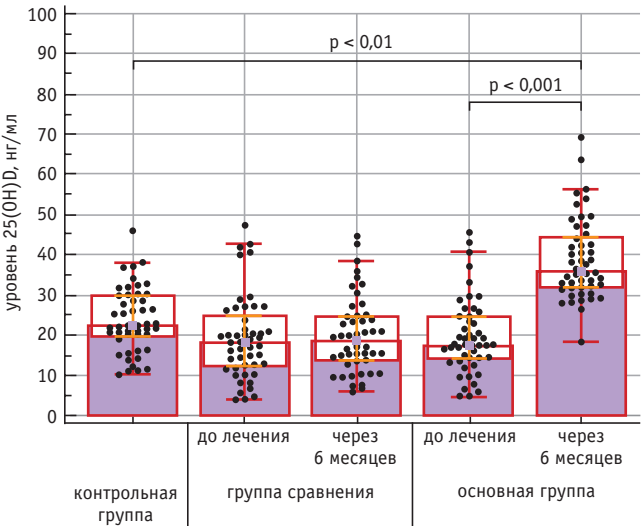


Рис. 3. Уровни интерлейкина 6 (ИЛ-6) в сыворотке крови женщин с климактерическим синдромом в динамике терапии и в контрольной группе
Fig. 3. Changes in interleukin 6 (IL-6) serum levels in women with menopausal syndrome during therapy and in controls

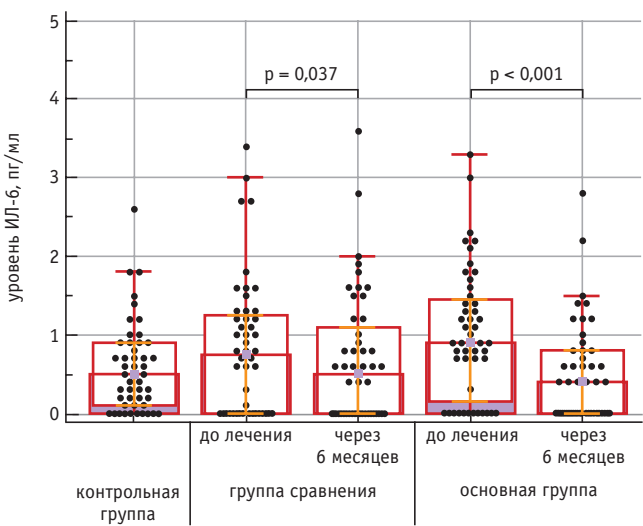
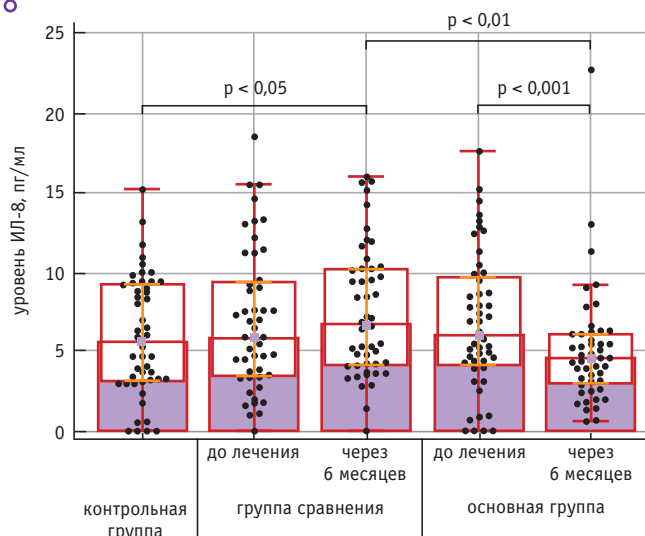


Рис. 4. Уровни интерлейкина 8 (ИЛ-8) в сыворотке крови женщин с климактерическим синдромом в динамике терапии и в контрольной группе
Fig. 4. Changes in interleukin 8 (IL-8) serum levels in women with menopausal syndrome during therapy and in controls



ОБСУЖДЕНИЕ

У женщин в ранней постменопаузе с признаками КС наблюдается повышенная продукция провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8 ($p < 0,05$). Показано также, что частота КС значительно выше среди пациенток с уровнями 25(OH)D менее 20,0 нг/мл, которые соответствуют дефициту VD ($p < 0,05$).

Выявленная нами связь КС с дефицитом VD, а также пониженное содержание 25(OH)D при КС у подавляющего большинства обследованных женщин (89,4%) послужили основанием для проведения стандартной коррекции недостатка этого витамина. Комбинация фитоэстрогенов и холекальциферола обеспечила более выраженное уменьшение тяжести клинических проявлений КС и нормализацию уровня ИЛ-8 за счет снижения продукции цитокина в динамике лечения ($p < 0,001$).

Полученные нами данные о высокой частоте недостаточности и дефицита VD у женщин в постменопаузе согласуются с результатами исследования Н. Vázquez-Lorente

и соавт. [14]. Дефицит VD может быть одним из факторов возникновения клинических признаков КС [15], а нормализация уровня 25(OH)D может способствовать снижению интенсивности симптомов синдрома [16].

К настоящему времени не вызывает сомнений важная роль VD в функционировании различных органов и систем организма человека. Среди широкого спектра эффектов витамина, как скелетных, так и экстраскелетных, особое место занимает его иммуотропное действие. VD обладает способностью через соответствующие рецепторы влиять на активность моноцитов/макрофагов, Т- и В-лимфоцитов, других клеток иммунной системы, обеспечивая регуляцию их пролиферации и созревания, контролируя их физиологические функции, в том числе секрецию ими различных цитокинов. При этом дефицит VD приводит к снижению эффективности иммунного ответа, чрезмерной активации иммунокомпетентных клеток, увеличению продукции провоспалительных цитокинов, что сопряжено с повышением риска развития аутоиммунных и аллергических заболеваний, восприимчивости к различным инфекциям, онкологическим заболеваниям [17].

В связи с вышеизложенным одним из вероятных механизмов действия VD на клинические проявления КС может быть его опосредованное влияние на патогенез КС через регулирующее воздействие на клетки иммунной системы, в том числе через его свойства ингибировать чрезмерный синтез провоспалительных цитокинов.

К настоящему времени есть единичные исследования, выводы которых подтверждают роль изменений цитокинового баланса в развитии КС. Установлено, что при КС увеличены уровни некоторых провоспалительных цитокинов, в частности ФНО- α и ИЛ-8 [18]. На значимую связь повышения концентрации циркулирующего ИЛ-8 с наличием и тяжестью приливов указывают А. Malutan и соавт. [19]. Показана связь между системным воспалением и депрессией как одним из проявлений КС в пери- и постменопаузе [7, 20]. Обнаружено также значительное повышение на фоне депрессии уровней ИЛ-6 и ФНО- α в сыворотке крови женщин в перименопаузе [6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами результаты свидетельствуют о наличии благоприятных клинических и иммунологических эффектов от приема препарата витамина D у женщин с КС, и это целесообразно использовать при проведении лечебно-профилактических мероприятий у таких пациенток.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Майлян Э.А. — разработка концепции и дизайна исследования, планирование исследования, интерпретация данных, утверждение рукописи для публикации; Джеломанова Е.С. — обзор литературы, отбор, клиническое обследование, лечение пациенток, статистическая обработка, анализ результатов; Резниченко Н.А. — участие в разработке дизайна исследования, проверка критически важного содержания; Багрий А.Э. — обзор литературы, клиническое обследование пациенток; Трунова О.А. — статистическая обработка материала, написание статьи, проверка текста; Немсадзе И.Г. — лечение и наблюдение за пациентками, написание статьи, формулирование выводов.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Maylyan, E.A. — development of the concept and design of the study, planning the study, interpretation of data, approval of the manuscript for publication; Dzhelomanova, E.S. — literature review, selection, clinical examination, treatment of patients, statistical processing, analysis of results; Reznichenko, N.A. — participation in the development of the study design, verification of critical content; Bagriy, A.E. — literature review, clinical examination of patients; Trunova, O.A. — statistical processing of material, writing an article, checking the text; Nemsadze, I.G. — treatment and monitoring of patients, writing an article, formulating conclusions.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
 The authors declare no conflict of interest.

Этическое утверждение и информированное согласие / Ethics approval and consent for publication

Исследование одобрено этическим комитетом Донецкого государственного медицинского университета им. М. Горького (протокол № 27/5-1 от 14.04.2021 г.). Все пациентки подписали письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

The study was approved by the ethics committee at the Donetsk State Medical University named after M. Gorky (protocol No. 27/5-1 dated 14 April 2021). All patients signed voluntarily informed consent form for the participation in the study.

Об авторах / About the authors

Майлян Эдуард Апетнакович / Maylyan, E.A. — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии и аллергологии Донецкого государственного медицинского университета им. М. Горького. 283003, г. Донецк, пр-т Ильича, д. 16. eLIBRARY.RU SPIN: 5420-2760. <https://orcid.org/0000-0003-2845-7750>. E-mail: maylyan.ea@yandex.com

Джеломанова Екатерина Сергеевна / Dzhelomanova, E.S. — к. м. н., врач-эндокринолог Донецкого клинического территориального медицинского объединения. 283003, г. Донецк, пр-т Ильича, д. 14. eLIBRARY.RU SPIN: 9648-5288. <https://orcid.org/0009-0002-4198-1741>. E-mail: katy.dzhelomanova@mail.ru

Резниченко Наталья Анатольевна / Reznichenko, N.A. — д. м. н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». 295051, Россия, г. Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7. eLIBRARY.RU SPIN: 9740-2247. <https://orcid.org/0000-0003-3396-1046>. E-mail: professorreznichenko@mail.ru

Багрий Андрей Эдуардович / Bagriy, A.E. — д. м. н., профессор, проректор по последипломному образованию и лечебной работе, заведующий кафедрой внутренних болезней № 2 Донецкого государственного медицинского университета им. М. Горького. 283003, г. Донецк, пр-т Ильича, д. 16. eLIBRARY.RU SPIN: 7120-1227. <https://orcid.org/0000-0003-2592-0906>. E-mail: bagriyae@mail.ru

Трунова Ольга Арнольдовна / Trunova, O.A. — д. м. н., профессор кафедры организации высшего образования, управления здравоохранением и эпидемиологии Донецкого государственного медицинского университета им. М. Горького. 283003, г. Донецк, пр-т Ильича, д. 16. eLIBRARY.RU SPIN: 2591-9692. <https://orcid.org/0000-0003-0125-1349>. E-mail: olgatrunov@yandex.ru

Немсадзе Илона Гурамовна / Nemsadze, I.G. — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Донецкого государственного медицинского университета им. М. Горького. 283003, г. Донецк, пр-т Ильича, д. 16. <https://orcid.org/0000-0001-9436-6406>. E-mail: inemsadze@bk.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Avis N.E. Vasomotor symptoms across the menopause transition: differences among women. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2018;45(4):629–40. DOI: 10.1016/j.ogc.2018.07.005
2. Nappi R.E., Kroll R., Siddiqui E., Stoykova B. et al. Global cross-sectional survey of women with vasomotor symptoms associated with menopause: prevalence and quality of life burden. *Menopause.* 2021;28(8):875–82. DOI: 10.1097/GME.0000000000001793
3. Ozdemir K., Sahin S., Guler D.S., Unsal A. et al. Depression, anxiety, and fear of death in postmenopausal women. *Menopause.* 2020;27(9):1030–6. DOI: 10.1097/GME.0000000000001578
4. Yadav V., Jain A., Dabar D., Goel A.D. et al. A meta-analysis on the prevalence of depression in perimenopausal and postmenopausal women in India. *Asian J. Psychiatr.* 2021;57:102581. DOI: 10.1016/j.ajp.2021.102581
5. Monteleone P., Mascagni G., Giannini A., Genazzani A.R. et al. Symptoms of menopause — global prevalence, physiology and implications. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2018;14(4):199–215. DOI: 10.1038/nrendo.2017.180
6. Guo L., Ren L., Zhang C. Relationship between depression and inflammatory factors and brain-derived neurotrophic factor in patients with perimenopause syndrome. *Exp. Ther. Med.* 2018;15(5):4436–40. DOI: 10.3892/etm.2018.5985
7. Pasquali M.A., Harlow B.L., Soares C.N., Otto M.W. et al. A longitudinal study of neurotrophic, oxidative, and inflammatory markers in first-onset depression in midlife women. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2018;268(8):771–81. DOI: 10.1007/s00406-017-0812-z
8. Arslanica T., Korkmaz H., Arslanica S.B., Pehlivanoglu B. et al. The relationship between vitamin D and vasomotor symptoms during the postmenopausal period. *Clin. Lab.* 2020;66(7). DOI: 10.7754/Clin. Lab.2019.191116
9. Liu C., Kuang X., Li K., Guo X. et al. Effects of combined calcium and vitamin D supplementation on osteoporosis in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Funct.* 2020;11(12):10817–27. DOI: 10.1039/d0fo00787k
10. Riazi H., Ghazanfarpour M., Taebi M., Abdolalian S. Effect of vitamin D on the vaginal health of menopausal women: a systematic review. *J. Menopausal Med.* 2019;25(3):109–16. DOI: 10.6118/jmm.19194
11. LeBlanc E.S., Hedlin H., Qin F., Desai M. et al. Calcium and vitamin D supplementation do not influence menopause-related symptoms: results of the Women's Health Initiative Trial. *Maturitas.* 2015;81(3):377–83. DOI: 10.1016/j.maturitas.2015.04.007
12. Polissen A.F., Andrade A.T.L., Ribeiro L.C., Castro I.Q. et al. Effects of a continuous-combined regimen of low-dose hormone therapy (oestradiol and norethindrone acetate) and tibolone on the quality of life in symptomatic postmenopausal women: a double-blind, randomised study. *Maturitas.* 2013;74(2):172–8. DOI: 10.1016/j.maturitas.2012.11.001
13. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы эндокринологии.* 2016;62(4):60–84. Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Ya., Belaya Zh.E., Dzeranova L.K. et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problems of Endocrinology.* 2016;62(4):60–84. (in Russian). DOI: 10.14341/probl201662460-84
14. Vázquez-Lorente H., Herrera-Quintana L., Molina-López J., Gamarra-Morales Y. et al. Response of vitamin D after magnesium intervention in a postmenopausal population from the province of Granada, Spain. *Nutrients.* 2020;12(8):2283. DOI: 10.3390/nu12082283
15. Озолина Л.А., Савченко Т.Н., Сафонина М.С., Оверко А.В. Значение витамина D для здоровья женщин перименопаузального периода. *Медицинский совет.* 2020;13:84–90. Ozolina L.A., Savchenko T.N., Safonina M.S., Overko A.V. The value of vitamin D for the health of perimenopausal women. *Medical Council.* 2020;13:84–90. (in Russian). DOI: 10.21518/2079-701X-2020-13-84-90
16. Пестрикова Т.Ю., Ячинская Т.В. Оценка эффективности комплексного подхода к лечению менопаузальных симптомов у женщин периода ранней постменопаузы на фоне дефицита витамина D. *Медицинский алфавит.* 2017;4(37):6–9. Pestrikova T.Yu., Yachinskaya T.V. Evaluating effectiveness of comprehensive approach to treatment of menopausal symptoms in early postmenopausal women with vitamin D deficiency. *Medical Alphabet.* 2017;4(37):6–9. (in Russian)
17. Майлян Э.А., Резниченко Н.А., Майлян Д.Э. Ассоциации генетических полиморфизмов генов системы витамина D с некоторыми заболеваниями человека. *Вятский медицинский вестник.* 2017;54(2):30–40. Maylyan E.A., Reznichenko N.A., Maylyan D.E. Associations between polymorphisms of vitamin D system genes and different diseases. *Vyatka Medical Vestnik.* 2017;54(2):30–40. (in Russian)
18. Huang W.Y., Hsin I.L., Chen D.R., Chang C.C. et al. Circulating interleukin-8 and tumor necrosis factor-α are associated with hot flashes in healthy postmenopausal women. *PLoS One.* 2017;12(8):e0184011. DOI: 10.1371/journal.pone.0184011
19. Malutan A., Costin N., Duncea I., Georgescu Pepene C.E. et al. Interleukin-8 and vasomotor symptoms in natural and surgically induced menopause. *Acta Endocrinologica.* 2013;9(1):133–44. DOI: 10.4183/aeb.2013.133
20. Ma Y., Balasubramania R.N., Pagoto S.L., Schneider K.L. et al. Relations of depressive symptoms and antidepressant use to body mass index and selected biomarkers for diabetes and cardiovascular disease. *Am. J. Public Health.* 2013;103(8):e34–43. DOI: 10.2105/AJPH.2013.301394

Поступила / Received: 29.08.2023

Принята к публикации / Accepted: 14.12.2023