

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ВЫСШЕГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

На правах рукописи

Джеломанова Екатерина Сергеевна

УДК 618.173-092+615.37

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
ВИТАМИНА D В ЛЕЧЕНИИ ЖЕНЩИН С КЛИМАКТЕРИЧЕСКИМ
СИНДРОМОМ**

3.3.3 – Патологическая физиология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
доцент Майлян Э.А.

*Экземпляр, идентичный всем
существующим, у Учёного секретаря
Диссертационного совета Д 01.022.05
Кравченко А. И.*

Донецк – 2022

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
РАЗДЕЛ 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1.1 Распространенность и проявления ранних симптомов климактерического синдрома	14
1.2. Патогенез ранних проявлений климактерического синдрома	20
1.3. Современные подходы к терапии ранних проявлений климактерического синдрома	32
РАЗДЕЛ 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	48
2.1. Дизайн исследования и характеристика обследованных женщин.....	48
2.2. Клинические методы исследования.....	52
2.3. Лабораторные методы исследования.....	53
2.4. Статистические методы исследования.....	55
РАЗДЕЛ 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ЖЕНЩИН В РАННЕЙ ПОСТМЕНОПАУЗЕ И ЕЕ СВЯЗЬ С НАСЫЩЕННОСТЬЮ ВИТАМИНОМ D	57
3.1. Распространенность и клиническая характеристика климактерического синдрома среди женщин в период ранней постменопаузы	57
3.2. Частота климактерического синдрома среди женщин в период ранней постменопаузы в зависимости от сывороточного уровня витамина D	60
3.3. Ассоциации между сывороточным уровнем витамина D и выраженностью симптомов климактерического синдрома у женщин в период ранней постменопаузы	64
РАЗДЕЛ 4. ОСОБЕННОСТИ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА У ЖЕНЩИН В РАННЕЙ ПОСТМЕНОПАУЗЕ С КЛИМАКТЕРИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ	87
4.1. Концентрации отдельных гормонов у женщин в период ранней постменопаузы с климактерическим синдромом	87

4.2. Корреляция между показателями гормонов и симптомами шкалы Грина, уровнем витамина D у женщин с КС в ранней постменопаузе	93
РАЗДЕЛ 5. ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС У ЖЕНЩИН В РАННЕЙ ПОСТМЕНОПАУЗЕ С КЛИМАКТЕРИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ	101
5.1. Концентрации отдельных цитокинов у женщин в период ранней постменопаузы с климактерическим синдромом	101
5.2. Корреляция между показателями цитокинов, клиническими признаками климактерического синдрома, уровнями витамина D и гормонов у женщин в период ранней постменопаузы	108
РАЗДЕЛ 6. ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА ВИТАМИНА D В ЛЕЧЕНИИ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО СИНДРОМА	120
6.1. Сравнительный анализ частоты и тяжести симптомов КС у женщин в динамике терапии	121
6.2. Сравнительный анализ сывороточных уровней витамина D и отдельных цитокинов у женщин в динамике терапии	134
АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	148
ВЫВОДЫ.....	157
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	160
СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	161
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	163

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Климактерический синдром (КС) представляет собой совокупность вегетативно-сосудистых, психических и обменно-эндокринных нарушений, которые возникают вследствие снижения гормональной функции яичников в комплексе с общим старением организма, резко снижают качество жизни и являются предикторами большого числа более поздних нарушений, включая сердечно-сосудистые и обменно-метаболические [1, 8]. Данный синдром является патологическим состоянием, характерным для большинства женщин в период перехода от репродуктивной фазы к пожилому возрасту.

Ранними проявлениями КС являются вегетососудистые и эмоционально-психические нарушения. Вегетососудистые симптомы (вазомоторные менопаузальные симптомы – ВМС) представляют собой наиболее частые ранние признаки КС, которые возникают во время менопаузального перехода у 67% женщин Европы, 68% женщин США и 62% женщин Японии [130]. ВМС включают приливы жара, головные боли, озноб, головокружение, тахикардию, симпатoadреналовые и вагоинсулярные кризы.

Наряду с вегетососудистыми нарушениями наиболее частыми признаками КС являются также эмоционально-психические симптомы. К ним относят депрессию, раздражительность, нарушение сна, сонливость, тревожность, снижение настроения и внимания, ухудшение памяти [141].

Патофизиология приливов жара до настоящего времени полностью не раскрыта. В настоящее время считается, что ведущую роль в этиопатогенезе приливов играет дефицит эстрогенов [46]. Предполагается также участие таких механизмов, как норадреналин-серотониновая система [284], сигнальная система гипоталамического кинспептина, нейрокина В и динарфина [198].

Вместе с тем, необходимо отметить, что в последние годы появляются данные о роли в патогенезе климактерического синдрома также и иммунных факторов. В ряде научных исследований показано, что женщины, имеющие естественную менопаузу или менопаузу, обусловленную хирургическим

вмешательством, характеризуются увеличением продукции ряда цитокинов, в частности интерлейкина (ИЛ) -1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухолей α (ФНО α) и др. Причем установлено, что у женщин с проявлениями КС уровень отдельных цитокинов (ИЛ-8, ФНО α и др.) достигает более высоких значений, чем у женщин без приливов [65, 154]. На основании полученных результатов авторы делают выводы, что приливы могут быть связаны с системным воспалением слабой степени.

Также необходимо отметить, что среди женщин с приливами достоверно повышено количество лиц, имеющих дефицит витамина D – концентрации 25(ОН)D ниже 20 нг/мл [289]. Выполнение множественного регрессионного анализа показало, что снижение уровня 25(ОН)D на одну единицу увеличивает риск приливов на 5,9%.

Таким образом, женщины с проявлениями КС имеют повышенные концентрации провоспалительных цитокинов и сниженные показатели насыщенности организма витамином D. Учитывая свойства вышеуказанного витамина оказывать регулирующее влияние на функционирование иммунной системы [12] актуальность углубленного изучения влияния витамина D на патогенетические механизмы и клинические проявления климактерического синдрома очевидна.

Степень разработанности проблемы

Публикации, посвященные изучению распространенности климактерического синдрома среди женщин в период ранней постменопаузы в зависимости от сывороточного содержания витамина D немногочисленны. Чаще приводятся эпидемиологические данные наиболее распространенных отдельных ранних его проявлений – приливов, депрессивных состояний, нарушения сна без анализа влияния степени насыщения витамином D. Тем не менее, накопленные на сегодня данные демонстрируют широкую распространенность КС в различных регионах мира. Вместе с тем, анализ выводов различных исследований показывает достаточно широкие колебания полученных результатов о частоте регистрации изучаемой патологии, в том числе в зависимости от региона

проживания. При этом актуальные данные о распространенности КС среди женщин Донецкого региона в доступных источниках отсутствуют. Необходимо отметить также и отсутствие региональных данных о частоте отдельных проявлений указанной патологии.

Несмотря на достаточно глубокое понимание патогенеза климактерического синдрома, данные об особенностях системного воспаления, в частности продукции провоспалительных цитокинов, у женщин с КС представлены единичными работами. Кроме того, наблюдаются противоречивые результаты изучения уровней таких ключевых иммунных факторов, как ФНО α , ИЛ-6, ИЛ-8. Имеются лишь единичные исследования по изучению взаимосвязей между продукцией провоспалительных цитокинов, от которых зависит сила и характер иммунного и воспалительного ответа, и тяжестью КС и отдельных его симптомов, эндокринными маркерами, результаты их также носят противоречивый характер. Отсутствуют данные об ассоциации интенсивности системного воспаления с уровнем холекальциферола у таких пациентов.

Имеются научные публикации, в которых отражается влияние заместительной гормональной терапии или фитоэстрогенотерапии КС как на клинические проявления, так и на отдельные факторы иммунного ответа. Но при этом отсутствуют работы, посвященные комплексной оценке вышеуказанных показателей в динамике лечения женщин с КС.

Практически не освещена тема использования в лечении климактерического синдрома приема препаратов витамина D. В единичных работах, исследовавших частично данную проблему, имеются противоречивые сведения о влиянии холекальциферола на тяжесть течения и цитокиновый профиль пациентов. Не изучены патогенетические механизмы эффекта приема холекальциферола на фоне гормональной заместительной терапии или приема фитоэстрогенов.

Понимание мультифакторной природы КС диктует необходимость использования комплексного подхода для оценки этиопатогенеза заболевания. Именно комплексное исследование роли взаимосвязанных и взаимовлияющих друг на друга эндокринных, иммунных факторов, других особенностей женщин

даст возможность более полно охарактеризовать причины и детализировать механизмы патогенеза заболевания, разработать научно-обоснованные эффективные методы лечения патологии, дополняющие заместительную гормонотерапию или являющихся ее альтернативой.

Все вышеизложенное свидетельствует о важной научной и практической значимости научно-исследовательской работы, предполагающей проведение комплексного изучения различных этиопатогенетических факторов (эндокринных и иммунных) при КС и оценку эффективности использования препаратов витамина D в комплексном лечении данных пациентов. Результаты комплексного исследования позволят получить новые сведения о патогенезе заболевания, разработать алгоритм ведения пациентов, использование которого в практическом здравоохранении даст возможность увеличить эффективность лечения женщин с климактерическим синдромом путем назначения холекальциферола.

Цель исследования – определить механизмы влияния витамина D на патогенез климактерического синдрома у женщин и обосновать использование его препаратов для повышения эффективности лечения.

Задачи исследования

1. Исследовать распространенность и клиническую характеристику климактерического синдрома среди женщин Донецкого региона в ранней постменопаузе, в том числе в зависимости от уровней витамина D.
2. Определить особенности гормонального статуса у женщин в ранней постменопаузе с климактерическим синдромом и их ассоциации с клиническими проявлениями КС.
3. Изучить иммунные показатели у женщин в ранней постменопаузе с климактерическим синдромом и корреляции их уровней с клиническими проявлениями КС.
4. Оценить динамику клинических проявлений климактерического синдрома у женщин при проведении стандартной заместительной гормональной терапии или фитоэстрогенотерапии в комбинации с препаратом витамина D.
5. Определить патогенетические эффекты препарата витамина D при

использовании его в комплексе со стандартной заместительной гормональной терапией или фитоэстрогенотерапией у женщин раннего постменопаузального возраста с климактерическим синдромом.

Объект исследования: влияние витамина D на патогенез климактерического синдрома у женщин.

Предмет исследования: эндокринные, иммунные показатели и эффективность лечения.

Научная новизна

В работе впервые описана распространенность и тяжесть климактерического синдрома, а также отдельных его симптомов среди женщин Донецкого региона в период ранней постменопаузы. Впервые показаны частота климактерического синдрома в зависимости от сывороточного уровня витамина D, ассоциации между сывороточным уровнем витамина D и выраженностью симптомов КС. Впервые проведено комплексное обследование женщин с климактерическим синдромом с определением эндокринных и иммунных показателей. Впервые установлен комплекс нарушений в иммунном статусе у женщин КС (увеличение концентраций ИЛ-6, ИЛ-8, RANKL). Впервые показаны взаимосвязи между выраженностью клинических симптомов климактерического синдрома и показателями гормонов и цитокинов.

Впервые выполнена сравнительная оценка динамики клинических и иммунных показателей у женщин с КС в процессе заместительной гормонотерапии или фитоэстрогенотерапии с и без использования препарата витамина D в качестве дополнения к лечению. Впервые установлены патогенетические механизмы (изменение иммунных факторов) эффекта витамина D при климактерическом синдроме.

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов

В диссертации представлены теоретическое обобщение и практическое решение актуальной научной задачи – патогенетическое обоснование использования препарата витамина D в комплексном лечении женщин с климактерическим синдромом.

Сделанные в работе выводы свидетельствуют об актуальности и широкой распространенности КС среди женского населения Донецкого региона в период ранней постменопаузы.

Полученные результаты существенно расширяют наши знания о патогенезе климактерического синдрома, об эффектах заместительной гормональной терапии и фитоэстрогенотерапии как самостоятельного подхода в лечении заболевания, так и в комплексе с приемом холекальциферола, на патогенетические механизмы КС. Кроме того, сделанные выводы обосновывают целесообразность назначения в клинической практике препарата витамина D при лечении женщин с климактерическим синдромом. Прием холекальциферола позволяет стабилизировать патологический процесс, добиваться снижения частоты и тяжести клинических проявлений КС, уменьшения выраженности системного воспаления. Полученные эффекты витамина D при назначении его в комплексном лечении ранних проявлений климактерического синдрома свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований с целью совершенствования методики применения холекальциферола в комплексном лечении КС (использование индивидуального подхода, испытание различных схем приема препарата и т.д.).

Методы исследования

При проведении исследования были использованы клинические методы – для выявления у женщин ранних симптомов климактерического синдрома и наблюдения за ними в процессе лечения; лабораторно-диагностические – для изучения эндокринных и иммунных показателей; статистические – для обработки полученных результатов.

Для достижения цели и решения поставленных задач программа исследования включала два этапа. На первом этапе была изучена распространенность КС, в том числе в зависимости от сывороточного содержания витамина D, а также гормональные и иммунные показатели. Всего было комплексно обследовано 328 лиц женского пола в возрасте от 48 до 57 лет с продолжительностью менопаузы до 5 лет, отобранным случайным образом.

На втором этапе исследования была выполнена оценка клинической и патогенетической эффективности использования витамина D в комплексной терапии женщин с климактерическим синдромом. Было проведено обследование 229 женщин с КС как до инициации лечения, так и спустя 6 месяцев гормональной заместительной терапии или фитоэстрогенотерапии с или без приема холекальциферола, что позволило оценить особенности клинического течения, эндокринного и иммунного статуса у женщин с КС, в том числе в динамике лечения.

Для этого все женщины с климактерическим синдромом были распределены в 4 равноценные группы. Первая группа получала стандартную гормональную заместительную терапию препаратом Фемостон® 1/10. Во вторую группу вошли женщины, которым в дополнение к аналогичному 6 месячному курсу лечения препаратом Фемостон® 1/10 был назначен прием холекальциферола в форме препарата Аквадетрим®, в насыщающей (при необходимости), а затем поддерживающей дозе. Третья группа женщин с КС получала терапию комплексом изофлавонов сои, аминокислот бета-аланина и 5-гидрокситриптофана и витаминов «Менсе» в течение 6 месяцев. В четвертую группу вошли женщины, которым в дополнение к аналогичному 6 месячному курсу лечения препаратом «Менсе» был назначен прием Аквадетрим® в насыщающей (при необходимости), а затем поддерживающей дозе.

Клиническая характеристика женщин оценивалась на основании результатов использования шкалы Грина. Лабораторное исследование включало определение 25(ОН)D, гормонов и цитокинов. Контрольными данными служили результаты лабораторного обследования 73 условно здоровых женщин аналогичного возраста без климактерического синдрома.

Положения, выносимые на защиту

1. В Донецком регионе наблюдается высокая распространенность климактерического синдрома среди женщин в период ранней постменопаузы, наиболее частыми и тяжело протекающими симптомами которого являются нарушения сна, чувства недовольства или депрессии, головные боли и приливы.

Дефицит витамина D у женщин сопровождается повышением частоты регистрации и тяжести КС.

2. Женщины с КС характеризуются изменениями эндокринных параметров, ассоциациями уровня ряда гормонов с тяжестью течения КС и отдельных его симптомов.

3. Для женщин в ранней постменопаузе с климактерическим синдромом характерно повышение концентраций в сыворотке крови ряда провоспалительных цитокинов, уровни которых имеют прямые ассоциации с выраженностью клинических проявлений климактерического синдрома.

4. Использование как заместительной гормонотерапии, так и фитоэстрогенотерапии сопровождается снижением частоты и тяжести клинических проявлений КС, а также системной секреции провоспалительных цитокинов. При этом описанные изменения более выражены на фоне приема ЗГТ.

5. Назначение приема препарата витамина D в комплексном лечении женщин с КС обуславливает существенное усиление эффекта основной терапии, что проявляется снижением частоты и тяжести большего числа симптомов заболевания, а также ингибирование системного воспаления.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов исследования определяется достаточным объемом репрезентативного клинико-лабораторного материала, корректным формированием изучаемых выборок, использованием современных научных принципов, средств и методов исследований, выбором адекватных методов математического анализа. Положения, изложенные в диссертации, базируются на полученных данных и соответствуют материалу в публикациях.

Материалы диссертации были представлены на 84-м международном медицинском конгрессе молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины» (г. Донецк, 2022); VII Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста» (г. Рязань, 2022); I Международной научно-практической конференции «Современный взгляд на

проблемы внутренней медицины» (г. Курск, 2022); VI Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать...болезнь» (г. Донецк, 2022)

Диссертация является самостоятельным научным трудом соискателя. Автор совместно с научными руководителями сформулировал идею работы. Самостоятельно провел информационно-патентный поиск и, исходя из результатов анализа современного состояния проблемы по данным научной литературы, обосновал актуальность и необходимость проведения исследования, сформулировал его цель и задачи, определил дизайн исследования.

Диссертантом лично проведен отбор женщин в исследование с учетом критериев включения и исключения, сделаны назначения на исследования и лечение, выполнено клиническое наблюдение за пациентами в ходе лечения.

Соискателем самостоятельно осуществлена статистическая обработка полученных в ходе исследования данных, проанализированы результаты исследования, написаны все разделы диссертации, сформулированы ее основные положения, выводы и практические рекомендации, оформлен автореферат.

Автор самостоятельно готовил материалы для публикаций и докладов, в процессе написания работы не использовал идеи и разработки соавторов. Существенная роль диссертанта в совместных публикациях подтверждена соавторами.

Внедрение в практику результатов исследования

Научные результаты, полученные в диссертации, внедрены в практическую деятельность лечебно-профилактических учреждений ДНР: Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение (ДОКТМО), ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «ЦЕНТРАЛЬНАЯ ГОРОДСКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА №3 Г. ДОНЕЦКА», ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «ЦЕНТРАЛЬНАЯ ГОРОДСКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА №9 Г. ДОНЕЦКА», Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, ЯСИНОВАТСКАЯ ЦЕНТРАЛЬНАЯ РАЙОННАЯ БОЛЬНИЦА.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 7 научных работ, в том числе: 5 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Донецкой Народной Республики и Российской Федерации для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук, 2 тезиса в материалах конгрессов и конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 198 страницах печатного текста, состоит из «Введения», «Обзора литературы», «Материалов и методов исследования», пяти глав собственных исследований, раздела «Анализ и обсуждение результатов исследования», «Выводов», «Практических рекомендаций», списка использованной литературы, насчитывающей 319 наименований (из них 17 отечественных и 302 – зарубежных источников). Диссертация содержит 17 таблиц и иллюстрирована 58 рисунками.

РАЗДЕЛ 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Распространенность и проявления ранних симптомов климактерического синдрома

Климактерический синдром представляет собой совокупность вегетативно-сосудистых, психических и обменно-эндокринных нарушений, которые возникают вследствие снижения гормональной функции яичников в комплексе с общим старением организма, резко снижают качество жизни и являются предикторами большого числа более поздних нарушений, включая сердечно-сосудистые и обменно-метаболические [1, 8].

Типы нарушений, характеризующие КС представлены на рисунке 1.1. Вегетососудистые нарушения (вазомоторные симптомы – ВМС) представляют собой наиболее частые ранние проявления КС. ВМС возникают во время менопаузального перехода у 67% женщин Европы, 68% женщин США и 62% женщин Японии [130]. Исследование 627 ливанских женщин в возрасте 45-67 лет установило, что приливы жара испытывали 62,5% участников [31]. В среднем женщины сообщают о 4–5 приливах в день [125, 232], хотя у некоторых из них может регистрироваться до 20 приливов в день [50]. При этом каждая четвертая женщина сообщает о ежедневном возникновении ВМС [125]. Чаше сообщается о дневных приливах, хотя это может быть связано с трудностью в восприятии или регистрации ночных симптомов [255]. Возникновение приливов жара нередко предшествует наступлению менопаузы. Так, Harlow S.D. и соавт. (2020) установили, что за 5-10 лет до наступления менопаузы около 20% женщин сообщают о приливах и ночной потливости, а к моменту наступления менопаузы частота указанных симптомов возрастает до ~60% и ~40% соответственно [202]. Продолжительность вегетососудистых проявлений КС составляет в среднем 7,4 года [13]. В то же время, результаты ряда исследований свидетельствуют, что нередко их продолжительность может достигать 10 лет и более [42, 287].

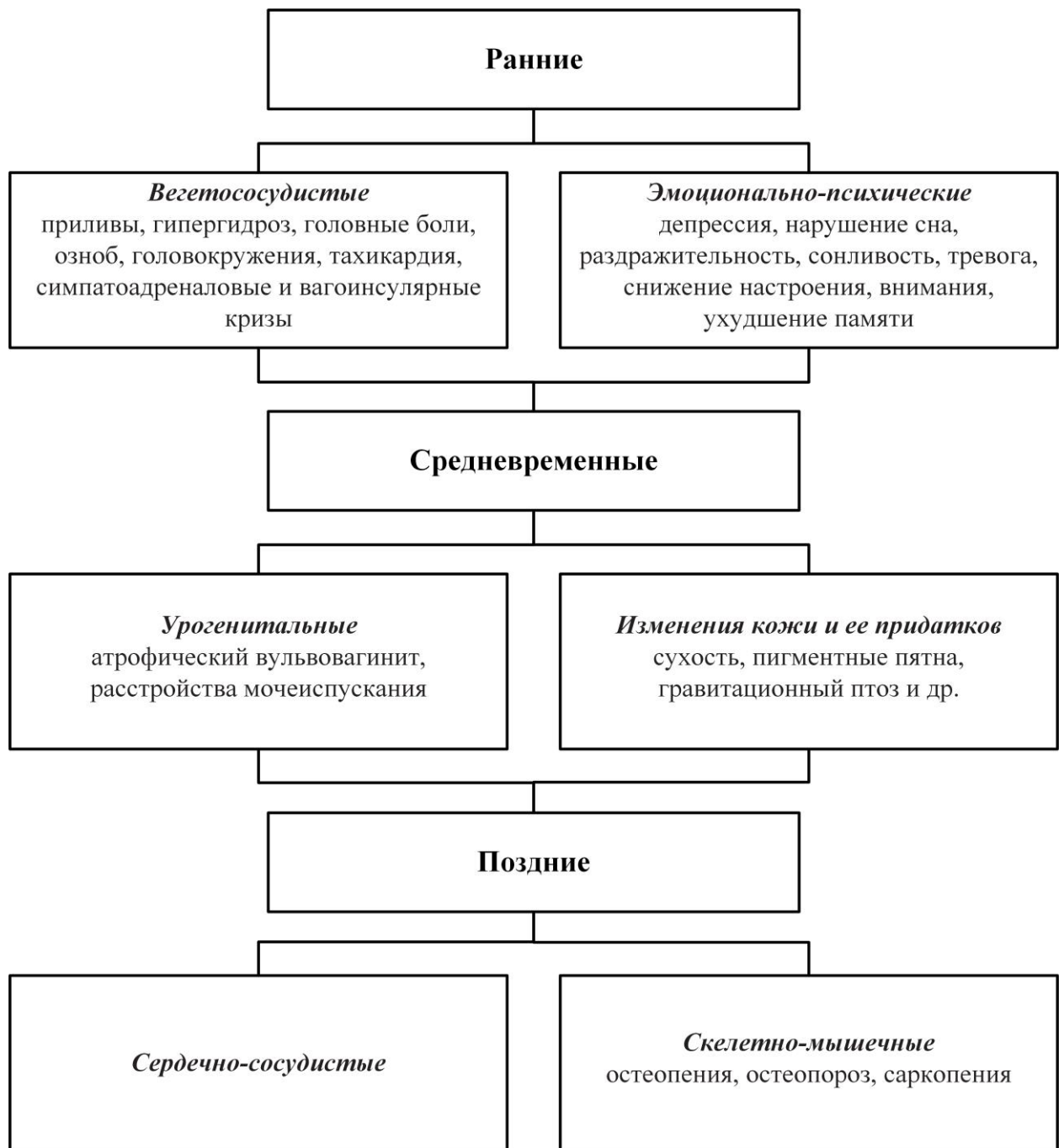


Рисунок 1.1. Типы нарушений при климактерическом синдроме [13].

К доказанным факторам риска возникновения приливов относят статус менопаузы; тревожные или депрессивные состояния перед менопаузой; общая чувствительность к симптомам; негроидная раса; курение; прием химиотерапевтических препаратов или антагонистов эстрогенов [42].

ВМС длятся дольше у женщин, у которых симптомы начинаются в более ранний период климактерия. Средняя продолжительность частых или умеренных/тяжелых ВМС составляет примерно 3,5 года у женщин, симптомы у

которых начинаются в постменопаузе, и 11,5 у женщин с возникновением ВМС в начале менопаузального перехода [123, 268].

Эпидемиологические исследования показали, что распространенность и вид симптомов менопаузы значительно различается среди женщин разных национальностей [270]. Наиболее часто ВМС испытывают темнокожие женщины, в то время как американки китайского и японского происхождения сообщали о симптомах реже. В частности, распространенность менопаузальных симптомов среди 6364 китайских женщин 40–55 лет составила 15,7%, с максимумом в постменопаузе (21,5%) [229]. Было высказано предположение, что связь между стрессом и симптомами менопаузы может помочь объяснить некоторые из этих вариаций [36]. Для белых женщин наиболее характерны вазомоторные симптомы, такие как приливы и ночная потливость, азиатские же женщины в основном страдают от физических и соматических симптомов, таких как головные боли, боли в теле или суставах и проблемы со сном [44, 230].

Показано, что как активное, так и пассивное курение связаны с большей вероятностью возникновения ВМС [31, 174, 212]. Активные курильщики имеют на 60% более высокую вероятность возникновения ВМС даже с поправкой на влияющие факторы, такие как образование и расовая/этническая принадлежность [175]. Возможно, это связано с антиэстрогенными эффектами курения табака.

Среди женщин в пременопаузе, получающих как химиотерапию, так и антиэстрогенную гормональную терапию, распространенность вазомоторных симптомов достигает 90% [190] и может привести к отказу от приема данных препаратов. Сообщается, что несоблюдение антиэстрогенной гормонотерапии, в частности, при лечении рака молочной железы женщинами в постменопаузе, колеблется от 25% до 55%. При этом основной причиной прекращения лечения является развитие у женщин побочных эффектов в виде вазомоторных явлений [57].

Результаты ряда исследований показывают, что на рост частоты и тяжести симптомов менопаузы могут оказывать влияние стрессовые переживания [40, 237]. Arnot M. et al. (2021) приводят данные, что наличие психологического

дискомфорта, вызванного стрессом, связано с ростом частоты ВМС на 21% [36]. Кроме того, среди женщин с КС, установлена связь тяжести ВМС с общей чувствительностью и вниманием к собственным ощущениям [268].

Данные о влиянии других факторов (физическая активность, употребление алкоголя, диетические предпочтения) противоречивы и требуют дальнейшего уточнения [42].

Симптомы приливов описываются пациентами как внезапно преходящее ощущение сильного жара в верхней части грудной клетки, лице и шее, которое быстро принимает генерализованный характер [31]. Такое ощущение обычно длится около 3-10 минут с колебаниями от 30 секунд до 60 мин [7, 31]. ВМС могут различаться по интенсивности или тяжести: некоторые женщины сообщают только о легких преходящих симптомах, а другие жалуются на обильное потоотделение, гиперемию кожи, учащенное сердцебиение, а также озноб, головокружение, чувство беспокойства, нарушении сна [41, 122].

К наиболее частым эмоционально-психическим симптомам КС относят депрессивные симптомы, раздражительность, нарушение сна и др. [141].

Установлено, что во время перехода к менопаузе существенно повышается риск возникновения эпизодов депрессии. Риск развития тяжелой депрессии у женщин в перименопаузе примерно в 3 раза выше по сравнению с женщинами в пременопаузе [248].

Обследование 485 турецких женщин в возрасте от 35 до 78 лет в периоды перименопаузы и постменопаузы показало, что 41% из них указывает на наличие депрессии в той или иной форме [74]. Аналогичное исследование, проведенное ранее среди 685 турецких женщин в возрасте от 45 до 59 лет продемонстрировало сходную частоту симптомов депрессии, составившую 41,8% [298]. В исследованиях, проведенных в группах 566 женщин из Тайваня [76] и 256 женщин из юго-восточной Польши [238] была продемонстрирована близкая по значениям доля женщин в постменопаузе с депрессией (38,7% и 39% соответственно). Совокупная распространенность депрессии у китайских женщин в период менопаузы, рассчитанная на основании результатов 23 поперечных

исследований, составила 36,3% [288], а мета-анализ распространенности депрессии у женщин в перименопаузе и постменопаузе в Индии показал более высокие значения – 42,47% [22].

Ряд исследователей указывает на то, что более высокий риск депрессии (в 2-5 раз) выпадает на период перименопаузы [53]. Другие исследователи утверждают, что риск депрессии и тревожного синдрома у женщин одинаково высок как в перименопаузе, так и в постменопаузе [203, 244].

Депрессия в период менопаузы имеет многофакторную этиологию (рисунок 1.2).



Рисунок 1.2. Факторы риска развития депрессии во время менопаузального перехода (адаптировано по Bromberger J.T et al., 2018 [53]).

Отмечено, что у женщин в постменопаузе наблюдается потеря устойчивости циркадных ритмов и учащение жалоб на нарушение сна [181]. При этом, частота регистрации нарушения сна существенно варьирует по данным разных авторов (таблица 1.1), обычно достигая максимума среди женщин в

постменопаузе. Широкая вариация результатов в исследованиях может быть связана с использованием различных средств опроса или оценкой различных показателей нарушения сна [56].

Таблица 1.1

Частота регистрации нарушений сна у женщин в различные этапы развития репродуктивной системы

Источник	Частота регистрации нарушений сна в период		
	пременопауза	перименопауза	постменопауза
Kravitz H.M. et al. (2003) [259]	н/д	38%	46%-48%
Castro A.M. et al. (2021) [56]	19%	18%	15%
Hwang J.H. et al. (2021) [262]	18,8%	27,4%	29,5%
Martínez R. V. (2010) [185]	н/д	31,9%	н/д
Blümel J.E. et al. (2012) [23]	39,5%	н/д	46,3%
Kravitz H.M. et al. (2011) [167]	16-42%	39-47%	35-60%
Zhang L. Et al. (2020) [189]	н/д	65,4%	

Наиболее типичной жалобой у женщин с КС и нарушениями сна выступают частые пробуждения. Кроме того, могут наблюдаться бессонница, сложности с засыпанием, а также ранние пробуждения [7].

Показано, что нарушения сна нередко сочетаются с другими симптомами климактерического синдрома, являясь по отношению к ним первичными или вторичными. В частности, Shaver J.L. and Woods N.F. [254] и Lee J. et al. [260],

указали на сопутствующее нарушениям сна наличие приливов, изменений регулярности менструальных циклов, депрессивного настроения, эмоциональной лабильности [56]. Так, женщины с умеренными и сильными приливами примерно в три раза чаще сообщают о частых ночных пробуждениях по сравнению с женщинами без этих симптомов [167], а тяжесть нарушений сна увеличивается с интенсивностью приливов [23]. Zhou Q. et al. [157] указывают, что приливы, потливость, тревога и депрессия у женщин в пери/постменопаузе являются факторами риска, влияющими на качество сна, поэтому устраняя эти факторы риска, можно улучшить качество сна у женщин в пери- и постменопаузе, что предотвращает физические и психические заболевания из-за длительной тяжелой бессонницы. В то же время, не у всех женщин в климактерическом периоде с нарушением сна имеются приливы, поэтому следует также учитывать и другие механизмы развития инсомнии: расстройства настроения, сопутствующая патология, злоупотребление алкоголем, прием пищевых добавок, семейное положение, социально-экономические факторы, привычки или культурные особенности [258, 262].

1.2. Патогенез ранних проявлений климактерического синдрома

В настоящее время считается, что основной причиной приливов является нарушение механизмов терморегуляции гипоталамуса. При этом ведущую роль в этиопатогенезе приливов играет дефицит эстрогенов [46].

Рядом авторов в патогенезе ВМС при менопаузе была описана роль серотонина [284]. Известно, что эстрогены стимулируют выработку серотонина и эндорфинов, поэтому уровень серотонина с наступлением менопаузы снижается на 50%, что соответствует снижению уровня эстрогена. Это приводит к повышению уровня норадреналина, в результате чего нарушается терморегулирующая функция гипоталамуса.

Исследования показали роль в генезе приливов сигнальной системы гипоталамического кинспептина, нейрокина В и динарфина (рисунок 1.3) [198].

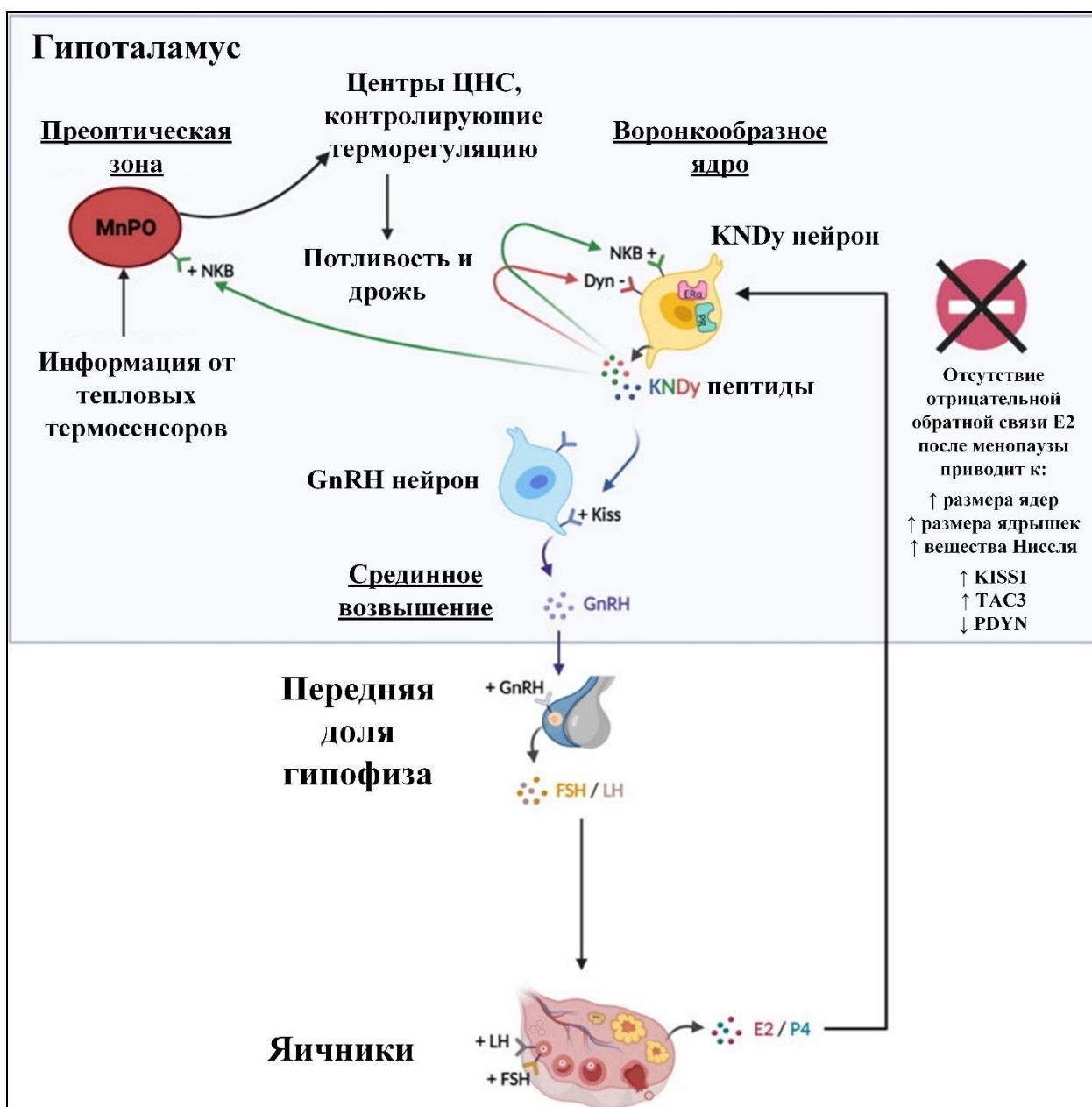


Рисунок 1.3. Взаимосвязь между нейронами KNDy, нейронами GnRH и путями терморегуляции (адаптировано по S.J. Menown и J.A. Tello, 2021 [191]).

Примечание: *KNDy* – кисспептин–нейрокинин В–динорфин; *Kiss* – кисспептин; *NKB* – нейрокинин В; *Dyn* – динорфин; *GnRH* – гонадотропин-рилизинг гормон; *LH* – лютеинизирующий гормон; *FSH* – фолликулостимулирующий гормон; *MnPO* – срединное преоптическое ядро; *E2* – эстрадиол; *P4* – прогестерон; *ERα* – альфа-рецептор эстрогена; *PR* – рецептор прогестерона; *KISS1* – ген кисспептина; *TAC3* – ген тахикина 3; *PDYN* – ген продинорфина.

Гипоталамический нейропептид кисспептин (*Kiss*) необходим для фертильности человека, являясь мощным стимулятором гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси [147]. У приматов популяция *Kiss*-нейронов, расположенных в воронкообразном ядре гипоталамуса, коэкспрессирует нейропептиды, нейрокинин В (*NKB*) и динорфин (*Dyn*), и поэтому называется кисспептин-нейрокинин В-динорфиновыми (*KNDy*) нейронами [165]. *NKB* и *Dyn* регулируют секрецию *Kiss* нейронами *KNDy*, действуя аутоинаптически через рецепторы нейрокинаина 3 (*NK3R*) и *Dyn* (каппа-опиоидные) рецепторы для стимуляции и ингибирования высвобождения *Kiss* соответственно [257]. Нейроны *KNDy* проецируются у млекопитающих в центр терморегуляции гипоталамуса (срединная преоптическая область и прилегающее срединное преоптическое ядро) [119]. Гонадная обратная связь передается посредством альфа-рецепторов эстрогена (*ERα*) и рецепторами прогестерона (*PR*), экспрессируемыми на нейронах *Kiss*. Нейроны *KNDy* обычно стимулируются активацией *NK3R* и ингибируются эстрогеном. Однако во время менопаузы снижение уровня эстрогенов приводит к гиперсекреции *NKB* и, в частности, гиперстимуляции нейронов *KNDy*. Это вызывает повышенную активность терморегуляторного центра, который смещает термонеутральную зону, повышая чувствительность к внешним сигналам и запуская более частые реакции рассеивания тепла, такие как приливы [198].

Другим нейротрансмиттером, который, как постулируется, играет роль в приливах, является кальцитонин-ген-связанный пептид (*calcitonin gene-related peptide, CGRP*). Локализованный в сенсорных волокнах, он является мощным сосудорасширяющим средством. При этом внутривенное введение *CGRP* является мощным дилататором микроциркуляторного русла и усиливает холинергическое потоотделение у крыс с овариэктомией [47]. Основным источником *CGRP* локализован в районе ветвления тройничного нерва, иннервирующего кожу и сосуды лица, что может объяснить, почему приливы наиболее выражены ощущаются в указанной локализации [132].

Однако детальный механизм участия *CGRP* в приливах до сих пор не выяснен. Тот факт, что инъекции *CGRP*, как мощного сосудорасширяющего средства и активатора потовых желез, приводит к симптомам, сходным с приливами, и что уровень его в плазме резко возрастает во время приливов, может указывать на то, что он участвует в эфферентном звене приливов, т.е. оказывает действие уже после того, как гипоталамус инициирует вазомоторную реакцию [24]. Остается неясным, каким образом гипоталамус вызывает высвобождение *CGRP* из сенсорных нейронов. Существует предположение, что высвобождение *NKB* в воронкообразном ядре гипоталамуса инициирует сигнальный механизм, ведущий к периферическому высвобождению *CGRP* [61]. Другой возможный механизм заключается в том, что *CGRP* участвует в афферентном компоненте реакции приливов, т. е. участвует в передаче сигнала в гипоталамус, ведущего к возникновению приливов. Кроме того, *CGRP* экспрессируется в центральных нервных структурах, передающих информацию о температуре тела, в частности в наружно-латеральной части парабрахиального ядра [115], играющего важную роль в системе контроля температуры тела [206].

Еще одно звено в патогенезе приливов, по мнению ряда авторов, обусловлено способностью эстрогена вызывать быструю выработку обладающего вазодилатирующим эффектом оксида азота (NO), который имеет способность индуцировать экспрессию HSP72 [19], члена семейства белков теплового шока HSP70, которые являются противовоспалительными и цитопротекторными белковыми шаперонами. Следовательно, неудивительно, что во время перименопаузы наблюдается нарушение функционирования некоторых гомеостатических механизмов, основанных на эстроген-зависимой экспрессии HSP70. Поэтому сниженная продукция HSP70, а также сопровождающая ее реакция теплового шока и генерализация воспалительного процесса являются отличительной чертой хронических воспалительных заболеваний, наблюдаемых в той или иной степени у женщин в менопаузе [209, 223].

Вышеописанный механизм приводит к состоянию перманентного неразрешенного воспаления, которое распространяется по тканям, приводя к

состоянию клеточного старения, которое позитивно подпитывает воспаление за счет индукции провоспалительных цитокинов и потенцирования окислительного стресса [58, 59, 60, 209, 281]. Фактически, приливы тесно связаны с вялотекущим воспалением.

Приливы, в свою очередь, могут быть проявлением хронических воспалительных заболеваний, при которых нарушается реакция на тепловой шок, а вазомоторные симптомы связаны с нарушением обработки терморегуляторной информации на уровне гипоталамуса. Примечательно, что нейроны *KNDy* также управляют нейропротекторной экспрессией *HSP70* [64, 71, 164]. И во многих случаях этот ответ осуществляется через оксид азота даже в отсутствие эстрогена. Отсюда вполне логично, что приливы могут быть связаны с эволюционной адаптацией к переориентации оси *NO-HSP70* во время снижения уровня циркулирующего эстрогена.

Сведения о наличии более выраженного воспаления у женщин с климактерическим синдромом находят отражение в ряде работ других авторов. В частности, наличие КС в постменопаузальном периоде сопровождается повышением концентраций интерлейкина-1 β , интерлейкина-8, интерлейкина-10, фактора некроза опухолей α в сравнении с женщинами в постменопаузе без проявлений КС в 4,4, 2,85, 2,49 и 4,66 раза [6]. На наличие связанного с приливами достоверного повышения уровня циркулирующего ИЛ-8 у женщин в периоде пременопаузы, перименопаузы и постменопаузы указывает *Yasui T. et al.* [39], а в работе *Malutan A. et al.* (2013) установлено, что сывороточные уровни ИЛ-8 были значительно выше у женщин в пре-, пери- и постменопаузе с тяжелыми и умеренными приливами, по сравнению с женщинами без приливов или с умеренными приливами [154]. Наконец, в пользу связи приливов с вялотекущим системным воспалением свидетельствуют результаты исследования *Huang W.Y. et al.* (2017), в котором установлено достоверное влияние наличия приливов на повышение концентрации интерлейкинов -6 и -8, а также фактора некроза опухолей α [65]. Наряду с изменениями в цитокиновом балансе, была

установлена и тесная прямая связь между выраженностью приливов и уровнем интерлейкина-8 [65].

Существует множество теорий патогенеза депрессивного расстройства, таких как гипотеза моноаминовых нейротрансмиттеров, дисфункция оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники (ГГН), нейротрофическая гипотеза и цитокиновая гипотеза [129, 292].

Нейротрофическая гипотеза предполагает, что патологические изменения в областях мозга, связанные с депрессией, существенно зависят от экспрессии нейротрофического фактора головного мозга (англ. *brain-derived neurotrophic factor* – BDNF) [166]. 17β -Эстрадиол увеличивает экспрессию BDNF в префронтальной коре, снижая проявление страха и усиливая чувство удовольствия у самок мышей после овариоэктомии [253]. Депрессивное поведение у женщин во время быстрого снижения уровня эстрогена тесно связано с широким распространением рецепторов эстрогена в эмоционально связанных областях мозга, таких как гиппокамп, префронтальная кора и миндалевидное тело [33, 49]. BDNF активирует сигнальный путь рапамицинового комплекса-1 (mTORC1), который способствует увеличению количества белков, участвующих в формировании синапсов (например, GluA1 и PSD95), и дополнительно увеличивает частоту и амплитуду синаптических импульсов, возбуждающих постсинаптический ток, тем самым способствуя росту нейронов и синапсов, выполняя подобную антидепрессантам функцию [168, 199, 271].

Согласно моноаминергической гипотезе, недостаток в головном мозге моноаминовых нейротрансмиттеров, таких как серотонин (5-НТ), дофамин (DA) и норадреналин (NE), может вызывать депрессию [290]. Было показано, что дефицит эстрогена оказывает значительное влияние на моноаминергические системы, включая серотонин, дофамин и норадреналин [109]. С пластичностью 5-НТ, холиновых липидов, дофаминовых нейронов и выживаемостью центральных нейронов тесно связана функция BDNF, концентрация которого снижается при гипоэстрогемии. Например, BDNF способствует регенерации 5-НТ-нейронов в ЦНС, поэтому высокое потребление 5-НТ в ЦНС снижает уровень BDNF, что

приводит к атрофии и гибели нервных клеток, влияет на пластичность нейронов и, таким образом, усугубляет депрессивные симптомы [239]. Кроме того, важным механизмом роли BDNF в аффективном расстройстве является регуляторный эффект BDNF на уровень 5-HT_{2A} рецептора [48, 110]. Также, BDNF играет важную роль в мезолимбическом пути дофаминовой кислоты [107, 110].

Нейровоспалительная модель депрессии, также известная как цитокиновая гипотеза, всеобъемлюща в том смысле, что она связывает воедино как моноаминовую, так и нейротрофическую теории депрессии. Данная теория утверждает, что депрессия вызывается воспалительными процессами [195, 196, 251, 283], в которых участвует микроглия. Микроглия, относящаяся к макрофагальной системе, принимает участие в иммунном ответе и составляет примерно 10% от всех клеток ЦНС. Микроглия отвечает за многие процессы, такие как индукция апоптоза в близлежащих нейронах и сокращение числа синапсов, что необходимо для нормального развития ЦНС и поддержания гомеостаза [192, 193, 247, 272]. Клетки микроглии являются источниками некоторых растворимых факторов, таких как хемокины, цитокины, нейротрофический фактор, которые принимают участие в регуляции иммунного ответа и восстановления тканей ЦНС [220]. Кроме того, астроциты также играют важную роль в центральном иммунитете. Они реагируют на воспалительную среду не только иммунологически, изменяя свой клеточный фенотип, но также модулируют иммунный ответ лимфоцитов в головном мозге, высвобождая ассоциированные белковые молекулы, такие как хемокины и цитокины [162].

На роль различной степени активации воспаления или увеличения количества воспалительных молекул в возникновении депрессии указывают клинические исследования ряда авторов [148, 177]. Показано, что хроническое воздействие высоких уровней провоспалительных цитокинов и постоянные изменения центральных нейротрансмиттеров могут способствовать психическим расстройствам, таким как шизофрения и расстройства настроения [116, 197]. *Raison C.L. et al.* (2009) показали, что интерферон α (ИФН α) не только прямо влияет на ЦНС, но также оказывает косвенное действие через воспалительные

цитокины центральной и периферической нервной системы [28]. Цитокины, такие как интерлейкин-1 β , интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли- α , могут влиять на поведение, непосредственно действуя на нервную систему. Кроме того, цитокины вызывают поведенческие эффекты, активируя воспалительные сигнальные пути в головном мозге, что приводит к снижению продукции факторов роста, в том числе BDNF [116]. Роль цитокинов в экспрессии BDNF и развитии депрессии представлены на рисунках 1.4 и 1.5.

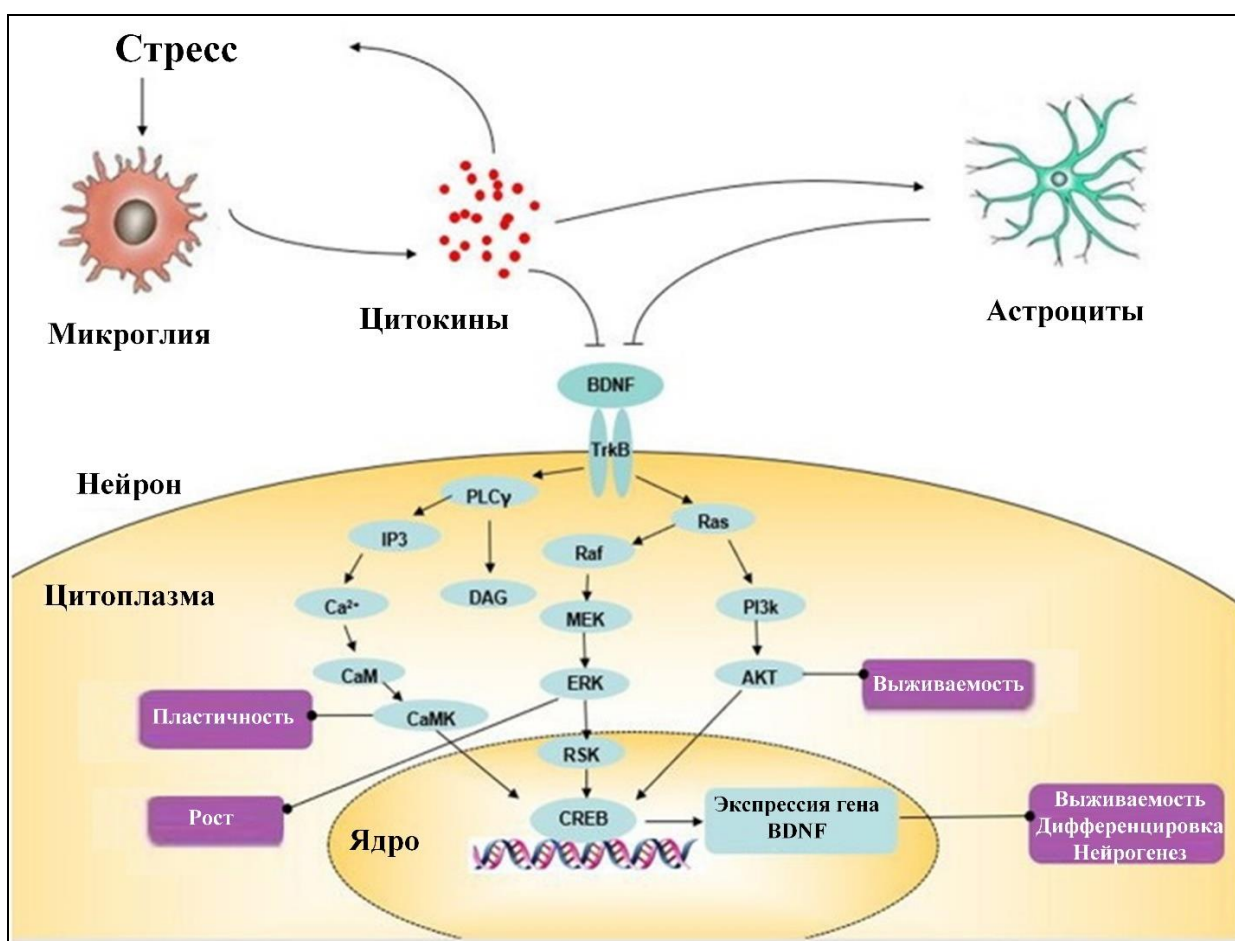


Рисунок 1.4. Роль BDNF в развитии депрессии (адаптировано по Y. Jin и соавт., 2019 [290]). Примечание: стрелки указывают на активацию; Т-образные стрелки указывают на ингибирование. Akt – серин/треониновая протеинкиназа; BDNF – нейротрофический фактор головного мозга; CaM – кальмодулин; CaMK – кальций-кальмодулинзависимая протеинкиназа; CREB – цАМФ-зависимый транскрипционный фактор; DAG – диацилглицерин; ERK – киназа, регулируемая внеклеточными сигналами; IP3 – инозитол-1,4,5-трифосфат; MEK – митоген-активируемая киназа, регулируемая внеклеточными сигналами; PI3k – киназа PI-3; PLC γ – фосфолипаза-C γ ; RSK – рибосомальная киназа S6; TrkB – тирозинкиназа B.

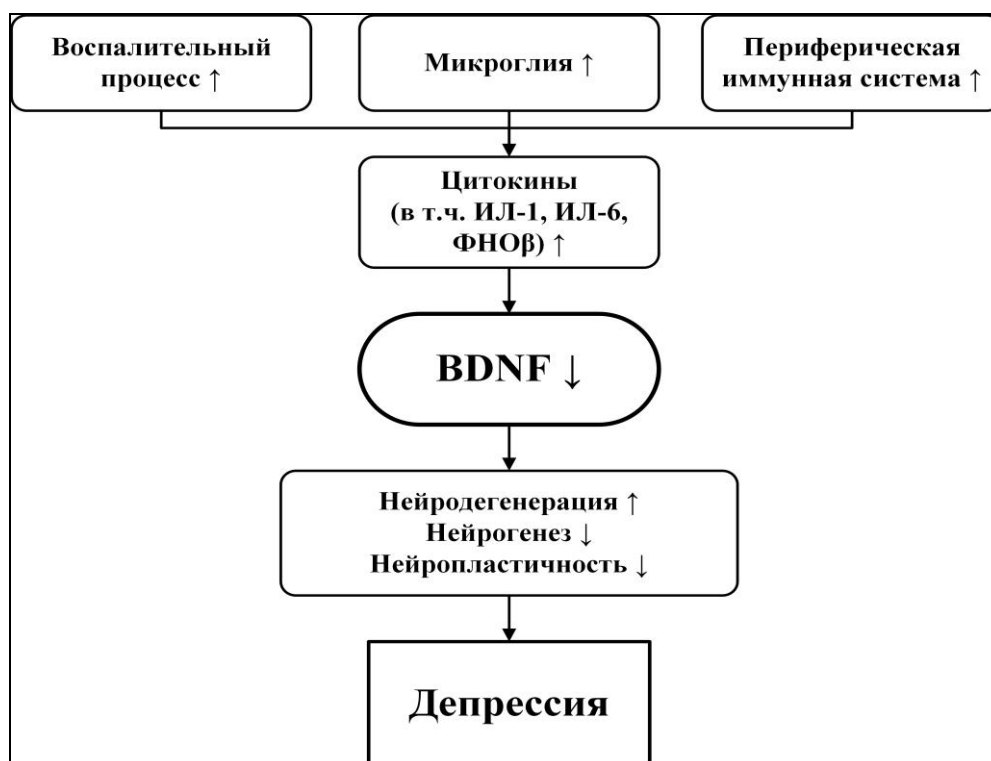


Рисунок 1.5. BDNF в оси нейроиммунной регуляции депрессии (BDNF – нейротрофический фактор головного мозга; ИЛ-1 – интерлейкин-1; ИЛ-6 – интерлейкин-6; ФНОβ – фактор некроза опухоли β).

Установлено, что цитокины могут способствовать окислительному стрессу и повреждать глиальные клетки в эмоционально связанных областях мозга, таких как префронтальная кора и миндалина [173]. Кроме того, дисфункции глутамата, индуцированные цитокинами, могут снижать образование нейротрофических факторов [114]. Цитокины также имеют важное значение для дисфункции оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники, индуцируя ее гиперактивность, что ведет к повышению уровня глюкокортикоидов в течение длительного времени, что в свою очередь может влиять на возникновение, поддержание и развитие депрессивного состояния [200]. В то же время провоспалительные цитокины и избыток глюкокортикоидов также тормозят регенерацию нервов в головном мозге. Так, влияние цитокинов на нейронную пластичность подтверждается работой *Ben Menachem-Zidon O. et al.* (2008), которые установили, что ИЛ-1 может ингибировать регенерацию нейронов, а ИЛ-6 – нарушать их функцию [156]. Цитокиновые сигнальные пути, например, ядерного фактора «каппа-би»

(англ.: *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*, NF-kB), могут нарушать функцию и экспрессию глюкокортикоидных рецепторов, приводя к потенцированию воспалительной реакции, еще больше усугубляя симптомы депрессии [75].

Подтверждением связи между воспалением и депрессией, как проявления КС, являются нижеприведенные данные. Так, у женщин перименопаузального возраста в дебюте депрессии наблюдается усиление провоспалительной реакции, что указывает на потенциальную роль воспаления в развитии нарушения настроения [21]. У женщин в постменопаузе более высокие уровни С-реактивного белка (СРБ) обнаруживаются в группе с клиническими проявлениями депрессии, а также у лиц, принимающих антидепрессанты, что свидетельствует о связи воспалительного статуса с тяжестью депрессии [241]. В исследовании *Guo L. et al.* (2018) было установлено, что уровни воспалительных факторов (СРБ, ИЛ-6 и ФНО α) в сыворотке периферической крови женщин в перименопаузе с депрессией были значительно выше, чем в группе лиц без депрессии, и различия были статистически значимыми [134].

Общим как для моноаминовой, так и для нейровоспалительной гипотезы депрессии является кинурениновый путь, который состоит из следующих реакций: триптофан, являющийся предшественником серотонина [117, 250], катаболизируется в кинуренин индоламин-2,3-диоксигеназой [112]. Затем кинуренин превращается либо в хинолиновую кислоту – нейротоксический агонист рецепторов к N-метил-D-аспартату, либо в кинурениновую кислоту, N-метил-D-аспартат, α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовую кислоту и антагонист каинатных рецепторов, который защищает от эксайтотоксичности [27, 153]. Путь кинуренина контролируется иммунной системой, при этом синтез определенных нижестоящих метаболитов, таких как хинолиновая кислота, происходит в микроглии [169, 269]. Когда этот путь задействован более активно, например, из-за провоспалительных цитокинов, которые индуцируют индоламин-2,3-диоксигеназу [83, 133, 152], снижается количество триптофана, доступного для синтеза 5-НТ [80, 149, 204, 205, 289]. Следует отметить, что указанный

процесс, приводящий к истощению запасов 5-НТ, десятилетиями был связан с этиологией депрессии [171].

Существует много потенциальных механизмов, которые влияют на качество сна женщин с КС, и они связаны с вазомоторными симптомами, гормональными изменениями, возрастными изменениями и наличием сопутствующих заболеваний и состояний, таких как депрессия, нарушение дыхания во сне и т.д. [221].

Приливы и ночная потливость являются отличительными признаками менопаузы и, вероятно, играют важную роль в нарушениях сна у женщин в менопаузе. Результаты исследований свидетельствуют о постоянном сочетании ВМС и плохого качества сна, о котором сообщают сами пациенты, особенно когда ВМС характеризуются как тяжелые, возникающие в ночное время или связанные с ночной потливостью [29, 265]. Провоцирование ВМС у молодых женщин с помощью лейпролида (агониста гонадотропин-релизинг гормона) сочетается с большей вероятностью регистрации ухудшения качества сна, пробуждений и повышения индекса тяжести бессонницы [20]. Более того, чем более тяжелыми или «назойливыми» субъективно оценивались ВМС, тем более вероятно было возникновение хронической бессонницы [43, 182, 242, 265, 319]. При этом гормональная и негормональная терапия, направленная на вазомоторные симптомы, вела к улучшению субъективного качества сна [100, 242, 276].

Эстроген обладает широким спектром эффектов, потенциально влияющих на структуру сна. Изменения уровня эстрадиола в сыворотке влияют на нейротрансмиттерные системы головного мозга, особенно на серотонинергические, вызывая в том числе изменения сна [23, 254, 260]. Сообщается, что полное истощение серотонина в мозге на животных моделях приводит к бессоннице [30, 254]. Доказано, что эстрогены уменьшают латентный период сна, количество пробуждений после сна и циклические спонтанные пробуждения, увеличивая общее время сна [227]. Кроме того, эстрогены оказывают регулирующее действие на температуру тела, поддерживая низкую

температуры тела ночью [104]. С гормональными изменениями в менопаузе могут быть напрямую связаны изменения циркадного цикла [201, 221, 254, 260]. Показано, что с наступлением менопаузы и с возрастом снижается ночная секреция мелатонина [136, 221]. При этом экзогенный мелатонин у женщин в постменопаузе улучшает качество сна [186].

Сопутствующие заболевания, в частности расстройства настроения, чаще встречаются у женщин в менопаузе и могут влиять на качество сна. Например, исследование SWAN показало, что у женщин в перименопаузе с тревожностью снижается качества сна, но только в случае наличия ВМС [183]. Это открытие привело к предположению, что вазомоторные симптомы вызывают нарушения сна, которые приводят к расстройствам настроения у предрасположенных женщин. В то же время женщины в возрасте от 42 до 52 лет указывали, что проблемы со сном на фоне отсутствия ВМС выступали предвестниками плохого настроения на следующий день [54]. Относительно связи нарушений сна и депрессии в менопаузе, следует отметить, что некоторые виды депрессии приводят к снижению уровня мелатонина [118].

Снижение уровня и атипичные модели секреции мелатонина также наблюдались при синдроме обструктивного апноэ во сне [34] и хронической обструктивной болезни легких [172]. Отметим, что синдромом обструктивного апноэ во сне страдает от 47% до 67% женщин в постменопаузе [260].

Другими факторами, которые могут быть связаны с возникновением проблем со сном во время менопаузы, являются синдром беспокойных ног, ожирение, сердечно-сосудистые и желудочно-кишечные заболевания, проблемы с мочеиспусканием, эндокринная патология, хронические болевые синдромы, использование нейроактивных препаратов, курение, кофеин, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, бронходилататоры, противоэпилептические препараты, препараты гормонов щитовидной железы и т.д. [260, 261].

Кроме того, наличие воспалительных процессов, при которых наблюдается повышение уровня медиаторов воспаления, окислительный и нитрозативный

стресс и признаки митохондриальной дисфункции, предположительно вызывают повышенный катаболизм триптофана через индоламин-2,3-диоксигеназу, которая потребляет данный предшественник серотонина и мелатонина, что может объяснить снижение уровня мелатонина, и, как следствие, неврологические симптомы и циркадные нарушения [118].

1.3. Современные подходы к терапии ранних проявлений климактерического синдрома

Терапевтический подход к ведению женщин, переживающих менопаузу, имеет двойную цель: устранить первоначальные симптомы/жалобы и уменьшить долгосрочные неблагоприятные последствия [141]. Поскольку относительная важность этих целей будет варьировать в зависимости от фазы менопаузы, лечение должно быть персонализированным.

Для уменьшения симптомов КС в настоящее время наиболее эффективным вариантом является заместительная гормональная терапия (ЗГТ) [142]. Однако использование ее у женщин в постменопаузе связано с повышенным риском рака молочной железы и противопоказано женщинам, перенесшим рак молочной железы [140]. Кроме того, ЗГТ лишь частично облегчает симптомы, выраженность которых остается выше, чем у женщин в пременопаузе [282].

Немедикаментозные варианты снижения частоты и выраженности приливов включают снижающие стресс психологические вмешательства, такие как когнитивно-поведенческая терапия, поведенческая терапия и основанная на осознанности когнитивная психотерапия [143]. Возможный механизм действия этих вмешательств заключается в том, что они снижают выраженность стресса. Предполагается, что стресс снижает порог реакции рассеивания тепла, усиливая выраженность приливов [120]. Дополнительный механизм действия вышеупомянутых вмешательств может заключаться в том, что, изменяя когнитивные оценки ВМС, можно снизить беспокойство, вызванное приливами [143].

ЗГТ предусматривает использование нескольких различных классов препаратов, включая эстрогены, прогестагены, комбинации эстроген+прогестаген, тиболон, ралоксифен, комбинацию конъюгированных эстрогенов и бazedоксифена, селективный модулятор рецепторов эстрогена [161]. Варианты лечения доступны в широком диапазоне доз и предназначены для перорального, чрескожного или вагинального введения.

Эстрогены являются основным активным компонентом ЗГТ и признанным «золотым стандартом» для лечения симптомов менопаузы, особенно вазомоторных симптомов. Эстрогены, используемые для ЗГТ, включают конъюгированные лошадиные эстрогены, синтетические конъюгированные эстрогены, микронизированный 17β -эстрадиол, эстриол, эстрадиола валерат и эстрадиола гемигидрат [161].

Эндогенный прогестерон играет существенную роль в менструальном цикле, индуцируя секреторную трансформацию эндометрия и поддерживая беременность. Поскольку хроническое безальтернативное воздействие эстрогенов на эндометрий увеличивает риск гиперплазии и рака эндометрия [240], **прогестагены** входят в состав системной ЗГТ у женщин в менопаузе с интактной маткой [155]. К прогестагенам относятся природный прогестаген, прогестерон и ряд синтетических соединений (в совокупности известных как прогестины), структурно родственные прогестерону или тестостерону, которые обладают различными потенциальными благоприятными эффектами на сердечно-сосудистую и нервную системы, молочную железу и костную ткань [253]. Хотя выбор «лучшего» прогестагена для использования у отдельного пациента требует индивидуального подхода, есть данные, свидетельствующие о том, что дидрогестерон и микронизированный прогестерон имеют лучшие профили риска, чем медроксипрогестерона ацетат [216], и связаны с более низким риском развития рака молочной железы по сравнению с другими прогестагенами [170, 245].

Рекомендации по применению **комбинированной эстроген-гестагенной** ЗГТ должны основываться на действующих национальных и международных

руководствах [45, 67, 161, 180, 285]. Доза и продолжительность приема прогестагена на цикл зависят от типа и дозы вводимого эстрогена и должны соответствовать эффективности прогестагена в эндометрии, оцененной в клинических исследованиях, включающих биопсию эндометрия [216]. Следует также учитывать метаболические профили и переносимость доступных прогестагенов, а также специфические для пациента факторы, включая потенциальные факторы риска ЗГТ.

Перед назначением гормонотерапии важно оценить сопутствующие факторы риска, чтобы определить, подходит ли ЗГТ пациенту. Наличие факторов риска не обязательно исключает использование ЗГТ, но может повлиять на выбор тактики лечения. Рекомендации по применению гормонотерапии у женщин с симптомами менопаузы и основными факторами риска, основанные на международных рекомендациях [45, 67, 161, 180, 285] и клинической литературе [37, 135, 233], представлены в таблице 1.2.

Таблица 1.2

Рекомендации по применению гормонотерапии у женщин с симптомами менопаузы и основными факторами риска [141]

Фактор риска	Рекомендации
Возраст >60 лет или более 10 лет с момента наступления менопаузы	• для использующих ЗГТ с установленным уменьшением/исчезновением симптомов и улучшением качества жизни ЗГТ может быть продолжена в соответствующей дозе (наименьшая эффективная доза) в течение соответствующего времени, если не появятся новые противопоказания; • для женщин, никогда не применявших ЗГТ из-за неадекватного информирования о рисках и преимуществах, которым показана ЗГТ, и при отсутствии серьезных противопоказаний лечение трансдермальным эстрадиолом (пластырь или гель) и вагинальный прогестерон. При наличии других факторов риска предпочтительно вагинальное лечение эстрадиолом или эстриолом.
Артериальная гипертензия	• ЗГТ может улучшить течение гипертонической болезни, усилить ответ на антигипертензивные препараты; • у женщин с агрессивной постменопаузальной гипертензией возможность начала трансдермальной ЗГТ следует обсудить с кардиологом.

Таблица 1.2 (продолжение)

Рекомендации по применению гормонотерапии у женщин с симптомами
менопаузы и основными факторами риска [141]

Ожирение (индекс массы тела > 30 кг/м ²)	• поскольку повышенная выработка эстрогена из жировой ткани увеличивает риск пролиферативных поражений эндометрия, защита эндометрия прогестероном или прогестагенами является приоритетом; • возможность добавления низких доз трансдермального эстрадиола следует рассматривать на индивидуальной основе, соизмеряя интенсивность симптомов с риском; • важно желание женщины изменить образ жизни
Инсулино- резистентность	• эстрадиол является основным регулятором энергетического метаболизма; в частности, эстрадиол способствует эффектам инсулина, в то время как снижение продукции эстрадиола в менопаузе увеличивает резистентность к инсулину; • ЗГТ должна быть рекомендована женщинам с диабетом 2 типа или семейным анамнезом диабета, поскольку она замедляет прогрессирование и отсрочивает появления заболевания.
Курение	• курящим женщинам следует рекомендовать избавиться от курения, а также увеличить ежедневные аэробные нагрузки, чтобы улучшить функцию эндотелия, снизить гипертонию и, если необходимо, снизить риск увеличения веса; • женщинам, которые решили не отказываться от курения, предпочтительнее вагинальная ЗГТ. В отдельных случаях можно рассмотреть возможность системной ЗГТ, но только в том случае, если женщина полностью осознает более высокий независимый сердечно-сосудистый риск из-за курения.
Дислипидемия	• у женщин с дислипидемией предпочтительнее чрескожная ЗГТ; • при тяжелой дислипидемии ЗГТ может быть рассмотрена для пациенток с выраженными симптомами, у которых неадекватная реакция на альтернативные методы лечения, при одновременном назначении антигиперлипидемических препаратов.
Венозная тромбоэмболия	предпочтительна вагинальная ЗГТ с эстрадиолом, эстриолом или прастероном.

Противопоказания/предостережения к использованию ГТ включают острое вагинальное кровотечение, тромбозмболию или острую фазу инфаркта миокарда, подозрение или подтвержденный рак молочной железы или эндометрия, рак яичников, острый гепатит с нарушением функции печени и поздняя кожная порфирия.

Инициатива женского здоровья (WHI) является крупнейшим исследованием в своем роде, в котором оценивались риски ЗГТ у женщин в период менопаузы. Это было многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование женщин в возрасте от 50 до 79 лет на исходном уровне, предназначенное для оценки влияния ЗГТ на сердечно-сосудистые заболевания. Первоначальные результаты исследования WHI показали, что комбинированная ЗГТ не оказывает кардиопротекторного действия [105]. Исследование WHI также показало, что ЗГТ увеличивает заболеваемость раком молочной железы, тромбозмболическими осложнениями и инсультом [318]. Поэтому в настоящее время рекомендуется использовать ЗГТ для лечения умеренных и тяжелых ВМС в минимально возможной дозе. С 2002 г., после того как были опубликованы первоначальные результаты исследования WHI, использование ЗГТ существенно снизилось (до 80%), поскольку пациенты и медицинские работники стараются использовать альтернативные формы лечения ВМС [184].

Негормональные препараты для лечения КС представлены широким спектром групп препаратов, включающих селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, антидепрессанты, габапентиноиды, клонидин и антихолинергические средства, а также антагонисты нейрокина-1 и -3 [246].

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина. В крупных рандомизированных контролируемых исследованиях пароксетин, эсциталопрам, циталопрам, десвенлафаксин и венлафаксин ассоциировались со статистически значимым уменьшением тяжести приливов [84, 92, 97, 178, 179, 210, 267].

Серотонинергические средства противопоказаны пациентам, которые одновременно принимают ингибиторы моноаминоксидазы, имеют в анамнезе нейролептический синдром или имеют риск развития серотонинового синдрома [210, 226]. Пациентам с полиморфизмом ферментативных путей цитохрома P450, дисфункцией почек или печени, биполярным расстройством, гипонатриемией и неконтролируемой артериальной гипертензией следует соблюдать осторожность [210, 226]. Общие побочные эффекты включают тошноту, утомляемость, головную боль, сухость во рту и желудочно-кишечные расстройства [226]. В редких случаях могут возникать суицидальные мысли [210, 226].

Габапентиноиды. Габапентин представляет собой аналог гамма-аминомасляной кислоты, который применяют для лечения эпилепсии, невропатической боли, тремора, синдрома беспокойных ног, профилактики мигрени и различных расстройств настроения [127]. В 2000 г. габапентин впервые был описан как средство для лечения приливов и гипотермии в серии отдельных исследований как у мужчин, так и у женщин [137]. Хотя механизм действия, обуславливающий облегчение приливов остается неясным, постулируется, что сродство габапентина к кальциевым каналам в гипоталамусе может расширять терморегуляторную зону, тем самым снижая тяжесть и частоту приливов [126, 127, 137]. Эффективность и безопасность габапентина и прегабалина у женщин, страдающих вазомоторными симптомами, подтверждена рядом исследований [127, 137, 210, 228].

Габапентин следует рассматривать как альтернативу для пациентов, у кого есть противопоказания к применению гормонов, в том числе у женщин с нарушениями сна, связанными с ВМС [246].

Антихолинергические средства. Оксibuтинин является антихолинергическим средством, используемым для лечения гиперактивного мочевого пузыря. В исследовании Kim W.O. et al. (2010) [301] оценивалось использование оксibuтинина при лечении генерализованного гипергидроза у 21 женщины в постменопаузе, состояние которой не улучшилось после гормональной терапии или других консервативных методов лечения. Все

женщины сообщили об уменьшении частоты и тяжести приливов, при этом улучшение наблюдалось уже на 2-й день. Сообщалось о минимальных побочных эффектах, наиболее частым из которых была сухость во рту. Более крупные рандомизированные контролируемые исследования также продемонстрировали пользу оксibuтина для лечения приливов [215, 256]. Из-за антихолинергических свойств оксibuтинин следует с осторожностью назначать пожилым женщинам с множественными сопутствующими заболеваниями или полипрагмазией.

Агонисты альфа-2-адренорецепторов. Клонидин является агонистом альфа-2-адренорецепторов. Препарат обычно используется для лечения гипертонии. Его механизм действия при лечении приливов, вероятно, связан с сужением термoneйтральной зоны за счет снижения уровня норадреналина [121]. При этом отмечается, что результаты использования данного препарата хотя и позволяют достичь снижения тяжести приливов, но в целом достаточно скромны по сравнению с плацебо, а по сравнению с другими агентами, такими как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина и габапентин, он менее эффективен [210]. Также сообщается о нескольких побочных эффектах, включая головокружение, предобморочное состояние, гипотензию и сухость во рту, что делает его менее желательной альтернативой.

Антагонисты рецепторов нейрокинина. Тахикинины – одно из самых больших семейств пептидов, участвующих в нейротрансмиссии и воспалительных процессах. Тремя классическими членами семейства тахикининов являются субстанция Р (SP), нейрокинин А (NKA) и NKВ. Рецепторы тахикининов были разделены на три различных типа: рецепторы нейрокинина 1 (NK1), NK2 и NK3, которые имеют преимущественное (но не исключительное) сродство к SP, NKA и NKВ соответственно [246]. Предполагается, что приливы могут генерироваться специфическими нейронными путями гипоталамуса, которые включают нейроны киссептина, нейрокинина В и динорфина, а рецептор NK3 и его лиганд NKВ также вовлечены в этиологию приливов [98, 144, 198]. Предыдущие исследования

показали, что антагонисты NK3 быстро уменьшают количество и тяжесть приливов. Кроме того, десенсибилизация рецептора NK1 ослабляет расширение кожных кровеносных сосудов [98, 207], а инфузия SP вызывает вазодилатацию и покраснение лица и шеи, характерные для постменопаузальных приливов [87, 317].

Антагонисты рецепторов нейрокинина 3 являются новыми терапевтическими средствами для лечения умеренных и тяжелых менопаузальных вазомоторных симптомов. К данной группе препаратов относится фезолинетант, действие которого заключается в блокировании передачи сигналов NKВ и снижении активности нейронов KNDу [213]. При назначении вышеуказанного лекарственного средства зарегистрировано быстрое и значительное снижение тяжести и частоты вазомоторных симптомов по сравнению с плацебо [26, 208, 302]. При этом установлено, что побочные эффекты от приема препарата не зависят от дозировки и включают утомляемость, инфекцию верхних дыхательных путей, синусит, головную боль, тошноту, диарею и кашель. Редкие, но серьезные побочные эффекты включали повышение печеночных проб, отслойку сетчатки, желчнокаменную болезнь и расстройство адаптации с подавленным настроением.

К селективным антагонистам рецепторов NK1 и NK3 относят препарат NT-814. В исследовании RELENT-1 у 76 женщин в постменопаузе с признаками ВМС установлено существенное снижение частоты приливов и ночных пробуждений в группе женщин, принимавших наиболее высокую дозу препарата [98]. В другом исследовании с участием женщин в постменопаузе в возрасте 40–65 лет с вазомоторными симптомами от умеренной до тяжелой степени, частота проявлений уменьшилась во всех группах, принимавших NT-814, при этом наибольшее среднее снижение по сравнению с исходным уровнем также наблюдалось в группах с более высокой дозировкой [211]. Кроме того, наблюдалось улучшение настроения, повышалось качество сна и жизни. О серьезных нежелательных явлениях, связанных с лечением, не сообщалось.

Дополнительные методы лечения КС включают в себя употребление натуральных продуктов, в том числе изофлавонов сои, цимицифуги, аминокислот,

витаминов и минералов [15]. При этом необходимо отметить, что в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях было показано, что использование изофлавонов сои не более эффективно, чем плацебо [210]. Иглоукалывание стало привлекательным вариантом для женщин, которые решили не использовать лекарства или добавки. На сегодняшний день установлено, что иглоукалывание само по себе превосходит плацебо в уменьшении симптомов приливов, однако по сравнению с фиктивной акупунктурой не было отмечено существенных различий [210]. Хотя иглоукалывание может быть полезным в определенных условиях, его рутинное использование для лечения приливов не рекомендуется.

Фитоэстрогены. В последнее время нутрицевтики, включая фитоэстрогены и растительные производные, привлекли внимание из-за их возможной способности облегчать симптомы менопаузы [25]. Например, *Астаа расемоза* облегчает симптомы менопаузы, включая приливы, потливость, бессонницу, раздражительность и скелетно-мышечную боль; *валериана лекарственная* эффективна при приливах, беспокойстве и нарушениях сна; *женьшень обыкновенный* эффективен при лечении депрессии, бессонницы и улучшении сексуальной функции; *гинкго двулопастный* можно использовать для улучшения нарушений внимания у женщин в постменопаузе [25]. В отличие от фитоэстрогенов, растительные производные, такие как *актея кистевидная*, *валериана лекарственная* и *гинкго двулопастный*, действуют через разные эстроген-независимые пути для облегчения симптомов менопаузы.

Эпидемиологические исследования выявили связь между потреблением соевых бобов и снижением ВМС [274]. По оценкам, потребление соевых бобов в азиатских странах, включая Китай, Японию, Тайвань и Корею, намного выше, чем в западных странах. Соответственно, у азиатских женщин в постменопаузе частота приливов значительно ниже (10–25%) по сравнению с женщинами в западных странах (60–90%) [252].

Изофлавоны могут быть извлечены из соевых бобов. Они могут оказывать эстрогеноподобное действие и, таким образом, облегчать постменопаузальный

синдром. Два типа рецепторов эстрогена включают ER α , который распространяется преимущественно в матке и молочной железе, и ER β , который распространяется преимущественно в костях, мочеполовой системе и сердечно-сосудистой системе [224]. Как правило, аффинность связывания изофлавонов выше с ER β , чем к ER α . Используя культуру клеток человека *in vitro* для оценки эстрогенных эффектов изофлавонов, исследования выявили следующую активность: эстрадиол (E2) 100, даидзеин 0,013, генистеин 0,084 и S-эквол 0,061 [111]. Тем не менее, концентрация изофлавонов может в 10 000 раз превышать концентрацию E2, вследствие чего оказывать значительное стимулирующее воздействие [69]. Исследование показало влияние изофлавонов на самок мышей с нокаутом ароматазы и дефицитом эстрогена, заключавшееся в положительном влиянии на морфологию яичников [52].

Выполненное проспективное исследование показало снижение тяжести и частоты приливов на 57% у женщин в менопаузе, которые принимали 60 мг изофлавонов ежедневно в течение 12 недель [158]. Используя индекс менопаузы Куппермана, Cancellieri F. et al. (2007) сообщили, что 72 мг изофлавонов, полученных из соевых бобов и красного клевера, значительно снижают частоту и выраженность приливов в течение 6 месяцев приема [103].

Назначение соевых орехов в течение 8 недель в качестве заменителя несоевого белка вызывает снижение симптома приливов у женщин в менопаузе более чем на 40% [274]. В систематическом обзоре сообщается, что синтетический изофлавонон может быть более эффективным в уменьшении симптомов приливов по сравнению с соевым изофлавоном [96].

Большое значение имеет схема приема изофлавонов для женщин с симптомами, связанными с менопаузой. В отчете, проведенном в 1999 г. Washburn S. et al. показали, что по сравнению с введением всего объема соевой добавки в одной дозе, разделение дозы на два раза в сутки эффективнее снижает тяжесть приливов, что свидетельствует о более высоком эффекте фитоэстрогенов при стабильных циркулирующих уровнях [86]. В другом исследовании сообщалось об аналогичном открытии: как 40 мг, так и 60 мг изофлавонового

агликона, содержащего даидзеин, принимаемые один раз в день, могут снизить частоту приливов в одинаковой степени [73]. О снижении частоты и тяжести приливов и улучшении качества жизни в вазомоторной, психосоциальной, физической и сексуальной сферах у женщин в постменопаузе в результате использования сочетания веганской диеты с низким содержанием жиров и цельных соевых бобов сообщает Barnard N.D. et al. (2021) [295]. Авторы указывают, что в течение 12-недельного периода исследования у большинства участников интервенционной группы не было умеренных или сильных приливов.

Способность изофлавонов эффективно снижать ВМС зависит от способности кишечной микрофлоры женщин вырабатывать S-эквол – активный изофлавоноид, который не содержится непосредственно в сое, но является метаболитом, который вырабатывается микрофлорой кишечника при потреблении сои. В отчете, анализирующем несколько исследований, выявлено, что у женщин в постменопаузе, микрофлора которых продуцирует S-эквол, частота возникновения и тяжесть ВМС значительно ниже, чем у непродуцирующих женщин [85].

Одним из малоисследованных направлений в купировании ранних проявлений климактерического синдрома является использование витамина D (VD). При этом существует большое число исследований, посвященных терапии поздних проявлений КС, в первую очередь остеопороза [91, 151, 308], а также вагинальной атрофии [88], сердечно-сосудистых заболеваний [90], метаболического синдрома [222, 314]. Вместе с тем, сведения о влиянии VD на ранние симптомы КС единичны и противоречивы [55, 89].

Следует отметить, что сведения о высокой частоте регистрации дефицита VD среди женщин в менопаузе подтверждаются достаточно большим числом работ. Причем, ряд исследований свидетельствует о наличии достоверной, или близкой к достоверной связи дефицита указанного витамина с наличием ВМС. При обследовании 52 здоровых женщины в постменопаузе в возрасте от 44 до 76 лет было установлено, что исходный уровень витамина D был достоверно снижен более чем у 80% участников [243]. Распространенность дефицита витамина D у

женщин в постменопаузе варьирует в разных странах. Так, в Европейском союзе у 32,1% женщин после менопаузы уровень 25(ОН)D был ниже 20 нг/мл, в то время как в Индии, Китае и США распространенность недостаточности витамина D была выше, составляя 53,3%, 72,1% и 53% соответственно [296]. В Российской Федерации сниженные уровни VD выявляются в среднем у 80 % лиц в общей популяции, при этом среди лиц старшего возраста, проживающих в различных регионах, эта цифра нередко возрастает [11]. При этом среди женщин в постменопаузе, проживающих в Москве, нормальные концентрации VD в крови были зарегистрированы только у 3,2% обследованных, а у 70,3% был выявлен его дефицит [16]. Arslanica T. et al. (2020) при сравнении уровня VD в двух группах женщин в постменопаузе установили, что 52 пациента из 104 в группе с приливами характеризовались содержанием данного витамина ниже 20 нг/мл, тогда как только у 25 пациентов из 106 в группе без приливов концентрация VD была ниже указанных значений [289]. Авторы также приводят расчетные данные, что снижение уровня витамина D на одну единицу увеличивает риск приливов на 5,9%. В свою очередь LeBlanc E.S. et al. (2014) пришли к выводу, что между уровнями VD и общим количеством симптомов менопаузы наблюдались погранично значимые ассоциации (значения p в диапазоне от 0,05 до 0,06 для полностью скорректированных моделей). Авторы не выявили никакой связи между уровнями витамина D и комплексными показателями нарушения сна и эмоционального благополучия [311].

Следует отметить, что в достаточно многочисленных работах продемонстрирована роль VD в снижении воспаления, которое, как было сказано выше, сопровождает ВМС при климактерическом синдроме. Этот эффект связан, в том числе, с цитокиновой сетью [32]. Происходит это за счет того, что кальцитриол подавляет иммунные ответы Т-хелперов I типа путем ингибирования продукции провоспалительных цитокинов типа I, таких как ИЛ-12, ИФН γ , ИЛ-6, ИЛ-8 ФНО α и ИЛ-9. И напротив, витамин D повышает выработку противовоспалительных цитокинов, в частности, таких как ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-10 [68, 249, 310]. Эта регуляция цитокинов в основном опосредована блокированием

активации р65 субъединицы транскрипционного фактора NF-κB за счет активации ингибиторного белка NF-κB IκBa [68]. Кроме того, кальцитриол активирует Т-хелперы II типа и толерогенные дендритные клетки, ингибирует пролиферацию Т-хелперов I типа и индуцирует Т-регуляторные клетки. Все это приводит к усилению синтеза противовоспалительных цитокинов и снижению продукции воспалительных цитокинов [131].

Появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что недостаточность витамина D может, помимо физического здоровья, также негативно влиять на психическое благополучие [113, 218]. Долгое время считалось, что активные формы витамина D (1,25(OH)₂D) – кальцитриол (1,25-дигидровитамин D3) и эргокальцитриол (1,25-дигидровитамин D2) вырабатываются только в почках путем превращения 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) – кальцидиола (25-гидроксивитамин D3, 25(OH)D3) и эргокальцидиола (25-гидроксивитамин D2, 25 (OH) D2). Однако исследования показали, что фермент 1-альфа-гидроксилаза, который превращает 25(OH)D в 1,25(OH)₂D, также экспрессируется в других тканях, включая головной мозг (то есть в префронтальной коре, гиппокампе и гипоталамусе), что свидетельствует о важной роли витамина D в регуляции когнитивных и аффективных процессов [77]. Фактически, несколько исследований подтвердили связь между недостаточностью витамина D и психическими расстройствами, такими как шизофрения, аутизм и депрессия [113].

Недавно было высказано предположение, что витамин D играет важную роль в регуляции уровня серотонина и мелатонина, что еще раз указывает на важность витамина D для психического здоровья, особенно для регуляции настроения и сна [218, 219]. Два мета-анализа показали увеличение риска депрессии при низком уровне 25(OH)D в сыворотке [163, 309]. Кроме того, мета-анализы рандомизированных контролируемых исследований выявили умеренное влияние добавок витамина D на уменьшение депрессивных симптомов у пациентов, страдающих депрессией [280, 313]. Напротив, два других мета-анализа, включающие образцы пациентов, в первую очередь с большим

депрессивным расстройством, не выявили влияния добавок витамина D на депрессивные симптомы [102, 315].

По сравнению с расстройствами настроения, исследований относительно потенциального воздействия витамина D на пациентов с нарушениями сна значительно меньше. Недавний метаанализ Gao Q. et al. (2018) [275] включал девять исследований, посвященных взаимосвязи между сывороточным 25(OH)D и риском нарушений сна как у здоровых, так и у пациентов с нарушениями сна (за исключением пациентов с обструктивным апноэ во сне). Их результаты показали, что люди с недостаточностью витамина D чаще имеют какие-либо нарушения сна, более низкое качество сна, более короткую продолжительность сна и/или чрезмерную дневную сонливость.

Потенциальный биологический механизм, лежащий в основе влияния недостаточности витамина D (<30 нг/мл) на настроение, когнитивные функции и поведение заключается во влиянии витамина D на регуляцию серотонина в головном мозге и в периферических тканях [218, 219]. Предполагается, что в периферических тканях за пределами гематоэнцефалического барьера достаточные уровни 25(OH)D в сыворотке, посредством регуляции гена триптофангидроксилазы (TRH), ингибируют экспрессию фермента триптофангидроксилазы 1 (TRH1), в результате чего снижается выработка серотонина. В свою очередь, наличие достаточного уровня 25(OH)D в тканях головного мозга повышает экспрессию триптофангидроксилазы 2 (TRH2), которая необходима для достаточного производства серотонина. Достаточное количество серотонина в мозге может положительно влиять, среди прочего, на настроение, познание, контроль импульсов и социальное поведение. Другое исследование подтвердило, что активная форма витамина D действительно может быстро (в течение 24 часов) активировать TRH2 в различных популяциях нейронов млекопитающих, таких как префронтальная кора головного мозга крысы [18].

Одним из потенциально важных последствий ингибирующей роли витамина D в продукции серотонина за пределами гематоэнцефалического барьера является регуляция уровня мелатонина [219]. Фактически, шишковидная железа

преобразует серотонин, вырабатываемый посредством экспрессии TRH1, в мелатонин в вечернее и ночное время [217]. Шишковидная железа, хотя и расположена в головном мозге, принадлежит к периферическим тканям, так как является циркумвентрикулярным органом (находится за пределами гематоэнцефалического барьера) [82]. Предполагается, что в вечернее и ночное время, когда уровни 25(OH)D в сыворотке (а также уровни 1,25(OH)₂D) снижаются, экспрессия TRH1 в шишковидной железе увеличивается, способствуя выработке серотонина, который затем может быть преобразован в мелатонин. Этот процесс повышенной периферической экспрессии TRH1 в вечернее и ночное время, стимулирующий выработку мелатонина, и повышенная экспрессия TRH2 в дневное время, обеспечивающий достаточную выработку серотонина в головном мозге, базируется на циркадных уровнях 25(OH)D и 1,25(OH)₂D в сыворотке крови с более высокими значениями в течение дня и более низкими значениями вечером и ночью [79]. Ранее сообщалось о значительных 24-часовых ритмах 1,25(OH)₂D в сыворотке у здоровых женщин в постменопаузе [78]. Точные изменения в сыворотке 25(OH)D и 1,25(OH)₂D в течение 24 часов, вероятно, варьируют от человека к человеку и изо дня в день. Недавнее 4-дневное исследование здоровых женщин, ежедневно принимающих добавку витамина D (5000 ME), выявило колебания уровня 25(OH)D в сыворотке крови примерно на 20%. Это приводит к абсолютным колебаниям уровня 25(OH)D в сыворотке в среднем на 15 нг/мл [124]. Возможно, нарушения в этих суточных колебаниях, например, из-за субоптимального потребления добавки витамина D (т. е. дозы или времени), могут влиять на время и/или качество сна из-за роли витамина D в производстве мелатонина.

Как видно из вышесказанного, применение витамина D является патогенетически оправданным при ранних проявлениях климактерического синдрома, включая депрессивное состояние и нарушения сна, что подтверждается большим массивом подкрепленных практическим опытом наблюдений. В то же время, в доступной литературе практически отсутствуют данные об использовании витамина D в качестве терапевтического средства для снижения

выраженности вазомоторных симптомов, хотя влияние данного витамина на отдельные патогенетические звенья, характеризующие течение ВМС подтверждено рядом исследований. Кроме этого, учитывая особенности патогенеза ранних симптомов КС, представляет интерес исследование и оценка влияния витамина D на взаимодействие различных звеньев иммунной системы, в частности динамику цитокинового профиля, корреляции уровней ключевых цитокинов как между собой, так и с клиническими проявлениями климактерического синдрома на ранних его стадиях.

РАЗДЕЛ 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Дизайн исследования и характеристика обследованных женщин

Работа выполнялась в Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М.Горького» (ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО). Все женщины, участвовавшие в исследовании, предоставляли письменное добровольное информированное согласие. На этапе предварительного отбора все обследованные были ознакомлены с целями и характером исследования и проинформированы по всем интересующим аспектам. Работа проведена в соответствии со всеми этическими требованиями, предъявляемыми к научным работам. На выполнение исследования было получено разрешение комитета по биоэтике ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО.

Достижение цели и решение поставленных задач работы было реализовано в два этапа. Дизайн исследования представлен в рисунке 2.1.

На I этапе для оценки распространенности КС в Донецком регионе нами было обследовано 328 женщин в возрасте от 48 до 57 лет с продолжительностью менопаузы до 5 лет. Отбор женщин в исследование производился методом случайной выборки на профилактическом осмотре. Наличие КС подтверждали по результатам опроса и клинического обследования. Все женщины с подтвержденным КС проходили анкетирование с помощью опросника оценки тяжести симптомов менопаузальных расстройств по шкале Грина.

Наряду с изучением клинических характеристик большинству женщин (n=302) было проведено и комплексное лабораторное обследование (тип исследования «случай-контроль»). Следует отметить, что у 229 из 302 обследованных пациентов были выявлены ранние признаки КС, им был поставлен диагноз климактерического синдрома. Остальные лица, принявшие участие в исследовании (n=73), характеризовались отсутствием клинических

I этап

Комплексное обследование с целью определения клинической характеристики, роли насыщенности витамином Д, иммунных и гормональных изменений в патогенезе КС, патогенетического обоснования необходимости использования витамина Д у женщин в возрасте от 48 до 57 лет с продолжительностью менопаузы до 5 лет
(**n=328**)

II этап

Оценка включения в схему терапии женщин с КС препарата витамина

Д

Женщины с КС
(основная группа, **n=229**)

Женщины без КС
(контрольная группа, **n=73**)

Распределение на 4 группы

Основная группа
Ia – терапия
Фемостомом
(**n=58**) в течение 6
мес.

Основная группа
Iб – терапия
Фемостомом и
холекальциферолом
(**n=57**) в течение 6
мес.

Основная группа
IIa – терапия
Менсе
(**n=57**) в течение 6
мес.

Основная группа
IIб – терапия
Менсе и
холекальциферолом
(**n=57**) в течение 6
мес.

Комплексное
обследование
женщин основной
группы Ia
(**n=53**)

Комплексное
обследование
женщин основной
группы Iб
(**n=51**)

Комплексное
обследование
женщин основной
группы IIa
(**n=55**)

Комплексное
обследование
женщин основной
группы IIб
(**n=50**)

Сравнительный анализ
клинического течения и
патогенетических факторов КС в
двух группах женщин

Сравнительный анализ
клинического течения и
патогенетических факторов КС в
двух группах женщин

Рисунок 2.1. Дизайн исследования.

проявлений климактерического синдрома. Они составили контрольную группу.

Клиническое исследование для женщин с КС включало изучение частоты и тяжести отдельных клинических проявлений КС, а также тяжести течения КС в целом с помощью опросника оценки тяжести симптомов менопаузальных расстройств по шкале Грина. Все женщины, независимо от наличия КС были лабораторно обследованы на сывороточное содержание 25(OH)D, а также показатели гормонального и иммунного статуса.

При отборе пациентов в исследование руководствовались критериями включения и исключения.

Критерии включения в исследование: женский пол, возраст 48-57 лет, постменопауза (стойкое отсутствие менструаций сроком минимум 12 месяцев) продолжительностью до 5 лет, письменное добровольное информированное согласие пациента.

Критерия исключения: наличие аутоиммунной, эндокринной патологии, метаболических расстройств; хронических заболеваний почек и печени; онкологических, гематологических и психических заболеваний; хронических воспалительных заболеваний (неспецифический язвенный колит и др.); прием гормональных препаратов и иммунодепрессантов (глюкокортикоиды и др.); хронических воспалительных заболеваний.

На II этапе исследования все 229 женщин с КС были распределены в 4 равноценные группы (рисунок 2.1). Первая группа (основная группа Ia, n=58) получала стандартную гормональную заместительную терапию препаратом Фемостон® 1/10 (Abbott Biologicals B.V. Нидерланды), содержащим 1,03 мг эстрадиола гемигидрата, что соответствует содержанию эстрадиола 1 мг, и 10 мг дидрогестерона, в течение 6 месяцев. Во вторую группу (основная группа Ib, n=57) вошли женщины, которым в дополнение к аналогичному 6 месячному курсу лечения препаратом Фемостон® 1/10 был назначен прием холекальциферола в форме препарата Аквадетрим® (АО Акрихин, Россия) в насыщающей (при необходимости), а затем поддерживающей дозе. Третья группа женщин с КС (основная группа IIa, n=57) получала терапию комплексом изофлавонов сои,

аминокислот бета-аланина и 5-гидрокситриптофана и витаминов (препарат «Менсе», ООО ВТФ, Россия) в течение 6 месяцев. В четвертую группу вошли 57 женщин, которым в дополнение к аналогичному 6 месячному курсу лечения препаратом «Менсе» был назначен прием Аквадетрим® в насыщающей (при необходимости), а затем поддерживающей дозе (основная группа IIб, n=57).

По истечении 6 месяцев описанного лечения, повторно было обследовано 209 пациентов. Из них 53 женщины входили в группу Ia, 51 женщина – в группу Ib, а 55 и 50 женщин – в группы IIa и IIб соответственно.

Фемостон® 1/10 женщины основных групп Ia и Ib принимали внутрь ежедневно, в непрерывном режиме, по 1 таблетке в сутки примерно в одно и то же время суток, независимо от приема пищи. В первые 14 дней ежедневно принимались таблетки, содержащие 1 мг эстрадиола, а в оставшиеся 14 дней – ежедневно по 1 таблетке, содержащей 1 мг эстрадиола и 10 мг дидрогестерона. Сразу после окончания 28-дневного цикла пациенты начинали следующий цикл приема препарата.

Женщины основных групп IIa и IIб в качестве основного лечения принимали препарат «Менсе», в котором в роли фитоэстрогена выступают изофлавоны сои, представленные в одной капсуле в количестве 25 мг. Пациенты указанных групп принимали препарат в течение 6 месяцев по 1 капсуле 2 раза в сутки.

Холекальциферол женщины основных групп Ib и IIб в течение 6 месяцев принимали в форме препарата Аквадетрим® (АО Акрихин, Россия). В случае если сывороточное содержание 25(OH)D перед началом терапии оценивалось как нормальное (30 нг/мл и более), пациенты принимали ежедневно поддерживающую дозу холекальциферола по 1000 МЕ (2 капли). В случае наличия недостаточности содержания витамина D в сыворотке крови (от 20 до <30 нг/мл), женщины в течение 4 недель принимали по насыщающей схеме по 7000 МЕ (14 капель) ежедневно, а затем переходили на поддерживающую дозу [5]. В случае наличия дефицита содержания витамина D в сыворотке крови (<20 нг/мл), длительность приема насыщающей дозы витамина по 7000 МЕ (14 капель)

ежедневно составляла 8 недель, после чего продолжался прием препарата в поддерживающей дозировке.

2.2. Клинические методы исследования

Все женщины с подтвержденным КС проходили анкетирование с помощью опросника оценки тяжести симптомов менопаузальных расстройств по шкале Грина (таблица 2.1) [9]. Данная шкала состоит из 21 вопроса, которые позволяют оценить состояние женщины по четырем разделам: психосоциальная сфера (1–11-й вопросы), соматические симптомы (12–18-й вопросы), вазомоторные симптомы (19–20-й вопросы) и сексуальная сфера (21-й вопрос). Степень тяжести каждого симптома шкалы оценивали по четырех-балльной системе: 0 баллов – отсутствие симптома, 1 балл – слабое проявление симптома, 2 балла – умеренное проявление симптома и 3 балла – тяжелое проявление симптома.

Таблица 2.1

Опросник оценки тяжести симптомов менопаузальных расстройств по шкале Грина

Симптомы	Проявление симптома			
	нет	слабое	умеренное	тяжелое
1. Быстрое или сильное сердцебиение	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
2. Чувство напряженности, нервозности	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
3. Нарушения сна	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
4. Возбудимость	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
5. Приступы тревоги, паники	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
6. Трудности в концентрации внимания	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐

Таблица 2.1 (продолжение)

**Опросник оценки тяжести симптомов менопаузальных расстройств по
шкале Грина**

7. Чувство усталости или недостатка энергии	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
8. Потеря интереса ко многим вещам	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
9. Чувство недовольства или депрессия	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
10. Плаксивость	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
11. Раздражительность	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
12. Чувство головокружения или обморок	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
13. Давление или напряжение в голове, теле	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
14. Чувство онемения и дрожь в различных частях тела	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
15. Головные боли	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
16. Мышечные и суставные боли	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
17. Слабость в руках или ногах	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
18. Затрудненное дыхание	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
19. Приливы	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
20. Ночная потливость	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
21. Потеря интереса к сексу	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
Общая сумма баллов по опроснику				

2.3. Лабораторные методы исследования

Для лабораторных исследований биологическим материалом служила сыворотка периферической крови. Кровь в количестве до 20 мл отбирали в

утренние часы (с 8.00 до 10.00) натошак с использованием вакуумных систем для внутривенного забора крови производства «HEBEI XINLE SCI AND TECH CO., LTD» (Китай) с активатором свертывания.

Отобранную сыворотку использовали для определения концентраций 25(OH)D, гормонов и цитокинов иммуноферментным методом. Учет результатов производился при помощи анализатора иммуноферментного «LabLine-022» (LABLINE Diagnostics, Австрия).

Содержание в сыворотке крови 25(OH)D определяли с использованием иммуноферментных тест-систем производства «DRG Instruments GmbH» (Германия), обладающей аналитической чувствительностью 2,89 нг/мл и диапазоном измерений 2,9-130 нг/мл.

Для исследования сывороточного содержания половых гормонов были определены концентрации эстрадиола, тестостерона свободного, фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, а также прогестерона (таблица 2.2).

Таблица 2.2

Перечень исследованных гормонов и характеристики наборов реагентов

Производители	Показатели	Чувствительность / диапазон измерений
«Алкор-Био»	Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ)	0,25 / 0-100,0 мМЕ/мл
	Лютеинизирующий гормон (ЛГ)	0,25 / 0-100,0 мМЕ/мл
	Тироксин свободный (Т4-св.)	1,0 / 0,0-100,0 пмоль/л
	Тиреотропный гормон (ТТГ)	0,05 / 0,0-15,0 мкМЕ/мл
«Хема»	Эстрадиол	6,8 / 0,0-5440,0 пг/мл
	Тестостерон свободный	0,06 / 0,0-100,0 нг/л
	Прогестерон	0,5 / 0-300,0 нмоль/л

Кроме этого, с целью определения функционального состояния щитовидной железы в сыворотке крови обследованных женщин проводили определение содержания свободного тироксина и тиреотропного гормона. Гормональный профиль исследовали методом иммуноферментного анализа с помощью соответствующих наборов реактивов производства «Алкор-Био» и «Хема» (Российская Федерация).

Наряду с 25(OH)D и гормонами, в сыворотке крови определяли также концентрации интерлейкинов -1β , -6 , -8 , фактора некроза опухоли α , остеопротегерина (OPG), лиганда активатора рецептора ядерного фактора κB (RANKL). Для этого использовали иммуноферментные тест системы производства «Вектор-Бест» (РФ), «Biomedica Medizinprodukte» (GmbH & Co KG, Австрия). Методики выполняли в строгом соответствии с прилагающимися к наборам инструкциями. Характеристики наборов представлены в таблице 2.3.

Таблица 2.3

Перечень исследованных цитокинов и характеристики наборов реагентов

Производители	Показатели	Чувствительность / диапазон измерений
«Вектор-Бест»	Интерлейкин- 1β (ИЛ- 1β)	1,0 / 0-250,0 пг/мл
	Интерлейкин-6 (ИЛ-6)	0,5 / 0-300,0 пг/мл
	Интерлейкин-8 (ИЛ-8)	2,0 / 0-250,0 пг/мл
	Фактор некроза опухоли α (ФНО α)	1,0 / 0-250,0 пг/мл
«Biomedica Medizinprodukte»	Остеопротегерин (OPG)	1,4 / 0-400,0 пг/мл
	Лиганд активатора рецептора ядерного фактора κB (RANKL)	0,2 / 0-40,0 пг/мл

2.4. Статистические методы исследования

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием электронных таблицы «Microsoft Excel» и статистических

пакетов программ MedCalc®Statistical Software version 20 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium) и «MedStat» V 5.2. Начальная стадия реализации исследования заключалась в составлении подробного плана сбора данных, определении дизайна эксперимента. При расчете объема выборки установлено, что число включенных в исследование женщин достаточно для реализации поставленных задач.

На этапе математической обработки количественных признаков проводилась оценка вариационных рядов на нормальность распределения результатов с помощью критерия χ^2 или, в случае если выборка была небольшого объема (менее 50), теста Шапирко-Уилка.

Характер распределения в большинстве исследуемых показателей был отличным от нормального, в связи с чем расчет описательной статистики осуществлялся с применением непараметрических методов. Описательная статистика включала расчет медианы, 25% и 75% квартилей [Q1-Q3]. Корреляционный анализ осуществлялся с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s).

Сравнения 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 Крускала-Уоллиса, а в случае выявления статистически значимых различий для парных сравнений применяли критерий Данна.

Долю признака в группе представляли в виде как абсолютного показателя, так и в виде процента с его стандартной ошибкой [3]. Для сравнения частот признака в двух группах использовали расчет углового преобразования Фишера с учетом поправки Йейтса. Множественные сравнения частот регистрации признака осуществлялись с помощью расчета критерия χ^2 (анализ таблиц сопряженности).

Статистически значимыми отличия считались при $p < 0,05$.

РАЗДЕЛ 3

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ЖЕНЩИН В РАННЕЙ ПОСТМЕНОПАУЗЕ И ЕЕ СВЯЗЬ С НАСЫЩЕННОСТЬЮ ВИТАМИНОМ D

3.1. Распространенность и клиническая характеристика климактерического синдрома среди женщин в период ранней постменопаузы

Для исследования распространенности климактерического синдрома было обследовано 328 женщин, проживающих на Донбассе. Возраст их составил от 48 до 57 лет, а продолжительность постменопаузы – до 5 лет.

Установлено, что распространенность КС среди обследованных женщин составила $69,8 \pm 2,5\%$ (рисунок 3.1). Наличие проявлений климактерического синдрома было выявлено у 229 женщин из 328.

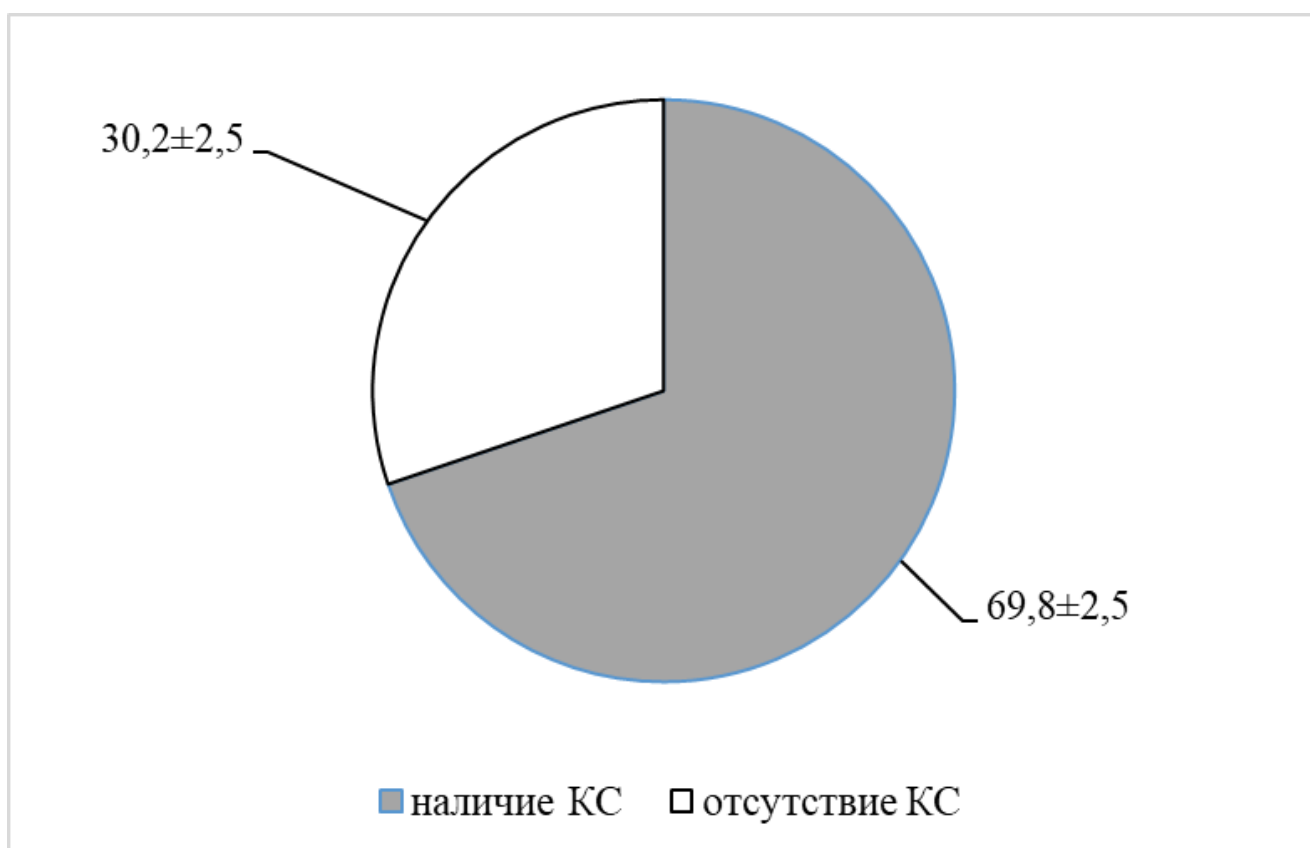


Рисунок 3.1. Распространенность КС среди обследованных женщин, %.

Анализ частоты регистрации и тяжести симптомов КС по шкале Грина показал (таблица 3.1), что наиболее часто обследованные женщины с КС указывали на нарушение сна ($79,9 \pm 2,6\%$), чувство недовольства или депрессии ($77,7 \pm 2,7\%$), головные боли ($80,3 \pm 2,6\%$) и приливы ($75,5 \pm 2,8\%$). Реже всего опрошенные женщины жаловались на такие проявления КС как быстрое или сильное сердцебиение ($11,4 \pm 2,1\%$), плаксивость ($10,9 \pm 2,1\%$), чувство онемения и дрожь в различных частях тела ($10,9 \pm 2,1\%$). Указанные симптомы встречались в среднем у одной женщины из девяти и характеризовались невысокой интенсивностью.

Таблица 3.1

Частота и тяжесть симптомов по шкале Грина среди женщин с КС в период ранней постменопаузы

Симптом	Частота		Тяжесть
	Абс	%	
1. Быстрое или сильное сердцебиение	26	$11,4 \pm 2,1$	0 [0; 0]
2. Чувство напряженности, нервозности	132	$57,6 \pm 3,3$	1 [0; 2]
3. Нарушения сна	183	$79,9 \pm 2,6$	2 [1; 3]
4. Возбудимость	34	$14,8 \pm 2,3$	0 [0; 0]
5. Приступы тревоги, паники	126	$55,0 \pm 3,3$	1 [0; 2]
6. Трудности в концентрации внимания	72	$31,4 \pm 3,1$	0 [0; 1]
7. Чувство усталости или недостатка энергии	148	$64,6 \pm 3,2$	1 [0; 3]
8. Потеря интереса ко многим вещам	97	$42,4 \pm 3,3$	0 [0; 2]
9. Чувство недовольства или депрессия	178	$77,7 \pm 2,7$	2 [1; 2]
10. Плаксивость	25	$10,9 \pm 2,1$	0 [0; 0]
11. Раздражительность	140	$61,1 \pm 3,2$	1 [0; 2]
12. Чувство головокружения или обморок	91	$39,7 \pm 3,2$	0 [0; 1]
13. Давление или напряжение в голове, теле	80	$34,9 \pm 3,2$	0 [0; 1]

Таблица 3.1 (продолжение)

Частота и тяжесть симптомов по шкале Грина среди женщин с КС в период ранней постменопаузы

Симптом	Частота		Тяжесть
	Абс	%	
14. Чувство онемения и дрожь в различных частях тела	25	10,9±2,1	0 [0; 0]
15. Головные боли	184	80,3±2,6	2 [1; 3]
16. Мышечные и суставные боли	47	20,5±2,7	0 [0; 0]
17. Слабость в руках или ногах	68	29,7±3,0	0 [0; 1]
18. Затрудненное дыхание	30	13,1±2,2	0 [0; 0]
19. Приливы	173	75,5±2,8	2 [1; 2]
20. Ночная потливость	144	62,9±3,2	2 [0; 3]
21. Потеря интереса к сексу	52	22,7±2,8	0 [0; 0]
1-11. Психосоциальная сфера	229	100,0±0,0	10 [7; 13]
12-18. Соматические симптомы	218	95,2±1,4	5 [3; 6]
19-20. ВМС	193	84,3±2,4	3 [1; 5]
21. Сексуальная сфера	52	22,7±2,8	0 [0; 0]
ВСЕГО	229	100,0±0,0	19 [13; 24]

Следует также отметить, что наличие хотя бы одного положительного симптома из раздела психосоциальной сферы (1–11-й вопросы шкалы Грина) было выявлено у всех 229 опрошенных женщин с климактерическим синдромом. Минимум один положительных признак из раздела соматических симптомов (12–18-й вопросы шкалы Грина) был зарегистрирован у 218 опрошенных, что составило 95,2%±1,4%. 193 женщины с КС в ранней постменопаузе (84,3±2,4%) указывали на наличие хотя бы одного симптома из раздела вазомоторных проявлений (19–20-й вопросы). При этом, нарушения сексуальной сферы,

закрывающиеся в потере интереса к сексу (21-й вопрос шкалы Грина), регистрировались только у 52 обследованных женщин ($22,7 \pm 2,8\%$).

3.2. Частота климактерического синдрома среди женщин в период ранней постменопаузы в зависимости от сывороточного уровня витамина D

Анализ результатов определения 25(OH)D в сыворотке крови женщин в ранней постменопаузе вне зависимости от наличия климактерического синдрома показал, что нормальная (30 нг/мл и более) концентрация указанного витамина регистрировалась лишь у 32 из 302 обследованных лабораторно лиц, что составило $10,6 \pm 1,8\%$. В свою очередь, 95 женщин ($31,5 \pm 2,7\%$) характеризовались недостаточностью содержания витамина D в сыворотке крови (от 20 до <30 нг/мл). 132 женщины ($43,7 \pm 2,9\%$) имели дефицит витамина (от 10 до <20 нг/мл), а 43 обследованные женщины ($14,2 \pm 2,0\%$) – тяжелый дефицит витамина D (ниже 10 нг/мл).

Дальнейшее исследование показало отсутствие достоверных различий ($p > 0,05$) частоты регистрации различных уровней 25(OH)D в сыворотке среди обследованных женщин в зависимости от наличия климактерического синдрома (рисунок 1.2). Частота регистрации нормальной концентрации витамина D в сыворотке среди женщин с отсутствием климактерического синдрома составила 11 из 73 ($15,1 \pm 4,2\%$) обследованных, а с наличием КС – 21 из 229 ($9,2 \pm 1,9\%$) обследованных ($p > 0,05$). Недостаточность сывороточного уровня 25(OH)D среди женщин без климактерического синдрома регистрировалась нами у $39,7 \pm 5,7\%$, или 29 женщин, и у $28,8 \pm 3,0\%$, или 66 женщин с наличием подтвержденного КС ($p > 0,05$). При этом среди женщин с наличием клиники КС была обнаружена тенденция к росту частоты регистрации умеренного дефицита сывороточного содержания 25(OH)D ($p = 0,074$). Так, концентрацией витамина D в сыворотке в диапазоне 10-20 нг/мл характеризовались $34,2 \pm 5,6\%$ женщин без климактерического синдрома (25 обследованных из 73) на фоне $46,7 \pm 3,3\%$ женщин с КС (107 обследованных из 229). Тяжелый же дефицит витамина D в

сыворотке крови был нами зарегистрирован у 8 женщин без климактерического синдрома и 35 женщин с наличием данной патологии ($11,0 \pm 3,7\%$ и $15,3 \pm 2,4$ соответственно; $p > 0,05$).

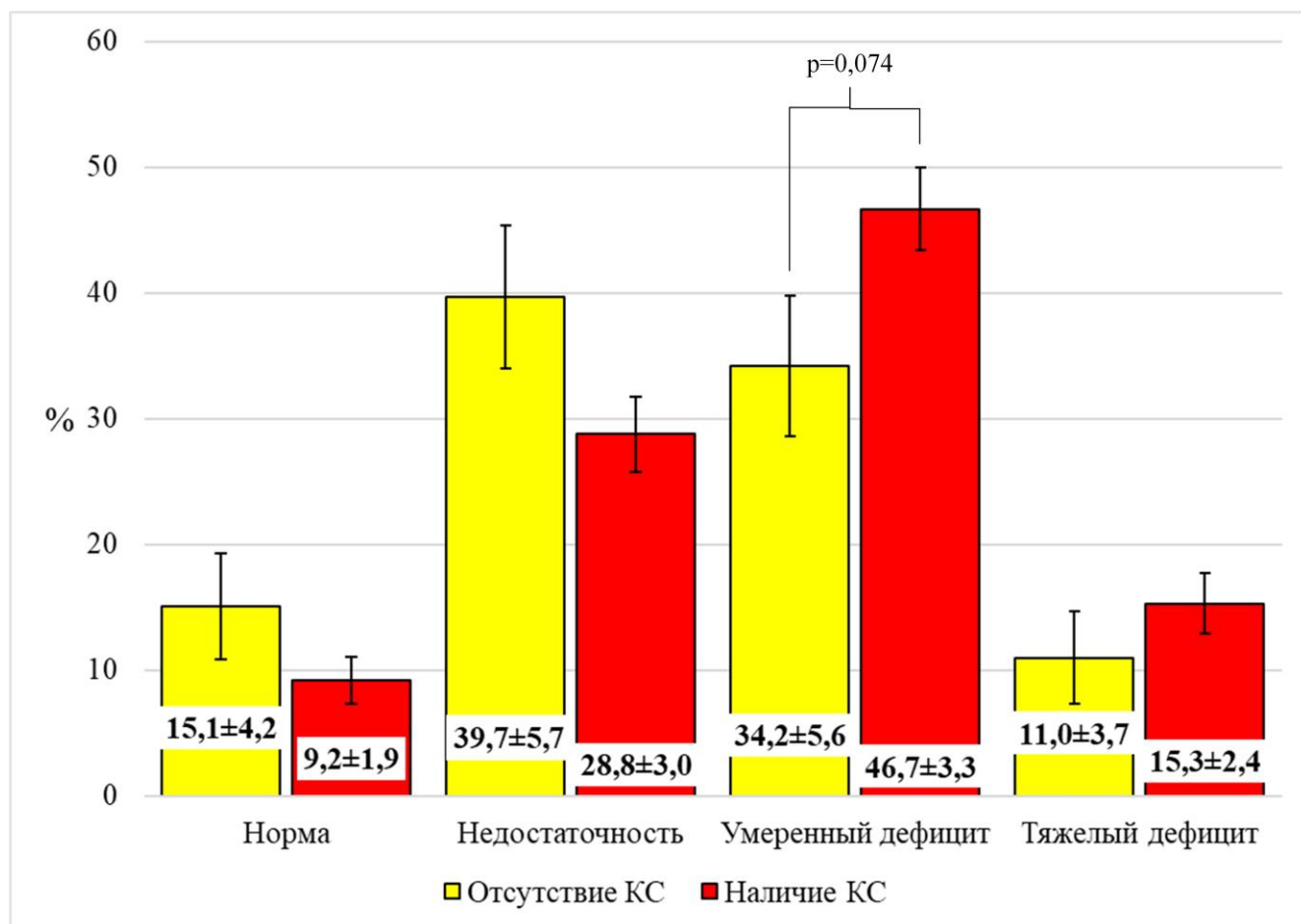


Рисунок 3.2. Распределение различных уровней 25(OH)D в сыворотке крови среди обследованных женщин в зависимости от наличия климактерического синдрома (доля $\pm$ стандартная ошибка доли).

Необходимо отметить, что средние уровни 25(OH)D в сыворотке крови женщин в ранней постменопаузе с наличием климактерического синдрома были равны $18,16 [12,23; 25,64]$ нг/мл, и также достоверно не отличались ($p > 0,05$) от аналогичного показателя, зарегистрированного в группе обследованных женщин без КС и составившего $20,60 [13,53; 26,34]$ нг/мл (рисунок 3.3).

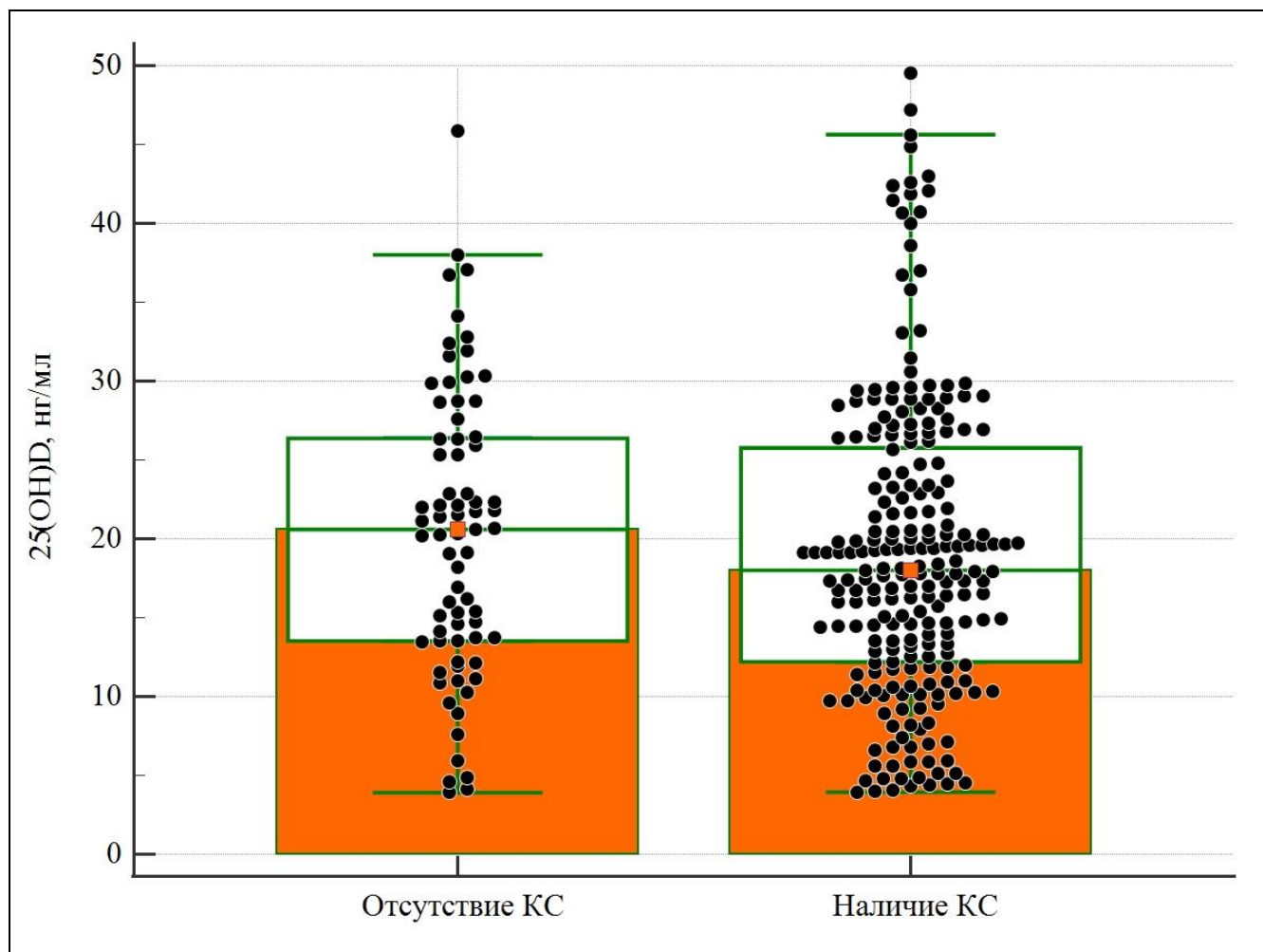


Рисунок 3.3. Средние уровни 25(OH)D в сыворотке крови женщин в ранней постменопаузе с наличием климактерического синдрома.

Частота регистрации климактерического синдрома среди женщин с различным содержанием 25(OH)D в сыворотке крови представлены в таблице 3.2. Результаты множественного сравнения данных в группах показали отсутствие достоверных различий ($p=0,085$). При этом, удельный вес женщин с климактерическим синдромом в группах обследованных женщин с нормальным или недостаточным сывороточным содержанием витамина D не достигал 70,0%, в то время как частота регистрации женщин с установленным КС в группах лиц с умеренным или тяжелым дефицитом сывороточного 25-гидроксиколекальциферола в обоих случаях превышала 80% от числа обследованных в указанных группах женщин.

Таблица 3.2

Частота регистрации климактерического синдрома среди женщин с различным содержанием 25(ОН)D в сыворотке крови

Уровень 25(ОН)D в сыворотке	Всего обследовано	Женщины с КС	
		Абс.	%
Норма	32	21	65,6±8,4
Недостаточность	95	66	69,5±4,7
Умеренный дефицит	132	107	81,1±3,4
Тяжелый дефицит	43	35	81,4±5,9

Анализ частоты регистрации КС в объединенных по содержанию витамина D группах показал наличие достоверного ($p < 0,05$) повышения удельного веса женщин с климактерическим синдромом в группе обследованных с наличием умеренного и тяжелого дефицита 25(ОН)D (рисунок 3.4).

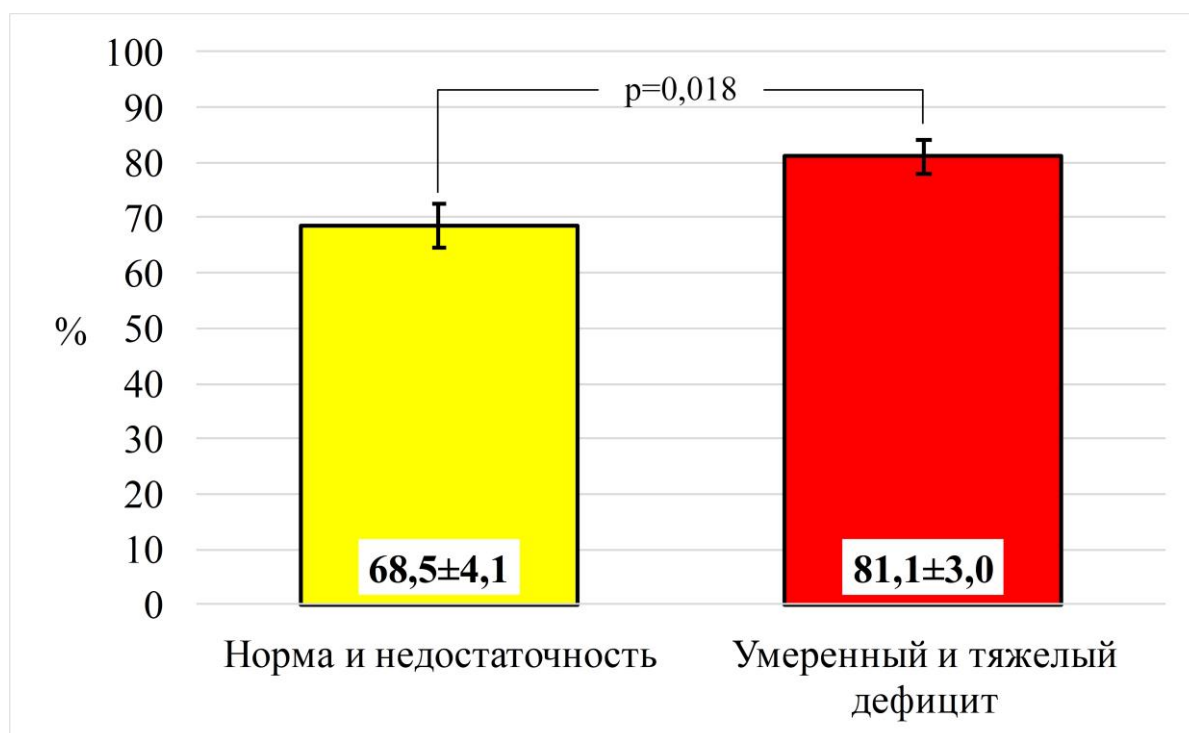


Рисунок 3.4. Частота регистрации КС в объединенных по содержанию витамина D группах (доля±стандартная ошибка доли).

3.3. Ассоциации между сывороточным уровнем витамина D и выраженностью симптомов климактерического синдрома у женщин в период ранней постменопаузы

При оценке тяжести течения климактерического синдрома среди 229 женщин в ранней постменопаузе с наличием КС в зависимости от значений сывороточного витамина D (рисунок 3.5) было установлено, что достоверных различий между четырьмя исследуемыми группами нет. Имеется лишь близкая к достоверности тенденция к нарастанию симптомов КС при снижении уровня витамина ($p=0,051$). В группе женщин с нормальной концентрацией 25(OH)D медиана итогового показателя по шкале Грина составила 17 [11,0; 20,0] баллов, в группе с недостаточностью витамина D – 18 [13,0; 21,75] баллов, в группах с умеренным и тяжелым дефицитом – 20 [14,5; 25,0] и 20 [15,0; 25,0] баллов соответственно.

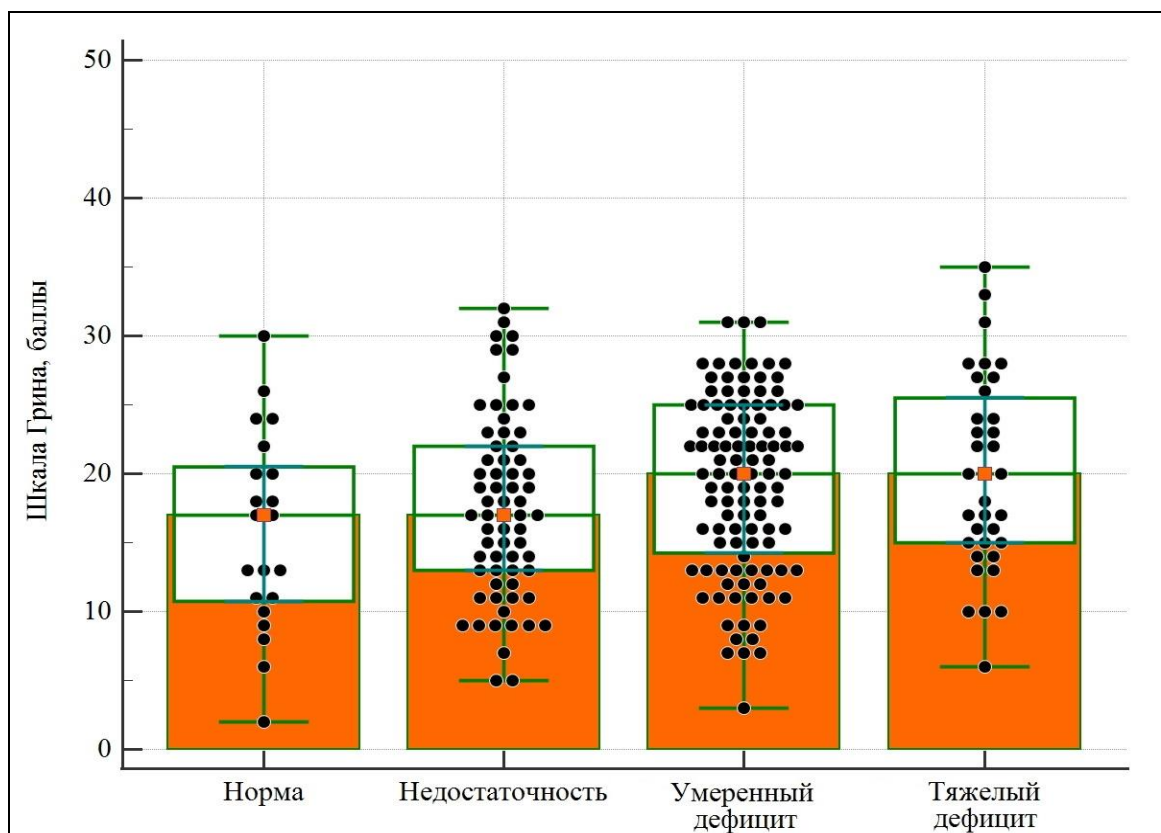


Рисунок 3.5. Тяжесть течения климактерического синдрома среди женщин с наличием КС в зависимости от содержания сывороточного витамина D.

Следует отметить, что анализ тяжести течения климактерического синдрома в объединенных по содержанию сывороточного витамина D группах показал достоверное ($p=0,008$) повышение итоговой оценки по шкале Грина в группе женщин с КС, характеризующихся наличием умеренного или тяжелого дефицита 25(OH)D в сыворотке крови (рисунок 3.6). В указанной группе значения медианы и первого-третьего квартилей итогового показателя тяжести течения КС составили 20 [15,0; 25,0] баллов, в то время как аналогичные показатели, зарегистрированные в группе женщин с КС на фоне нормального содержания 25-гидроксиколекальциферола или недостаточности его, были равны 17 [12,0; 21,5] баллов.

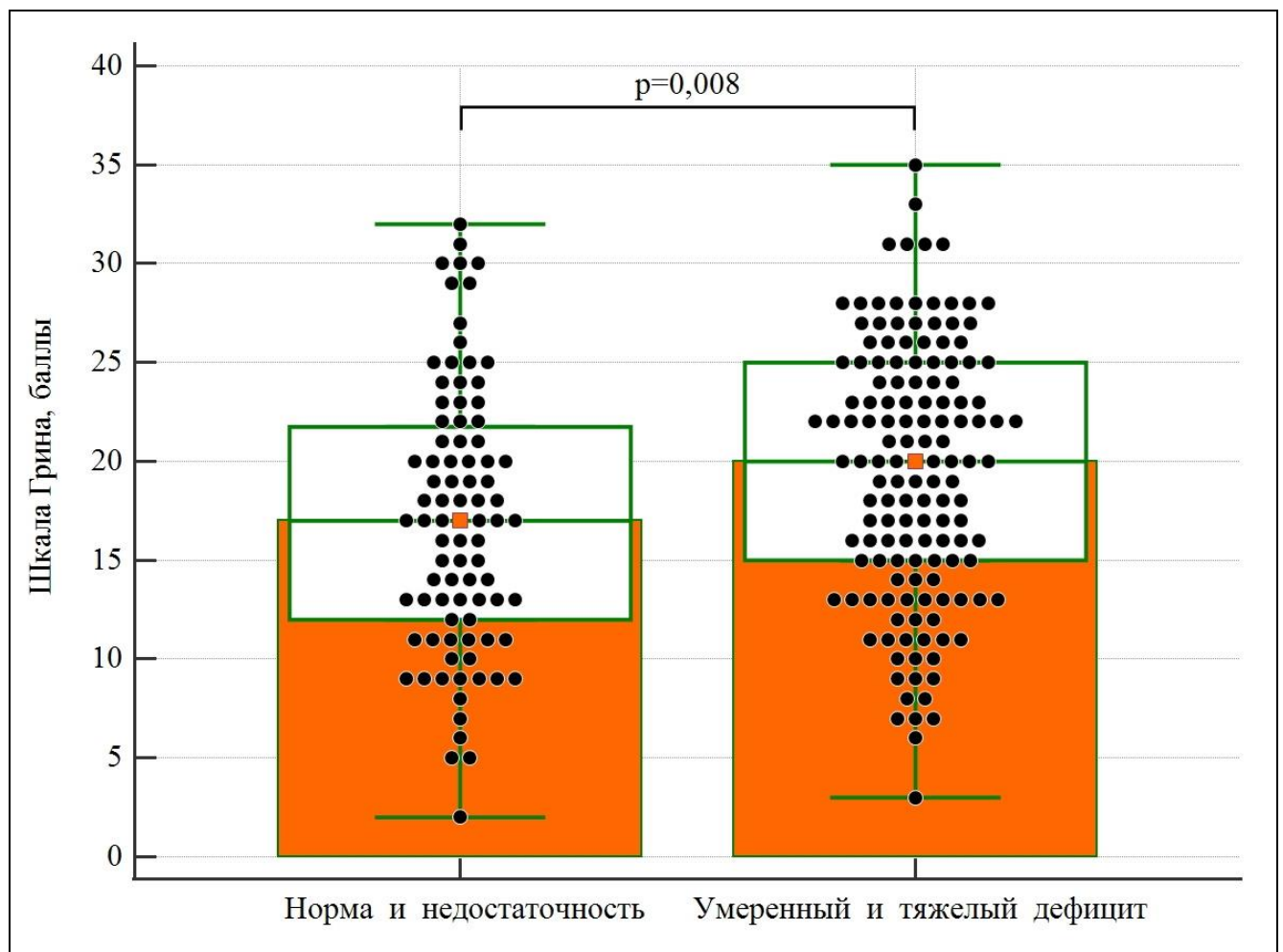


Рисунок 3.6. Тяжесть течения климактерического синдрома по шкале Грина в объединенных по содержанию витамина D группах женщин с КС.

Анализ частоты регистрации отдельных симптомов КС по шкале Грина в зависимости от содержания сывороточного витамина D показал отсутствие достоверных различий ($p>0,05$) как по каждому из симптомов шкалы, так и по кластерам психосоциальной сферы, соматических, вазомоторных симптомов или сексуальной сферы (таблица 3.3).

Таблица 3.3

Частота симптомов по шкале Грина среди женщин с КС в ранней постменопаузе в зависимости от содержания сывороточного витамина D

Симптомы	Содержание 25(OH)D в сыворотке крови							
	Норма (n=21)		Недоста- точность (n=66)		Умеренный дефицит (n=107)		Тяжелый дефицит (n=35)	
	п	%	п	%	п	%	п	%
1. Быстрое или сильное сердцебиение	2	9,5	8	12,1	12	11,2	4	11,4
2. Чувство напряженности, нервозности	13	61,9	38	57,6	60	56,1	21	60,0
3. Нарушения сна	16	76,2	51	77,3	88	82,2	28	80,0
4. Возбудимость	3	14,3	10	15,2	15	14,0	6	17,1
5. Приступы тревоги, паники	10	47,6	34	51,5	61	57,0	21	60,0
6. Трудности в концентрации внимания	6	28,6	22	33,3	32	29,9	12	34,3
7. Чувство усталости или недостатка энергии	11	52,4	37	56,1	75	70,1	25	71,4
8. Потеря интереса ко многим вещам	10	47,6	29	43,9	43	40,2	15	42,9
9. Чувство недовольства или депрессия	13	61,9	46	69,7	89	83,2	30	85,7

Таблица 3.3 (продолжение)

**Частота симптомов по шкале Грина среди женщин с КС в ранней
постменопаузе в зависимости от содержания сывороточного витамина D**

Симптомы	Содержание 25(ОН)D в сыворотке крови							
	Норма (n=21)		Недоста- точность (n=66)		Умеренный дефицит (n=107)		Тяжелый дефицит (n=35)	
	п	%	п	%	п	%	п	%
10. Плаксивость	2	9,5	8	12,1	11	10,3	4	11,4
11. Раздражительность	14	66,7	40	60,6	64	59,8	22	62,9
12. Чувство головокружения или обморок	8	38,1	29	43,9	41	38,3	13	37,1
13. Давление или напряжение в голове, теле	7	33,3	24	36,4	37	34,6	12	34,3
14. Чувство онемения и дрожь в различных частях тела	2	9,5	8	12,1	11	10,3	4	11,4
15. Головные боли	16	76,2	53	80,3	86	80,4	29	82,9
16. Мышечные и суставные боли	4	19,0	15	22,7	21	19,6	7	20,0
17. Слабость в руках или ногах	6	28,6	21	31,8	30	28,0	11	31,4
18. Затрудненное дыхание	3	14,3	9	13,6	13	12,1	5	14,3
19. Приливы	15	71,4	44	66,7	85	79,4	29	82,9
20. Ночная потливость	14	66,7	47	71,2	57	53,3	26	74,3
21. Потеря интереса к сексу	2	9,5	11	16,7	28	26,2	11	31,4
1–11. Психосоциальная сфера	21	100	66	100	107	100	35	100
12–18. Соматические симптомы	20	95,2	61	92,4	103	96,3	34	97,1
19–20. ВМС	16	76,2	54	81,8	92	86,0	31	88,6
Сексуальная сфера	3	9,5	13	16,7	26	26,2	9	31,4

Аналогичным образом, мы не выявили достоверных различий ($p>0,05$) в тяжести отдельных симптомов КС по шкале Грина и их кластеров в зависимости от содержания сывороточного витамина D (таблица 3.4).

Таблица 3.4

Тяжесть симптомов в баллах по шкале Грина среди женщин с КС в ранней постменопаузе в зависимости от содержания сывороточного витамина D

Симптом	Содержание 25(OH)D в сыворотке крови			
	Норма (n=21)	Недостаточность (n=66)	Умеренный дефицит (n=107)	Тяжелый дефицит (n=35)
1. Быстрое или сильное сердцебиение	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]
2. Чувство напряженности, нервозности	1 [0; 2]	1 [0; 2]	1 [0; 2]	1 [0; 2]
3. Нарушения сна	2 [1; 2]	1 [1; 2]	2 [1; 3]	2 [1; 2,5]
4. Возбудимость	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]
5. Приступы тревоги, паники	0 [0; 2]	1 [0; 2]	1 [0; 2]	2 [0; 3]
6. Трудности в концентрации внимания	0 [0; 1]	0 [0; 1]	0 [0; 1]	0 [0; 1,5]
7. Чувство усталости или недостатка энергии	1 [0; 2]	1 [0; 2]	2 [0; 3]	1 [0; 2,5]
8. Потеря интереса ко многим вещам	0 [0; 1]	0 [0; 1,75]	0 [0; 2]	0 [0; 2]
9. Чувство недовольства или депрессия	2 [0; 2]	1 [0; 2]	2 [1; 3]	1 [1; 2]
10. Плаксивость	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]
11. Раздражительность	1 [0; 2]	1 [0; 2]	1 [0; 2]	1 [0; 2]

Таблица 3.4 (продолжение)

Тяжесть симптомов в баллах по шкале Грина среди женщин с КС в ранней постменопаузе в зависимости от содержания сывороточного витамина D

Симптом	Содержание 25(ОН)D в сыворотке крови			
	Норма (n=21)	Недоста- точность (n=66)	Умеренн ый дефицит (n=107)	Тяжелый дефицит (n=35)
12. Чувство головокружения или обморок	0 [0; 1]	0 [0; 2]	0 [0; 1]	0 [0; 2]
13. Давление или напряжение в голове, теле	0 [0; 1]	0 [0; 1]	0 [0; 1]	0 [0; 1]
14. Чувство онемения и дрожь в различных частях тела	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]
15. Головные боли	2 [1; 2]	2 [1; 2,75]	2 [1; 3]	2 [1; 3]
16. Мышечные и суставные боли	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]
17. Слабость в руках или ногах	0 [0; 1]	0 [0; 1]	0 [0; 1]	0 [0; 1,5]
18. Затрудненное дыхание	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]
19. Приливы	2 [0; 2]	1 [0; 2]	2 [1; 3]	2 [1; 3]
20. Ночная потливость	1 [0; 2]	2 [0; 3]	2 [0; 3]	2 [0,5; 3]
21. Потеря интереса к сексу	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 1]	0 [0; 1,5]
1–11. Психосоциальная сфера	9 [6; 12]	9 [7; 12,75]	11 [8; 14]	9 [7; 14]
12–18. Соматические симптомы	3 [2; 6]	5 [3; 7]	5 [3; 6]	5 [3; 7]
19–20. ВМС	3 [1; 5]	3 [1; 4,75]	3 [2; 5]	4 [2; 5]
21. Сексуальная сфера	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 1]	0 [0; 1,5]
ВСЕГО	17 [11; 20]	17 [13; 21,75]	20 [14,5; 25]	20 [15; 25]

При анализе частоты отдельных симптомов шкалы Грина в объединенных по содержанию витамина D группах женщин с КС было установлено, что ряд

клинических проявлений в группе женщин с умеренным и тяжелым дефицитом 25(OH)D встречается достоверно чаще. Так, женщины с дефицитом 25-гидроксихолекальциферола достоверно чаще ($p=0,03$) отмечают наличие чувства усталости или недостатка энергии (рисунок 3.7). В данной группе жалобы на вышеуказанные симптомы регистрировались нами у 100 опрошенных из 142 ($70,4\pm3,8\%$). В группе же лиц с нормальным уровнем витамина D или его недостаточностью только 48 из 87 опрошенных ($55,2\pm5,3\%$) указывали на наличие чувства усталости или недостатка энергии.

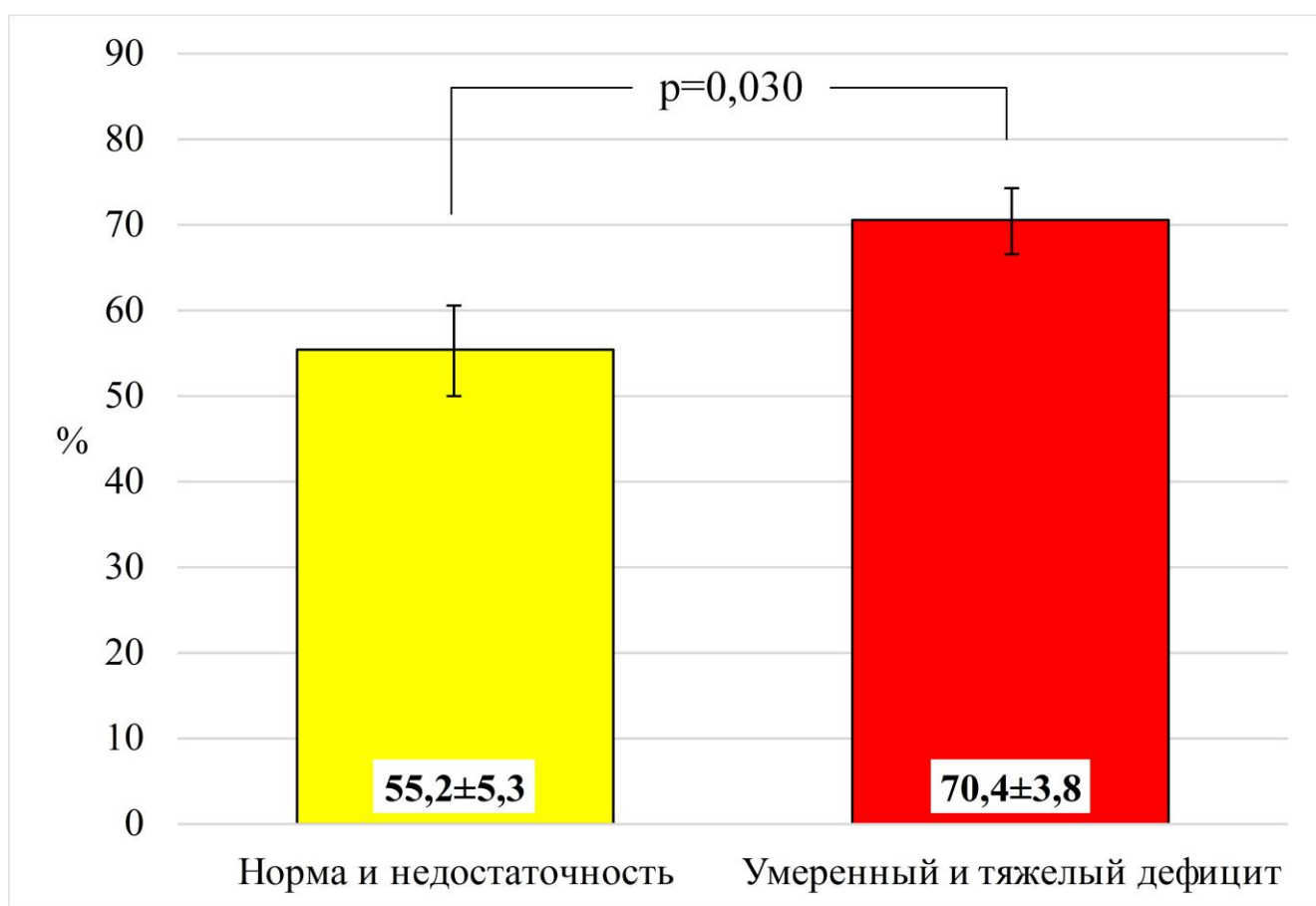


Рисунок 3.7. Частота регистрации чувства усталости или недостатка энергии в объединенных по содержанию витамина D группах женщин с КС (доля $\pm$ стандартная ошибка доли).

В группе женщин с КС на фоне дефицита сывороточного витамина D также было обнаружено достоверное ($p=0,009$) повышение удельного веса лиц, отмечающих у себя чувство недовольства или депрессию (рисунок 3.8). Если

женщины с нормальной концентрацией 25-гидроксихолекальциферола или недостатком его указывали на наличие данные симптомов в $67,8 \pm 5,0\%$ случаев (59 женщин из 87), то из 142 женщин с дефицитом 25(OH)D 119 опрошенных лиц отмечали у себя указанные проявления КС, что составило $83,8 \pm 3,1\%$.

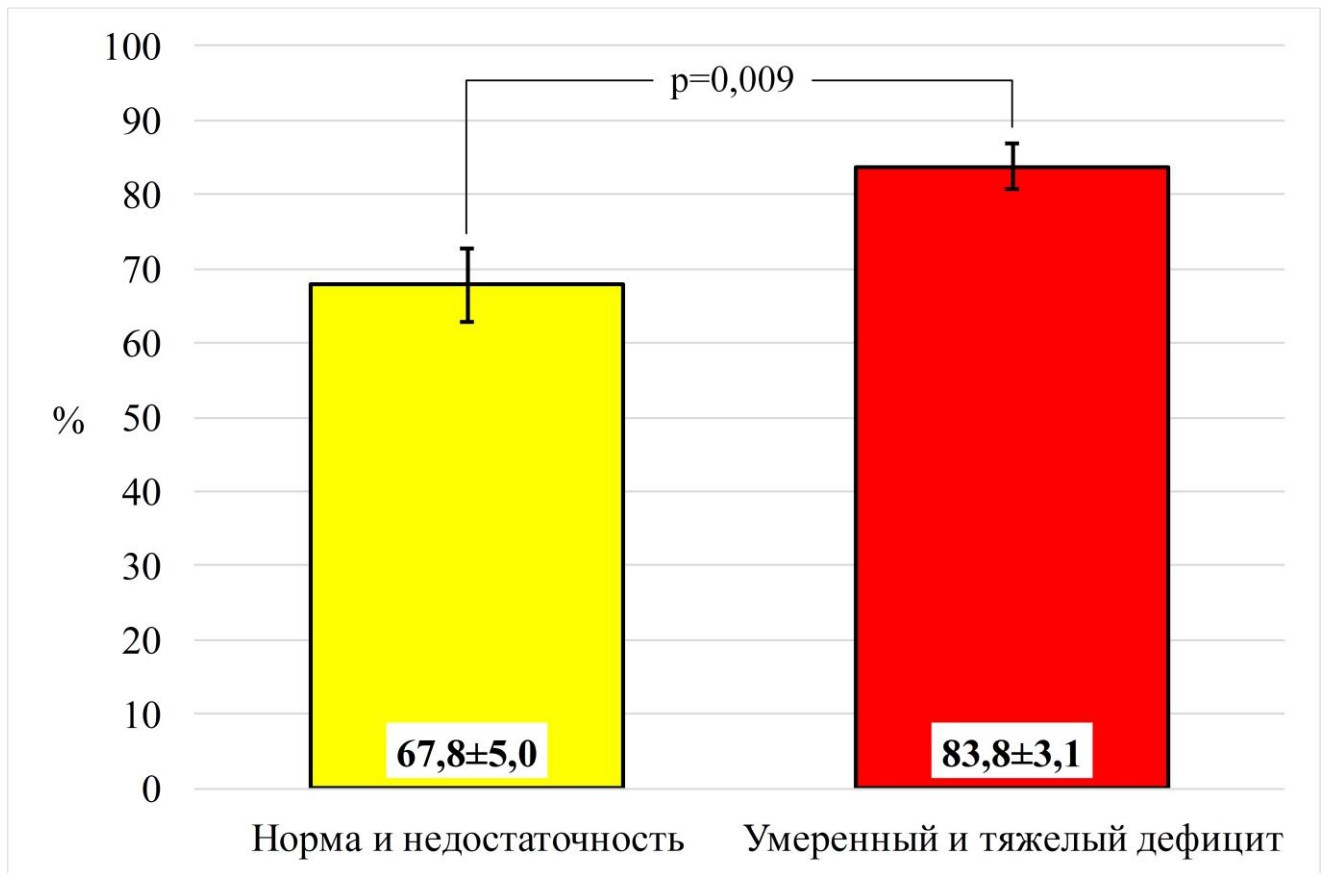


Рисунок 3.8. Частота регистрации чувства недовольства или депрессии в объединенных по содержанию витамина D группах женщин с КС (доля $\pm$ стандартная ошибка доли).

Кроме того, в группе женщин с КС на фоне дефицита 25-гидроксихолекальциферола нами было зарегистрировано достоверное ($p=0,037$) повышение удельного веса обследованных, предъявляющих жалобы на потерю интереса к сексу. В данной группе из 142 женщин, наличие указанных жалоб было отмечено 39 женщинами ($27,5 \pm 3,7\%$), в то время как среди 87 пациенток с КС на фоне нормального или недостаточного сывороточного уровня витамина D

только 13 обследованных ($14,9 \pm 3,8\%$) указали на проблемы с сексуальной сферой (рисунок 3.9).

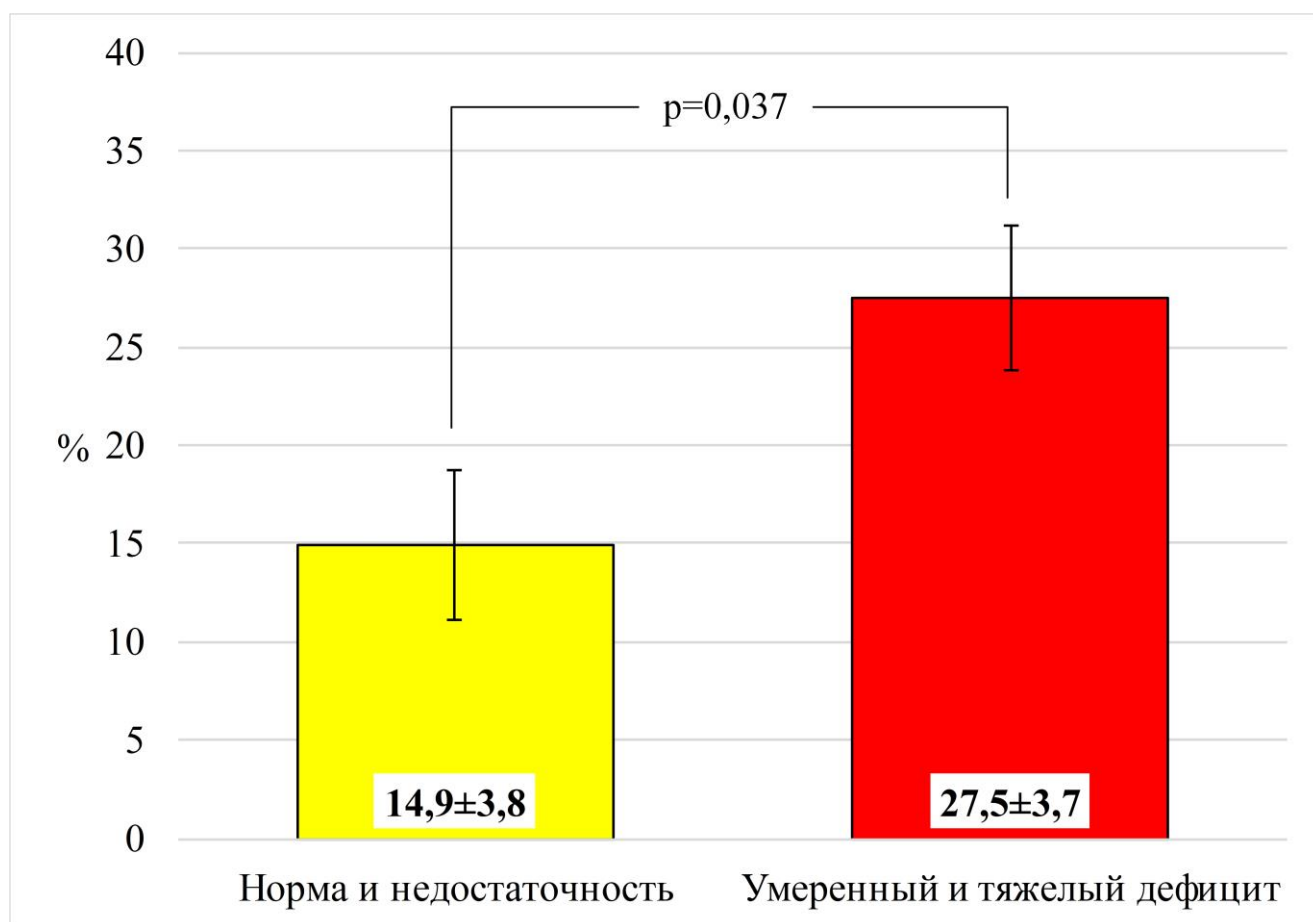


Рисунок 3.9. Частота регистрации потери интереса к сексу в объединенных по содержанию витамина D группах женщин с КС (доля±стандартная ошибка доли).

Также следует отметить наличие близкой к достоверности тенденции ($p=0,052$) к увеличению в группе женщин с КС на фоне дефицита 25-гидроксихолекальциферола удельного веса лиц, предъявляющих жалобы на наличие приливов. В указанной группе приливы отмечали 114 женщин из 142, что составило $80,3 \pm 3,3\%$. В группе же женщин с КС и нормальным уровнем витамина D или его недостаточностью частота указания на приливы составила $67,8 \pm 5,0\%$, или 59 женщин из 87 заполнивших опросник.

Необходимо указать, что по остальным симптомам шкалы Грина не были выявлены достоверные различия ($p>0,05$) при сравнении результатов анкетирования двух вышеуказанных группы женщин (таблица 3.5).

Таблица 3.5

**Частота симптомов по шкале Грина среди женщин с КС в ранней
постменопаузе в объединенных по содержанию витамина D группах**

Симптом	Содержание 25(OH)D в сыворотке крови			
	Норма и недостаточность (n=87)		Умеренный и тяжелый дефицит (n=142)	
	n	%	n	%
1. Быстрое или сильное сердцебиение	10	11,5±3,4	16	11,3±2,7
2. Чувство напряженности, нервозности	51	58,6±5,3	81	57,0±4,2
3. Нарушения сна	67	77,0±4,5	116	81,7±3,2
4. Возбудимость	13	14,9±3,8	21	14,8±3,0
5. Приступы тревоги, паники	44	50,6±5,4	82	57,7±4,1
6. Трудности в концентрации внимания	28	32,2±5,0	44	31,0±3,9
8. Потеря интереса ко многим вещам	39	44,8±5,3	58	40,8±4,1
10. Плаксивость	10	11,5±3,4	15	10,6±2,6
11. Раздражительность	54	62,1±5,2	86	60,6±4,1
12. Чувство головокружения или обморок	37	42,5±5,3	54	38,0±4,1
13. Давление или напряжение в голове, теле	31	35,6±5,1	49	34,5±4,0
14. Чувство онемения и дрожь в различных частях тела	10	11,5±3,4	15	10,6±2,6
15. Головные боли	69	79,3±4,3	115	81,0±3,3
16. Мышечные и суставные боли	19	21,8±4,4	28	19,7±3,3

Таблица 3.5 (продолжение)

**Частота симптомов по шкале Грина среди женщин с КС в ранней
постменопаузе в объединенных по содержанию витамина D группах**

17. Слабость в руках или ногах	27	31,0±5,0	41	28,9±3,8
18. Затрудненное дыхание	12	13,8±3,7	18	12,7±2,8
20. Ночная потливость	61	70,1±4,9	83	58,5±4,1
21. Потеря интереса к сексу	13	14,9±3,8	39	27,5±3,7
1-11. Психосоциальная сфера	87	100,0±0,0	142	100,0±0,0
12-18. Соматические симптомы	81	93,1±2,7	137	96,5±1,5
19-20. ВМС	70	80,5±4,3	123	86,6±2,9
21. Сексуальная сфера	13	14,9±3,8	39	27,5±3,7

В объединенных по содержанию витамина D группах женщин с КС нами также были обнаружены достоверные различия тяжести ряда симптомов шкалы Грина (таблица 3.6). В частности, достоверно ($p<0,05$) более низкие уровни сывороточного 25-гидроксиколекальциферола сопровождаются повышением тяжести нарушения сна. В группе женщин с дефицитом 25(OH)D значения медианы и первого-третьего квартилей итогового показателя тяжести указанного симптома составили 2 [1; 3] балла, в то время как аналогичные показатели, зарегистрированные в группе женщин с содержанием витамина D от 20 нг/мл и выше, были равны 2 [1; 2] балла.

Также была установлена достоверная ($p<0,05$) разница между группами по выраженности приступов тревоги и паники. Показатели тяжести указанных симптомов при нормальном или недостаточном уровне витамина D и при его дефиците составили 1 [0; 2] и 1 [0; 3] балла соответственно.

Женщины с содержанием 25(OH)D ниже 20 нг/мл характеризовались субъективной оценкой чувства усталости или недостатка энергии, равной 2 [0; 3] балла, что достоверно ($p<0,01$) выше аналогичного показателя, характеризующего группу обследованных с нормальным уровнем витамина или его недостаточностью, составившего 1 [0; 2] балл.

**Тяжесть симптомов в баллах по шкале Грина среди женщин с КС в ранней
постменопаузе в объединенных по содержанию витамина D группах**

Симптом	Норма и недостаточно сть	Умеренный и тяжелый дефицит	P
1. Быстрое или сильное сердцебиение	0 [0; 0]	0 [0; 0]	>0,05
2. Чувство напряженности, нервозности	1 [0; 2]	1 [0; 2]	>0,05
3. Нарушения сна	2 [1; 2]	2 [1; 3]	0,016
4. Возбудимость	0 [0; 0]	0 [0; 0]	>0,05
5. Приступы тревоги, паники	1 [0; 2]	1 [0; 3]	0,026
6. Трудности в концентрации внимания	0 [0; 1]	0 [0; 1]	>0,05
7. Чувство усталости или недостатка энергии	1 [0; 2]	2 [0; 3]	0,007
8. Потеря интереса ко многим вещам	0 [0; 1,5]	0 [0; 2]	>0,05
9. Чувство недовольства или депрессия	1 [0; 2]	2 [1; 3]	0,014
10. Плаксивость	0 [0; 0]	0 [0; 0]	>0,05
11. Раздражительность	1 [0; 2]	1 [0; 2]	>0,05
12. Чувство головокружения или обморок	0 [0; 2]	0 [0; 1]	>0,05
13. Давление или напряжение в голове, теле	0 [0; 1]	0 [0; 1]	>0,05
14. Чувство онемения и дрожь в различных частях тела	0 [0; 0]	0 [0; 0]	>0,05
15. Головные боли	2 [1; 2]	2 [1; 3]	0,019
16. Мышечные и суставные боли	0 [0; 0]	0 [0; 0]	>0,05
17. Слабость в руках или ногах	0 [0; 1]	0 [0; 1]	>0,05
18. Затрудненное дыхание	0 [0; 0]	0 [0; 0]	>0,05
19. Приливы	1 [0; 2]	2 [1; 3]	0,005

Таблица 3.6 (продолжение)

**Тяжесть симптомов в баллах по шкале Грина среди женщин с КС в ранней
постменопаузе в объединенных по содержанию витамина D группах**

20. Ночная потливость	2 [0; 3]	2 [0; 3]	>0,05
21. Потеря интереса к сексу	0 [0; 0]	0 [0; 1]	0,022
1-11. Психосоциальная сфера	9 [6,5; 12,5]	11 [7,25; 14]	0,011
12-18. Соматические симптомы	5 [2,5; 6,5]	5 [3; 6]	>0,05
19-20. ВМС	3 [1; 5]	3 [2; 5]	>0,05
21. Сексуальная сфера	0 [0; 0]	0 [0; 1]	0,022
ВСЕГО	17 [12; 21,5]	20 [15; 25]	0,008

Кроме того, была обнаружена достоверная ($p<0,05$) разница в группах с нормальным/недостаточным уровнем витамина D и его дефицитом по выраженности чувства недовольства или депрессия (1 [0; 2] и 2 [1; 3] баллов соответственно) и головных болей (2 [1; 2] и 2 [1; 3] баллов соответственно).

Тяжесть приливов также достоверно ($p<0,01$) была повышена у женщин с дефицитом 25(ОН)D, и составила 2 [1; 3] балла против 1 [0; 2] балла у остальных лиц.

Кроме того, для дефицита 25-гидроксиколекальциферола были характерны более выраженные ($p<0,05$) нарушения сексуальной сферы, заключающиеся в потере интереса к сексу – 0 [0; 1] баллов против 0 [0; 0] баллов в группе женщин с нормальным уровнем витамина D или его недостаточностью.

Обращает также на себя внимание достоверное ($p<0,05$) повышение в группе женщин с дефицитом 25(ОН)D степени нарушения психосоциальной сферы, составившей 11 [7,25; 14] баллов при показателе в группе без дефицита витамина 9 [6,5; 12,5] баллов.

В таблице 3.7 представлены результаты корреляционного анализа между тяжестью отдельных симптомов шкалы Грина в группе женщин с КС.

Таблица 3.7

**Корреляция между тяжестью отдельных симптомов шкалы Грина у женщин
с КС в ранней постменопаузе**

Переменные	5. Приступы тревоги, паники	7. Чувство усталости или недостатка энергии	9. Чувство недовольства или депрессия	16. Мышечные и суставные боли	18. Затрудненное дыхание	19. Приливы	20. Ночная потливость	21. Потеря интереса к сексу
1. Быстрое или сильное сердцебиение	-	-	-	0,13	-	-	-	-
2. Чувство напряженности, нервозности	-	-	-	-	-0,20	-	-	-
3. Нарушения сна	0,58	0,48	0,32	-	-	0,35	0,3	0,29
5. Приступы тревоги, паники	-	0,56	0,35	-	-	0,33	0,25	0,19
7. Чувство усталости или недостатка энергии	-	-	0,55	-	-	0,38	0,25	0,27
9. Чувство недовольства или депрессия	-	-	-	-	-	0,35	0,24	0,44
13. Давление или напряжение в голове, теле	-	-	-	-	-0,10	-	-	-
19. Приливы	-	-	-	-	-	-	0,46	-
20. Ночная потливость	-	-	-	-	-	-	-	0,17

Примечание: в таблице представлены только статистически значимые ($p < 0,05$) значения коэффициентов корреляции.

Установлено наличие положительной связи выраженности ощущения сердцебиения с выраженностью мышечных и суставных болей ($r_s = 0,13$; $p < 0,05$). Отмечена отрицательная корреляция ($p < 0,05$) чувства напряженности, нервозности, а также чувства давления или напряжение в голове, теле с выраженностью затрудненного дыхания ($r_s = -0,20$ и $r_s = -0,10$ соответственно).

Тяжесть нарушения сна и выраженность приступов тревоги и паники положительно коррелировали ($p < 0,05$) с выраженностью чувства усталости или недостатка энергии ($r_s = 0,48$ и $r_s = 0,56$ соответственно), чувства недовольства или депрессии ($r_s = 0,32$ и $r_s = 0,35$ соответственно), тяжестью приливов ($r_s = 0,35$ и $r_s = 0,33$ соответственно), выраженностью ночной потливости ($r_s = 0,30$ и $r_s = 0,25$ соответственно) и потери интереса к сексу ($r_s = 0,29$ и $r_s = 0,19$ соответственно). При этом тяжесть нарушения сна также показала прямую связь с выраженностью приступов тревоги и паники ($r_s = 0,58$; $p < 0,05$). Выраженность чувства усталости или недостатка энергии и чувства недовольства или депрессия положительно коррелировали как друг с другом ($r_s = 0,55$; $p < 0,05$), так и с тяжестью приливов ($r_s = 0,38$; $p < 0,05$ и $r_s = 0,35$; $p < 0,05$ соответственно), степенью ночной потливости ($r_s = 0,25$; $p < 0,05$ и $r_s = 0,24$; $p < 0,05$ соответственно) и потери интереса к сексу ($r_s = 0,27$; $p < 0,05$ и $r_s = 0,44$; $p < 0,05$ соответственно). В свою очередь, тяжесть приливов показала положительную связь со степенью ночной потливости ($r_s = 0,46$; $p < 0,05$), а выраженность ночной потливости положительно коррелировала со степенью потери интереса к сексу ($r_s = 0,17$; $p < 0,05$).

Представляют интерес корреляционные связи тяжести кластеров шкалы Грина с отдельными ее симптомами. Раздел сексуальной сферы включает только один вопрос, и взаимосвязи данного кластера совпадают с приводимыми выше и ниже корреляциями степени потери интереса к сексу. Что же касается итоговой выраженности симптомов психосоциальной сферы, соматических и вазомоторных симптомов, то кроме закономерной положительной корреляции с тяжестью отдельных симптомов, формирующих соответствующий кластер, был выявлен и ряд дополнительных закономерностей. Так, суммарная выраженность симптомов психосоциальной сферы характеризовалась (рисунок 3.10) положительной корреляцией ($p < 0,0001$) с тяжестью приливов ($r_s = 0,447$), степенью ночной потливости ($r_s = 0,348$) и потери интереса к сексу ($r_s = 0,319$).

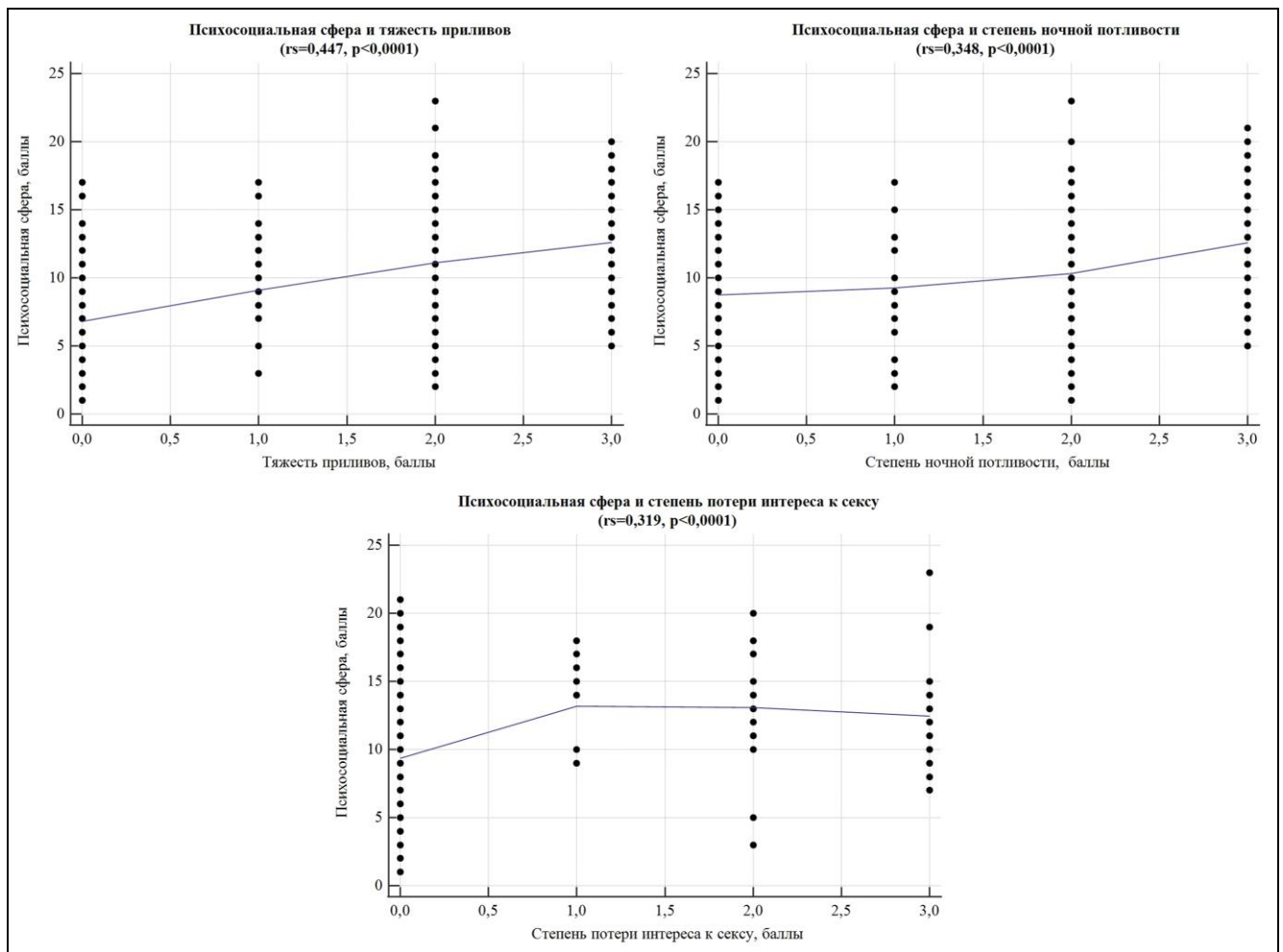


Рисунок 3.10. Корреляционные связи выраженности симптомов психосоциальной сферы с отдельными симптомами шкалы Грина.

Кроме этого, было установлено, что суммарная выраженность вазомоторных симптомов характеризовалась (рисунок 3.11) положительной корреляционной связью с тяжестью нарушения сна ($rs=0,371$; $p<0,0001$), выраженностью приступов тревоги и паники ($rs=0,330$; $p<0,0001$), выраженностью чувства усталости или недостатка энергии ($rs=0,362$; $p<0,0001$), чувства недовольства или депрессии ($rs=0,336$; $p<0,0001$), а также степенью потери интереса к сексу ($rs=0,164$; $p=0,0127$).

При оценке корреляционных связей между отдельными кластерами также была выявлена положительная корреляция выраженности симптомов психосоциальной сферы с тяжестью вазомоторных симптомов ($rs=0,459$; $p<0,0001$).

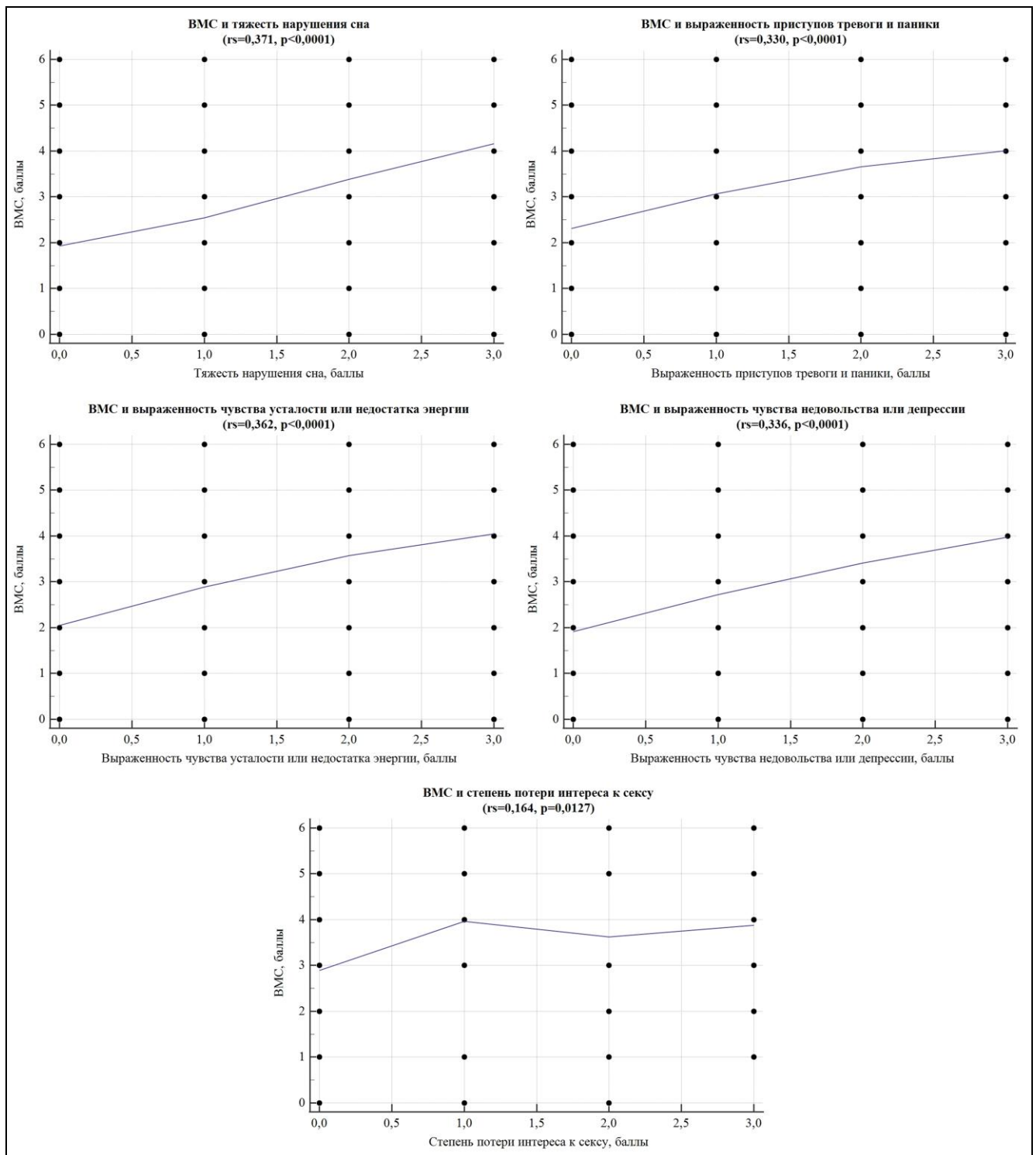


Рисунок 3.11. Корреляционные связи выраженности вазомоторных симптомов с отдельными симптомами шкалы Грина.

На рисунке 3.12 представлено графическое отображение корреляционных связей сывороточных уровней 25-гидроксиголекальциферола с отдельными симптомами шкалы Грина.

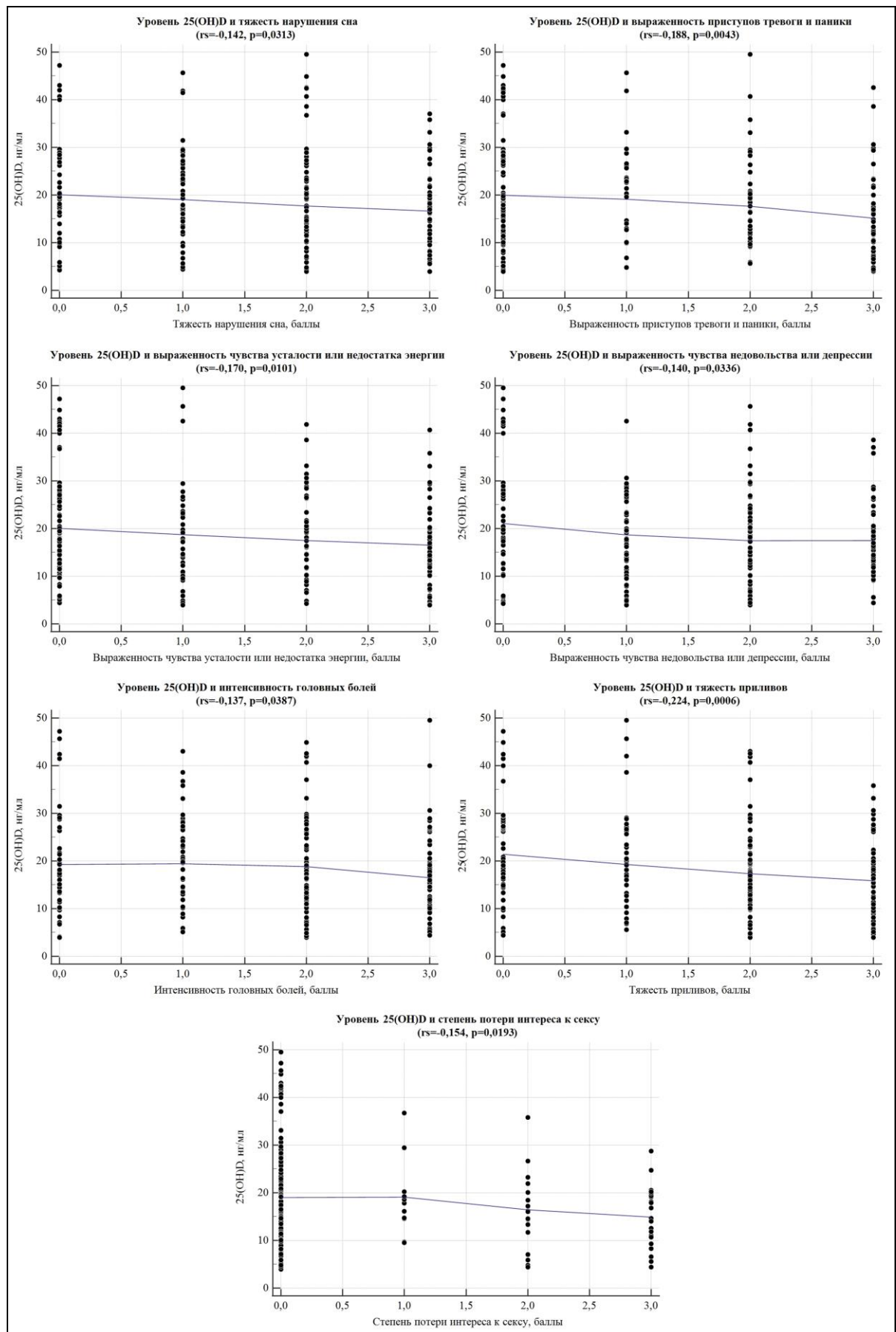


Рисунок 3.12. Корреляционные связи уровня 25(OH)D с отдельными симптомами шкалы Грина.

Установлено, что показатели витамина D в сыворотке крови у женщин с КС характеризуются обратной корреляцией с интенсивностью субъективной оценки ряда симптомов, включая тяжесть нарушения сна ($r_s=-0,142$; $p=0,0313$), выраженность приступов тревоги и паники ($r_s=-0,188$; $p=0,0043$), выраженность чувства усталости или недостатка энергии ($r_s=-0,170$; $p=0,0101$), выраженность чувства недовольства или депрессии ($r_s=-0,140$; $p=0,0336$), интенсивность головных болей ($r_s=-0,137$; $p=0,0387$), тяжесть приливов ($r_s=-0,224$; $p=0,0006$), а также степень потери интереса к сексу ($r_s=-0,154$; $p=0,0193$).

На рисунке 3.13 показаны результаты проведенного анализа корреляций сывороточных уровней 25-гидроксиколекальциферола с суммой баллов в отдельных кластерах и общей суммой баллов по шкале Грина.

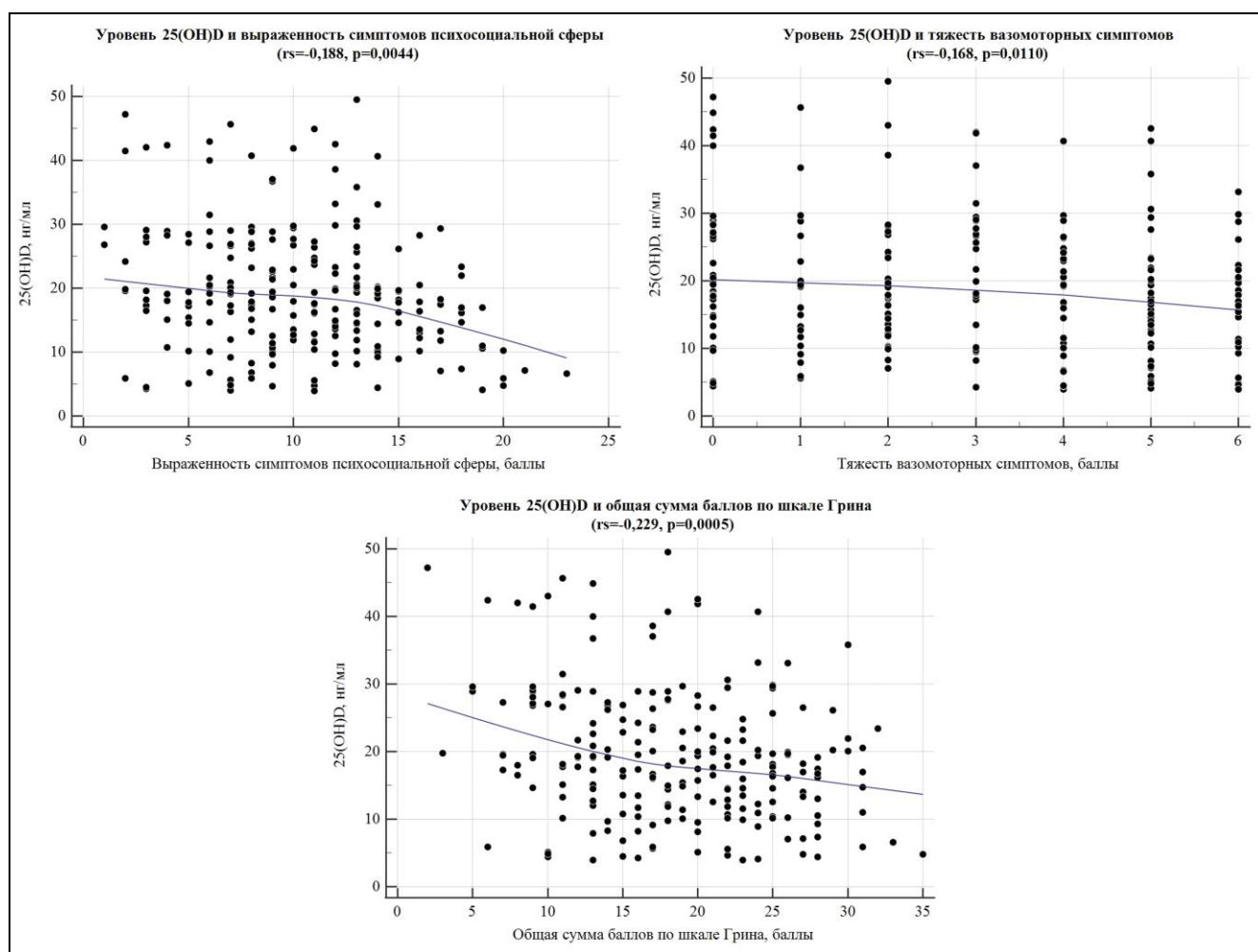


Рисунок 3.13. Корреляционные связи уровня 25(OH)D с суммой баллов в отдельных кластерах и общей суммой баллов по шкале Грина.

Выявлена отрицательная корреляционная связь содержания 25(OH)D с выраженностью симптомов психоэмоциональной сферы ($r_s = -0,188$; $p = 0,0044$), тяжестью вазомоторных симптомов ($r_s = -0,168$; $p = 0,0110$), а также итоговой суммой баллов по климактерической шкале Грина ($r_s = -0,229$; $p = 0,0005$).

Таким образом, установлена достаточно высокая распространенность КС среди женщин в период ранней постменопаузы, составившая $69,8 \pm 2,5\%$. Наиболее частыми ($>75\%$ случаев) и тяжело протекающими симптомами у обследованных женщин с КС являются нарушения сна, чувства недовольства или депрессии, головные боли и приливы. Наряду с этим быстрое или сильное сердцебиение, плаксивость и чувство онемения и дрожь в различных частях тела встречаются реже всего ($10,9$ – $11,4\%$) и характеризуются невысокой интенсивностью.

Необходимо отметить, что у 100% опрошенных присутствует хотя бы один симптом из раздела психосоциальной сферы, у $95,2\% \pm 1,4\%$ – из раздела соматических симптомов. $84,3 \pm 2,4\%$ женщин с КС указывают на наличие хотя бы одного симптома из раздела вазомоторных проявлений, а у $22,7 \pm 2,8\%$ лиц присутствуют нарушения сексуальной сферы.

Установлено, что в сыворотке крови женщин, обследованных в период ранней постменопаузы, нормальная концентрация 25(OH)D регистрируется в $10,6 \pm 1,8\%$ случаев, недостаточность – у $31,5 \pm 2,7\%$ обследованных. $43,7 \pm 2,9\%$ и $14,2 \pm 2,0\%$ женщин характеризуются соответственно умеренным и тяжелым его дефицитом. При этом достоверных различий частоты регистрации различных уровней 25(OH)D, а также среднего уровня витамина D в сыворотке обследованных женщин в зависимости от наличия климактерического синдрома не выявлено ($p > 0,05$). Кроме того, не обнаружено достоверной разницы по частоте регистрации климактерического синдрома среди женщин с различным содержанием 25(OH)D в сыворотке крови. В то же время, установлено достоверное повышение удельного веса женщин с климактерическим синдромом в объединенной группе обследованных с наличием умеренного и тяжелого дефицита 25(OH)D в сравнении с показателем группы женщин с нормальным или недостаточным его содержанием ($p < 0,05$).

Тяжесть течения климактерического синдрома существенно не отличается в четырех группах женщин, выделенных в зависимости от содержания сывороточного витамина D (норма, недостаточность, умеренный и тяжелый дефицит). Вместе с тем, в двух объединенных по содержанию сывороточного 25(OH)D группах зарегистрировано ($p=0,008$) повышение итоговой оценки по шкале Грина среди женщин с КС, характеризующихся наличием умеренного или тяжелого дефицита витамина в сыворотке крови.

Ни по частоте регистрации, ни по тяжести отдельных симптомов КС по шкале Грина, достоверных различий как по каждому из симптомов шкалы, так и по отдельным кластерам в четырех группах с различным содержанием сывороточного витамина D не выявлено ($p>0,05$). При этом в объединенной группе женщин с умеренным и тяжелым дефицитом 25(OH)D достоверно чаще ($p<0,05$) регистрируется наличие чувства усталости или недостатка энергии, чувства недовольства или депрессии, потери интереса к сексу, а также близкая к достоверности тенденция ($p=0,052$) к увеличению удельного веса лиц, предъявляющих жалобы на наличие приливов. В объединенной группе женщин с умеренным и тяжелым дефицитом 25(OH)D нами также было обнаружено достоверное ($p<0,05 - p<0,01$) повышение тяжести нарушения сна, приступов тревоги и паники, чувства усталости или недостатка энергии, выраженности чувства недовольства или депрессии, тяжести приливов и степени потери интереса к сексу.

Корреляционным анализом установлено наличие достоверной ($p<0,05$) положительной связи выраженности ощущения сердцебиения с выраженностью мышечных и суставных болей, отрицательной корреляции чувства напряженности, нервозности, а также чувства давления или напряжение в голове, теле с выраженностью затрудненного дыхания. Тяжесть нарушения сна и выраженность приступов тревоги и паники положительно коррелируют ($p<0,05$) с выраженностью чувства усталости или недостатка энергии, чувства недовольства или депрессии, тяжестью приливов, выраженностью ночной потливости и потери интереса к сексу. При этом тяжесть нарушения сна также показала прямую

ассоциацию ($p < 0,05$) с выраженностью приступов тревоги и паники. Выраженность чувства усталости или недостатка энергии и чувства недовольства или депрессия положительно связаны ($p < 0,05$) как друг с другом, так и с тяжестью приливов, степенью ночной потливости и потери интереса к сексу. В свою очередь, тяжесть приливов показала положительную связь ($p < 0,05$) со степенью ночной потливости, а выраженность ночной потливости положительно коррелировала со степенью потери интереса к сексу.

Суммарная выраженность симптомов психосоциальной сферы характеризуется положительной корреляцией ($p < 0,0001$) с тяжестью приливов, степенью ночной потливости и потери интереса к сексу. Суммарная выраженность вазомоторных симптомов обладает положительной ассоциацией ($p < 0,05 - p < 0,0001$) с тяжестью нарушения сна, выраженностью приступов тревоги и паники, чувства усталости или недостатка энергии, чувства недовольства или депрессии, а также степенью потери интереса к сексу. Также выявлена положительная корреляция ($p < 0,0001$) выраженности симптомов психосоциальной сферы с тяжестью вазомоторных симптомов.

Уровень витамина D в сыворотке характеризуется обратной корреляцией ($p < 0,05 - p < 0,001$) с тяжестью нарушения сна, выраженностью приступов тревоги и паники, чувства усталости или недостатка энергии, чувства недовольства или депрессии, интенсивностью головных болей, тяжестью приливов, а также степенью потери интереса к сексу. Выявлена положительная корреляционная связь ($p < 0,01 - p < 0,01$) содержания 25(OH)D с выраженностью симптомов психоэмоциональной сферы, тяжестью вазомоторных симптомов, а также итоговой суммой баллов по климактерической шкале.

РАЗДЕЛ 4

ОСОБЕННОСТИ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА У ЖЕНЩИН В РАННЕЙ ПОСТМЕНОПАУЗЕ С КЛИМАКТЕРИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

4.1. Концентрации отдельных гормонов у женщин в период ранней постменопаузы с климактерическим синдромом

Для исследования особенностей гормонального профиля при климактерическом синдроме в период ранней постменопаузы было обследовано 302 женщины в возрасте от 48 до 57 лет с продолжительностью постменопаузы, не превышающей 5 лет. Для исследования половых гормонов использовали тест-системы для иммуноферментного анализа. Были определены концентрации эстрадиола, тестостерона свободного, фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, а также прогестерона. Кроме этого, с целью определения функционального состояния щитовидной железы в сыворотке крови обследованных женщин проводили определение содержания свободного тироксина и тиреотропного гормона.

Из 302 обследованных женщин 229 характеризовались наличием климактерического синдрома. Остальные 73 женщины не страдали указанной патологией. Кроме определения медианы и первого-третьего квартилей сывороточного уровня вышеуказанных гормонов также были исследованы корреляционные связи между уровнями всех перечисленных гормонов и показателями баллов по климактерической шкале Грина.

При выполнении математической обработки полученных результатов не было выявлено достоверных различий при сравнении содержания эстрадиола в сыворотке крови женщин в ранней постменопаузе в зависимости от наличия КС (рисунок 4.1). Так, в группе женщин без климактерического синдрома значения медианы и первого-третьего квартилей сывороточной концентрации указанного гормона составили 16,9 [11,6; 28,3] пг/мл, в то время как аналогичные показатели,

зарегистрированные в группе женщин с КС, были равны 17,4 [11,8; 21,3] пг/мл ($p>0,05$).

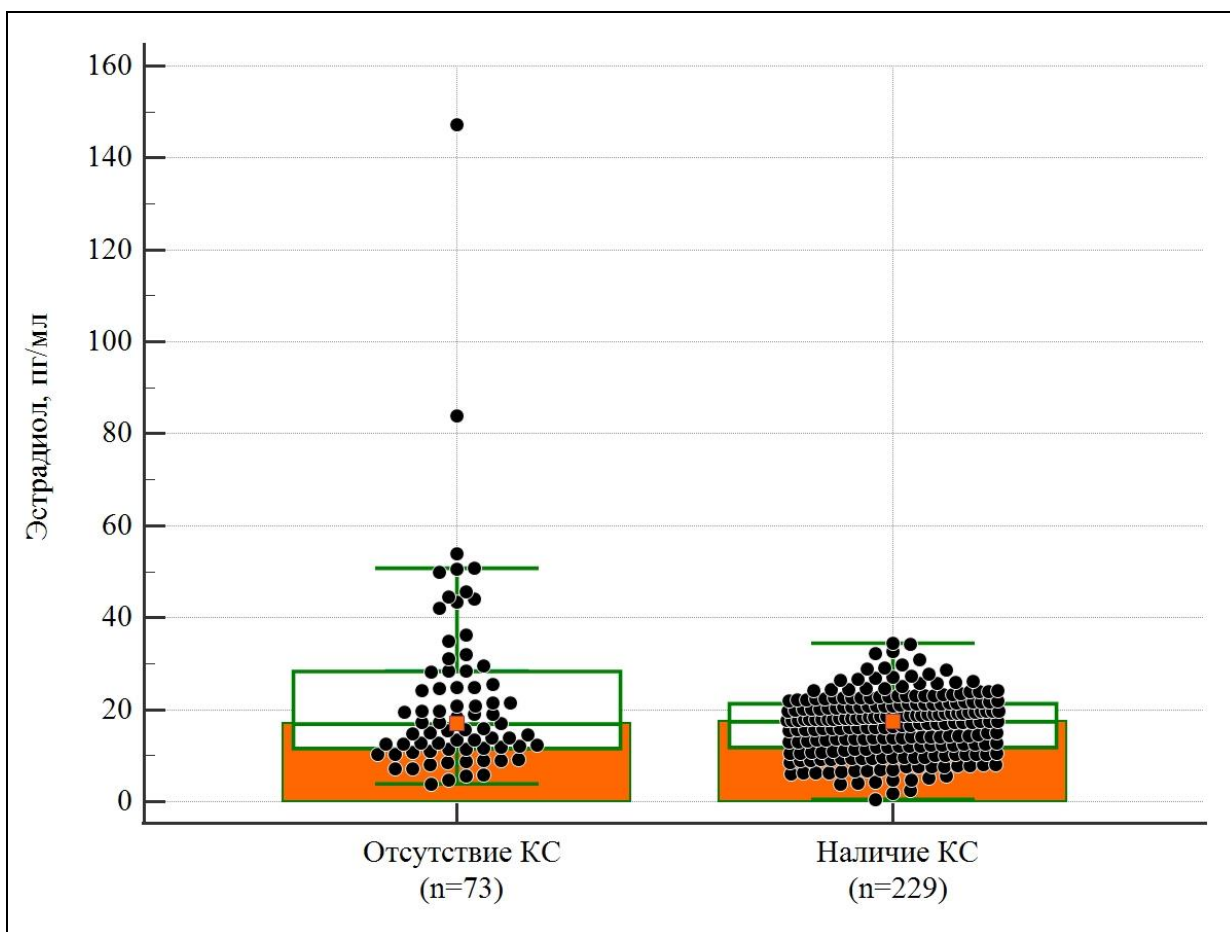


Рисунок 4.1. Содержание эстрадиола в сыворотке крови обследованных женщин в ранней постменопаузе в зависимости от наличия климактерического синдрома (КС), пг/мл.

При анализе концентраций в сыворотке крови свободного тестостерона было установлено, что наличие у женщин в ранней постменопаузе климактерического синдрома сопровождается близкой к достоверности тенденцией к снижению значений вышеуказанного полового гормона (рисунок 4.2). Так, если в группе обследованных женщин с КС медиана и первый-третий квартили содержания указанного гормона составили 1,68 [0,96; 2,76] нг/л, то у женщин, не страдающих климактерическим синдромом, аналогичные статистические показатели составили 1,73 [1,16; 3,09] нг/л ($p=0,052$).

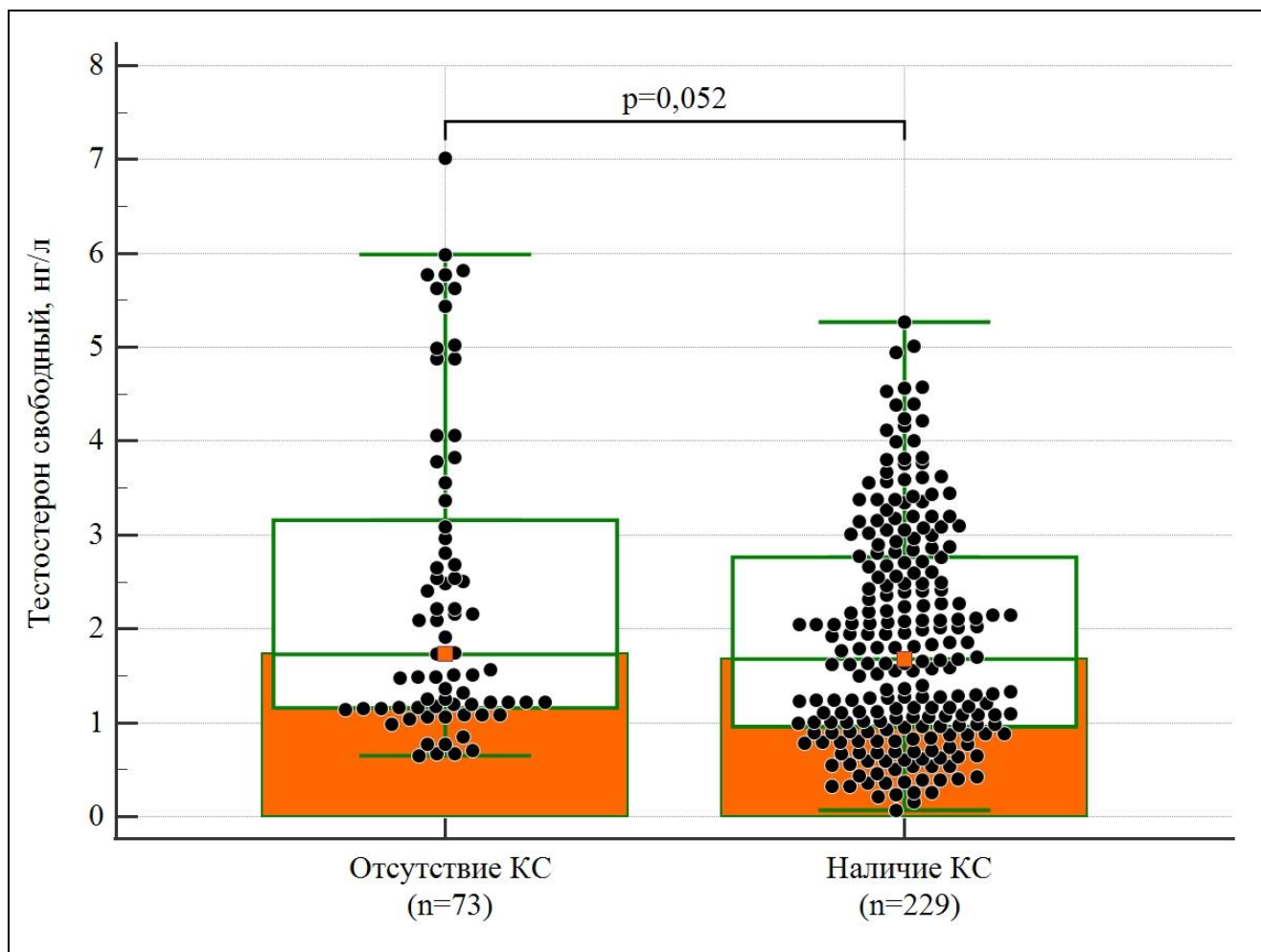


Рисунок 4.2. Содержание свободного тестостерона в сыворотке крови обследованных женщин в ранней постменопаузе в зависимости от наличия климактерического синдрома (КС), нг/л.

Анализ результатов определения сывороточного содержания фолликулостимулирующего гормона показал, что концентрация его у женщин в ранней постменопаузе с наличием климактерического синдрома достоверно не отличается от аналогичного показателя, зарегистрированного у женщин без КС (рисунок 4.3). Полученные нами показатели медианы и первого-третьего квартилей содержания ФСГ в сыворотке крови в указанных группах обследованных лиц составили 61,3 [46,3; 72,0] мМЕ/мл и 60,7 [43,8; 76,2] мМЕ/мл соответственно ($p>0,05$).

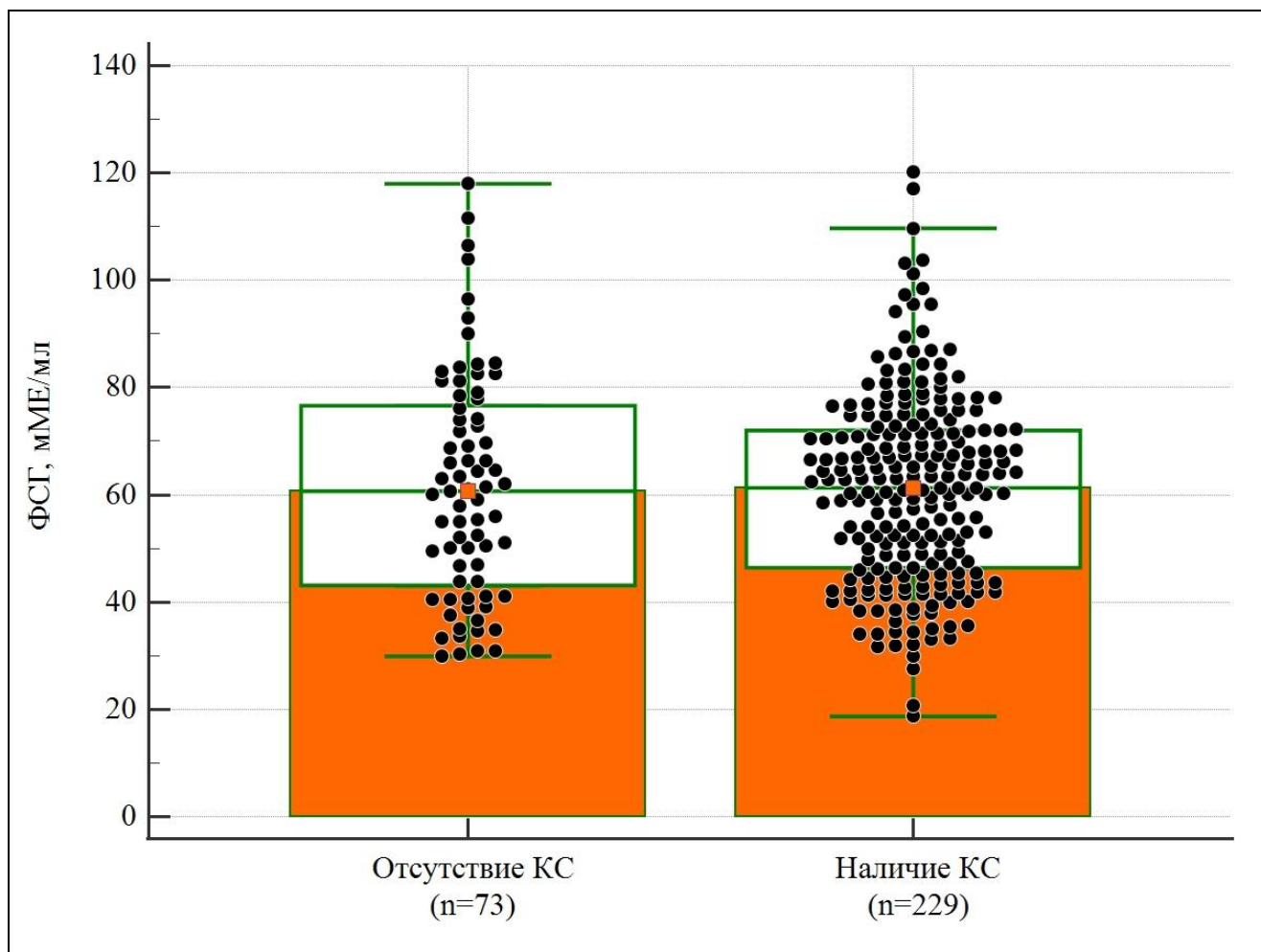


Рисунок 4.3. Содержание фолликулостимулирующего гормона в сыворотке крови обследованных женщин в ранней постменопаузе в зависимости от наличия климактерического синдрома (КС), мМЕ/мл.

Аналогичным образом в группе обследованных женщин с наличием климактерического синдрома, мы не обнаружили достоверных изменений сывороточного содержания лютеинизирующего гормона (рисунок 4.4). Женщины в ранней постменопаузе, страдающие КС, характеризовались концентрацией ЛГ в сыворотке крови, составившей 45,6 [34,3; 54,7] мМЕ/мл, что практически не отличалось от показателей, зарегистрированных в группе обследованных женщин без клиники климактерического синдрома, у которых показатели медианы и первого-третьего квартилей указанного гормона были равны 46,5 [40,8; 56,6] мМЕ/мл ($p > 0,05$).

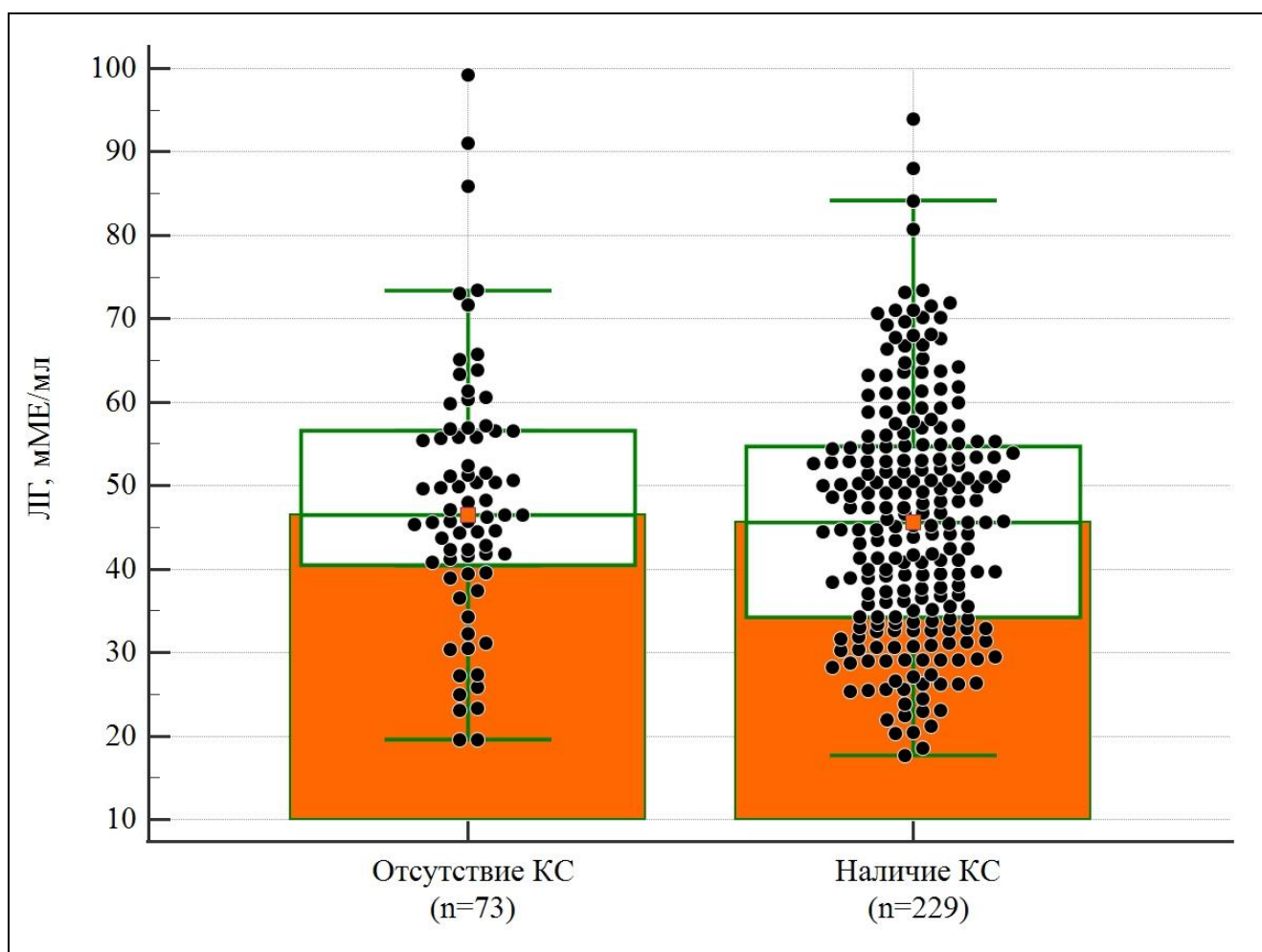


Рисунок 4.4. Содержание лютеинизирующего гормона в сыворотке крови обследованных женщин в ранней постменопаузе в зависимости от наличия климактерического синдрома (КС), мМЕ/мл.

Также было установлено, что наличие климактерического синдрома в период ранней менопаузы не оказывало существенного влияния и на концентрацию в сыворотке крови прогестерона (рисунок 4.5). В группе обследованных лиц, предъявлявших жалобы на симптомы, характерные для КС, значения медианы и интерквартильного размаха сывороточной концентрации исследуемого гормона были равны 2,01 [1,40; 2,72] нмоль/л. В то же время, среди женщин, указывавших на отсутствие признаков КС, зарегистрированные нами показатели содержания прогестерона в сыворотке крови составили 1,89 [1,31; 2,38] нмоль/л ($p>0,05$).

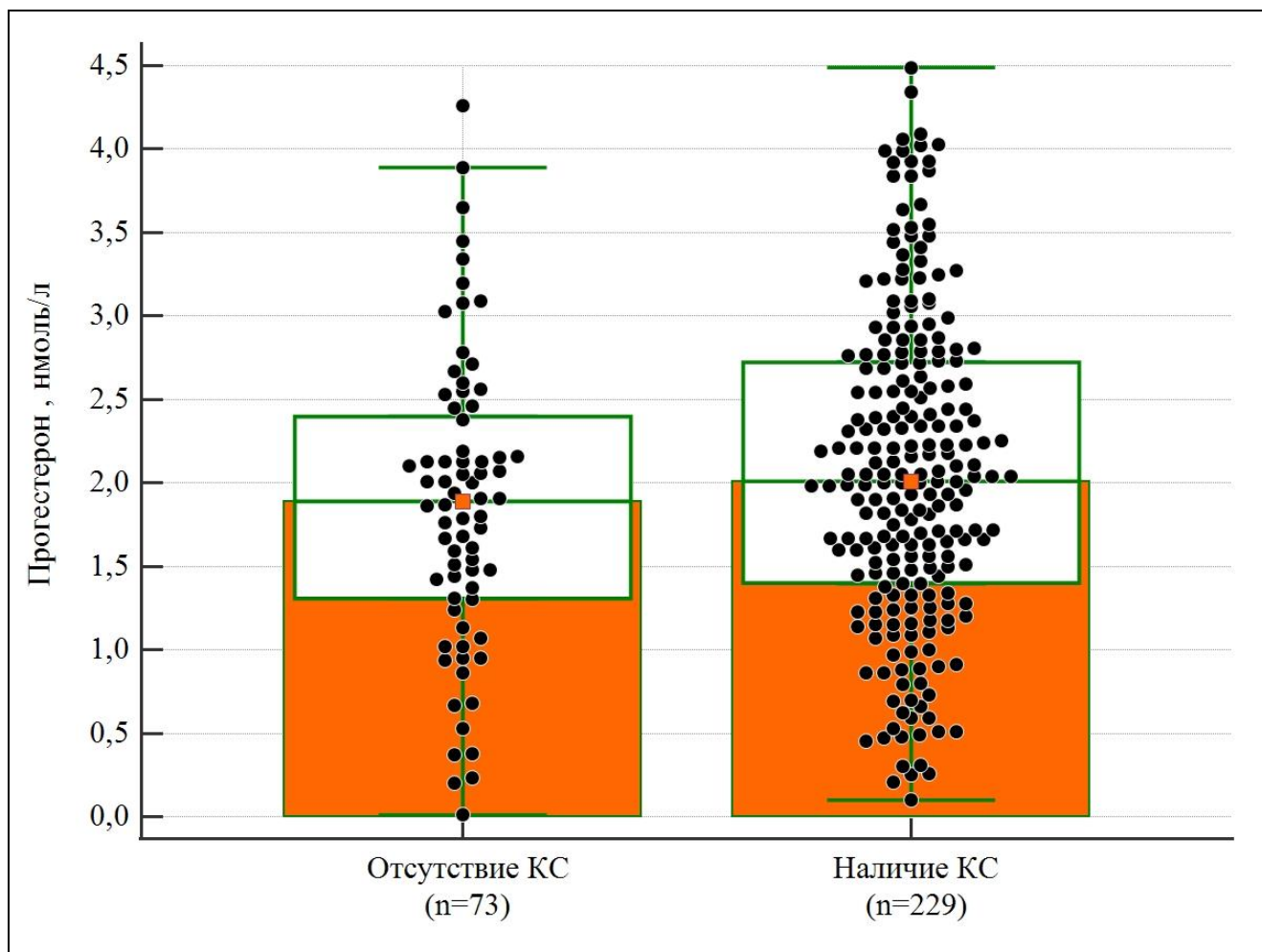


Рисунок 4.5. Содержание прогестерона в сыворотке крови обследованных женщин в ранней постменопаузе в зависимости от наличия климактерического синдрома (КС), нМЕ/мл.

Изучение функции щитовидной железы показало, что наличие климактерического синдрома не было достоверно связано с содержанием в сыворотке крови свободного тироксина (рисунок 4.6). В группе женщин в ранней постменопаузе, имеющих клинические проявления КС, значения медианы и межквартильного размаха уровня указанного гормона составили 15,0 [11,9; 18,0] пмоль/л. При этом, аналогичные показатели, зарегистрированные нами у обследованных лиц без климактерического синдрома, были равны 14,2 [12,6; 17,9] пмоль/л ($p > 0,05$).

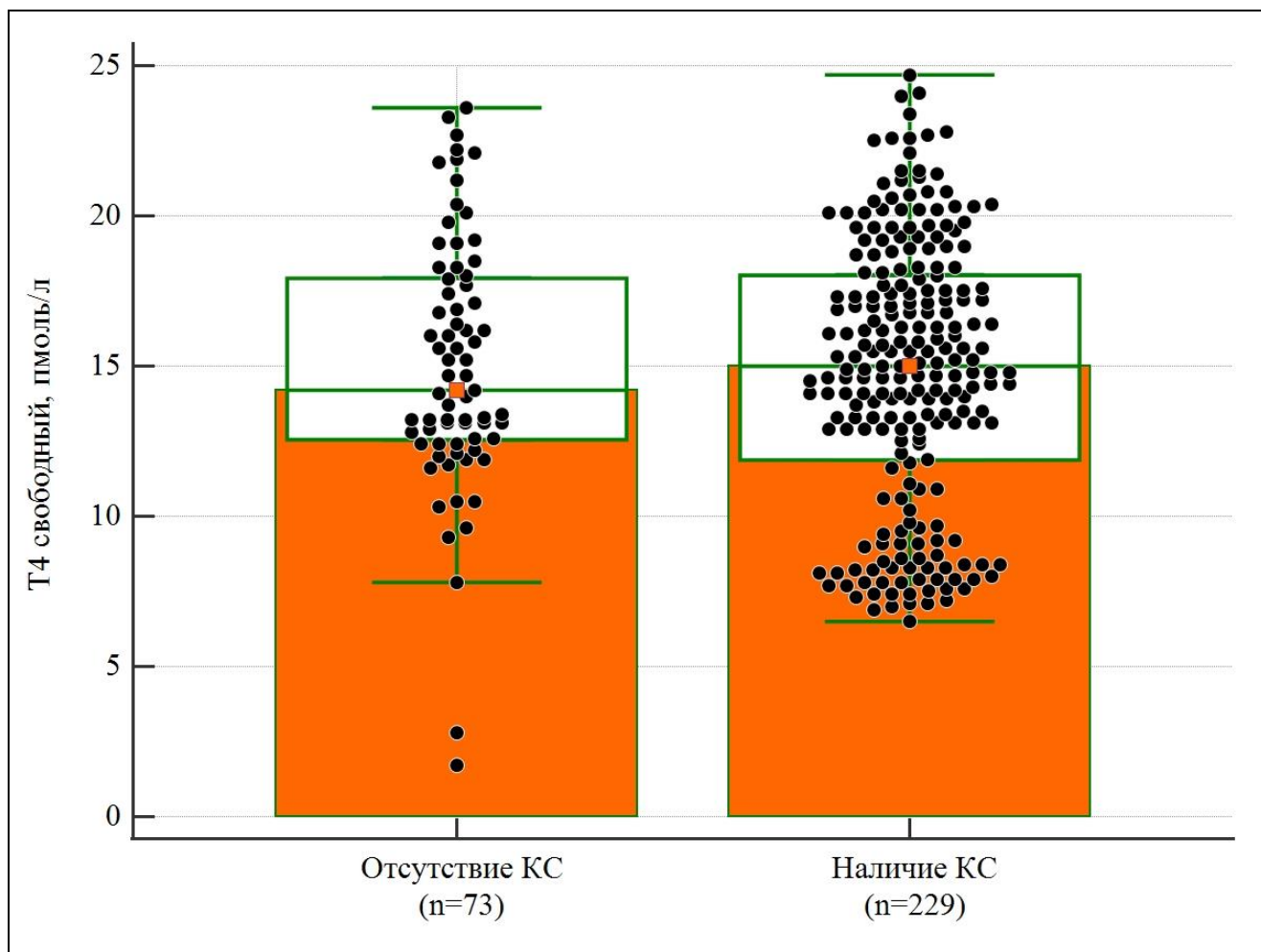


Рисунок 4.6. Содержание свободного тироксина в сыворотке крови обследованных женщин в ранней постменопаузе в зависимости от наличия климактерического синдрома (КС), мМЕ/мл.

В то же время, на фоне наличия климактерического синдрома нами была установлена тенденция к повышению сывороточного содержания тиреотропного гормона (рисунок 4.7). Концентрация ТТГ, зарегистрированная в группе обследованных лиц с клиническими проявлениями КС, составила 2,04 [1,32; 2,86] мкМЕ/мл. При этом в группе женщин без проявлений КС значения медианы и первого-третьего квартилей уровня тиреотропина были равны 1,87 [1,21; 2,42] мкМЕ/мл ($p=0,074$).

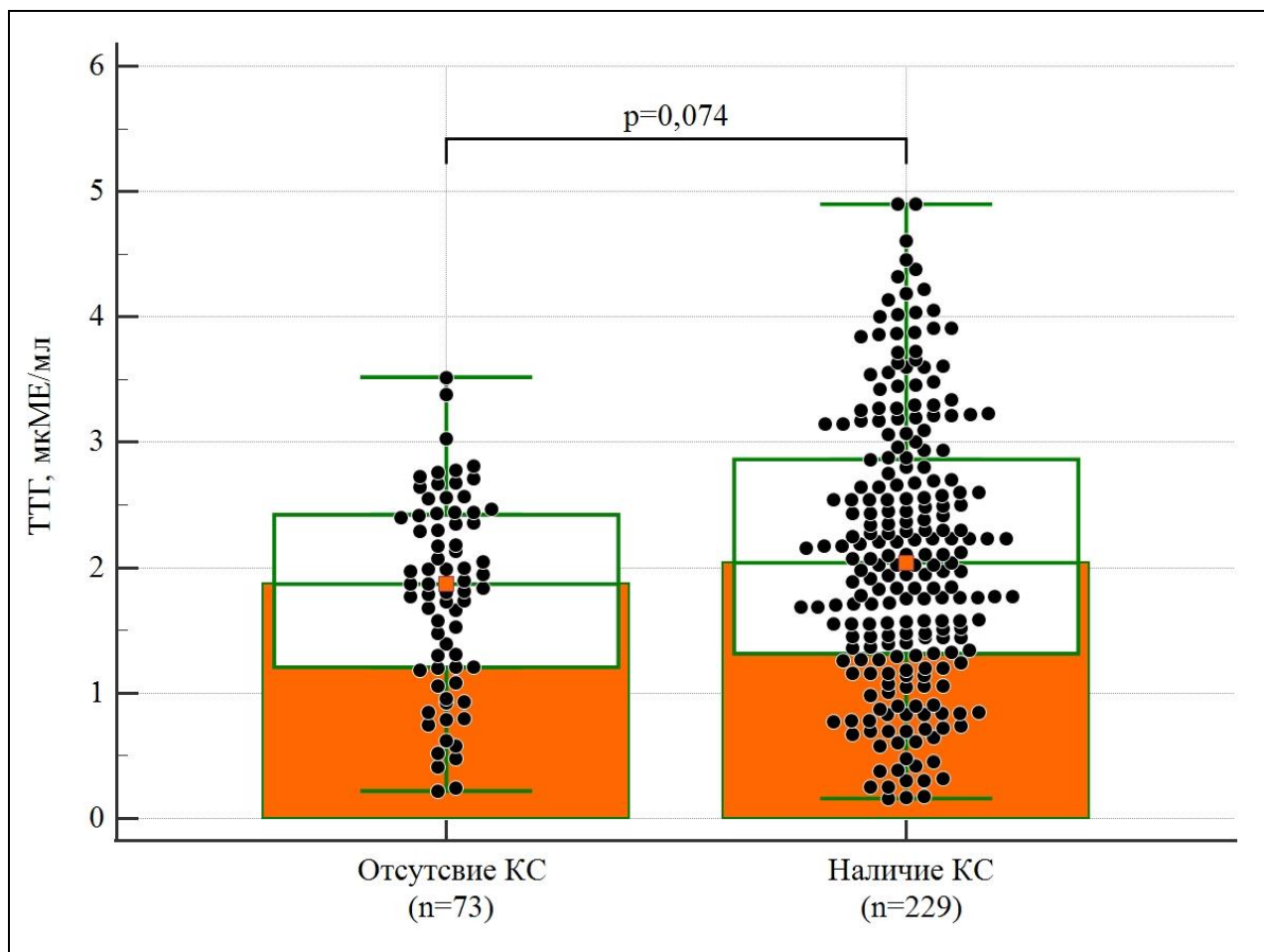


Рисунок 4.7. Содержание тиреотропного гормона в сыворотке крови обследованных женщин в ранней постменопаузе в зависимости от наличия климактерического синдрома (КС), мМЕ/мл.

4.2. Корреляция между показателями гормонов и симптомами шкалы Грина, уровнем витамина D у женщин с КС в ранней постменопаузе

Корреляционный анализ показал наличие достоверных ($p < 0,05$) ассоциаций между сывороточными концентрациями ряда исследуемых гормонов и рассчитанной суммой баллов по шкале Грина (рисунок 4.8). В частности, итоговая оценка климактерической шкалы демонстрировала обратную корреляцию с содержанием в сыворотке крови свободного тестостерона ($r_s = -0,262$; $p = 0,0001$) и свободного тироксина ($r_s = -0,141$; $p = 0,0329$). При этом была зарегистрирована положительная корреляционная связь итоговой оценки по шкале Грина с сывороточным уровнем тиреотропного гормона ($r_s = 0,254$; $p = 0,0001$).

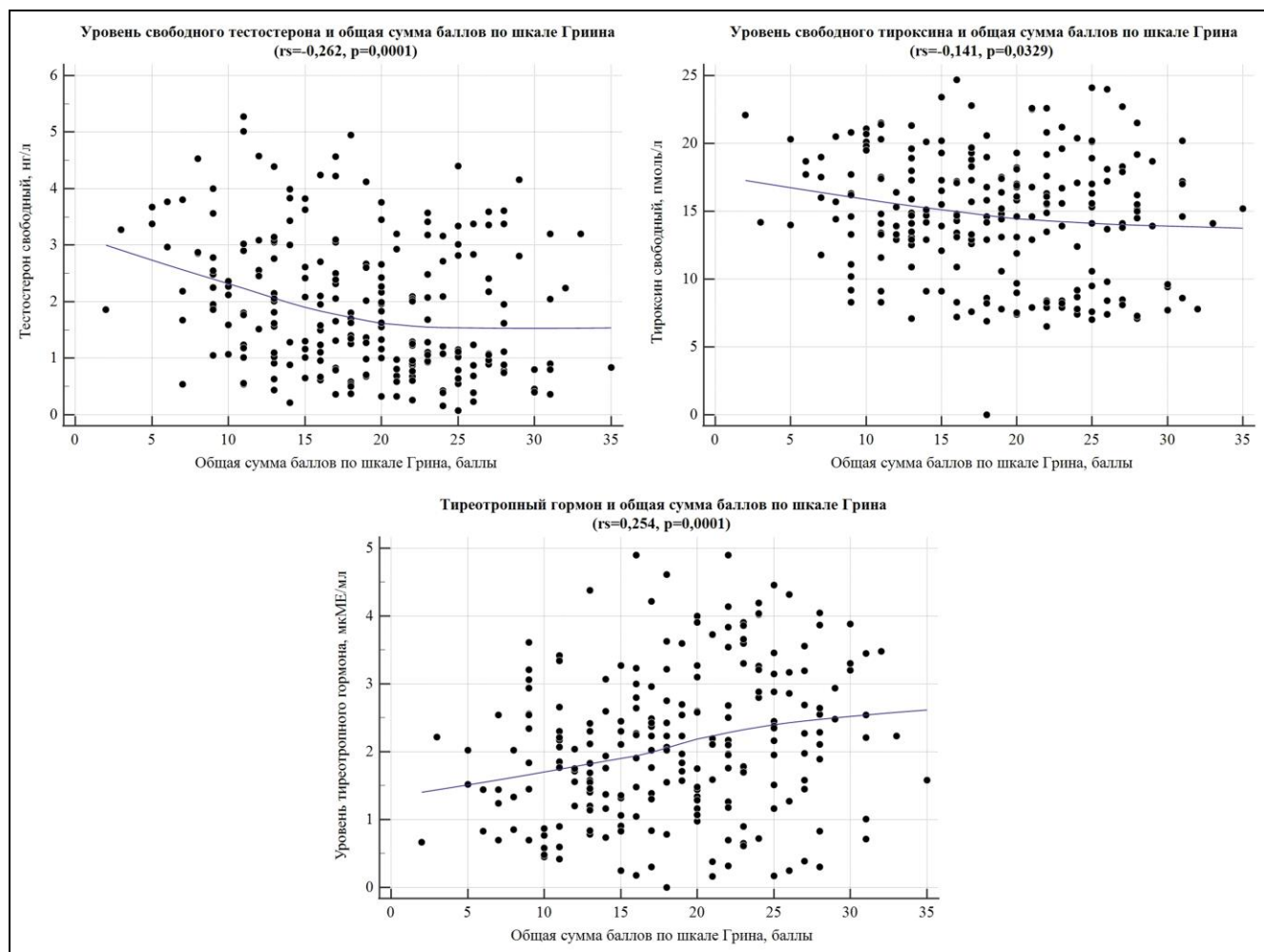


Рисунок 4.8. Корреляционные связи концентраций исследуемых гормонов с общей суммой баллов шкалы Грина у женщин в ранней постменопаузе с климактерическим синдромом ($n=229$).

Были выявлены ассоциации и с отдельными симптомами шкалы Грина. Так, сывороточная концентрация свободного тестостерона имела достоверные корреляционные связи со степенью выраженности пяти симптомов (рисунок 4.9). Концентрации вышеуказанного гормона демонстрировали обратную корреляцию с тяжестью нарушения сна ($r_s = -0,218$; $p = 0,0009$), выраженностью приступов тревоги и паники ($r_s = -0,193$; $p = 0,0034$), чувства усталости или недостатка энергии ($r_s = -0,329$; $p < 0,0001$), чувства недовольства или депрессии ($r_s = -0,267$; $p < 0,0001$), степенью потери интереса к сексу ($r_s = -0,346$; $p < 0,0001$). Также была обнаружена достоверная отрицательная корреляция свободного тестостерона с суммарной выраженностью симптомов психосоциальной сферы ($r_s = -0,230$; $p = 0,0004$).

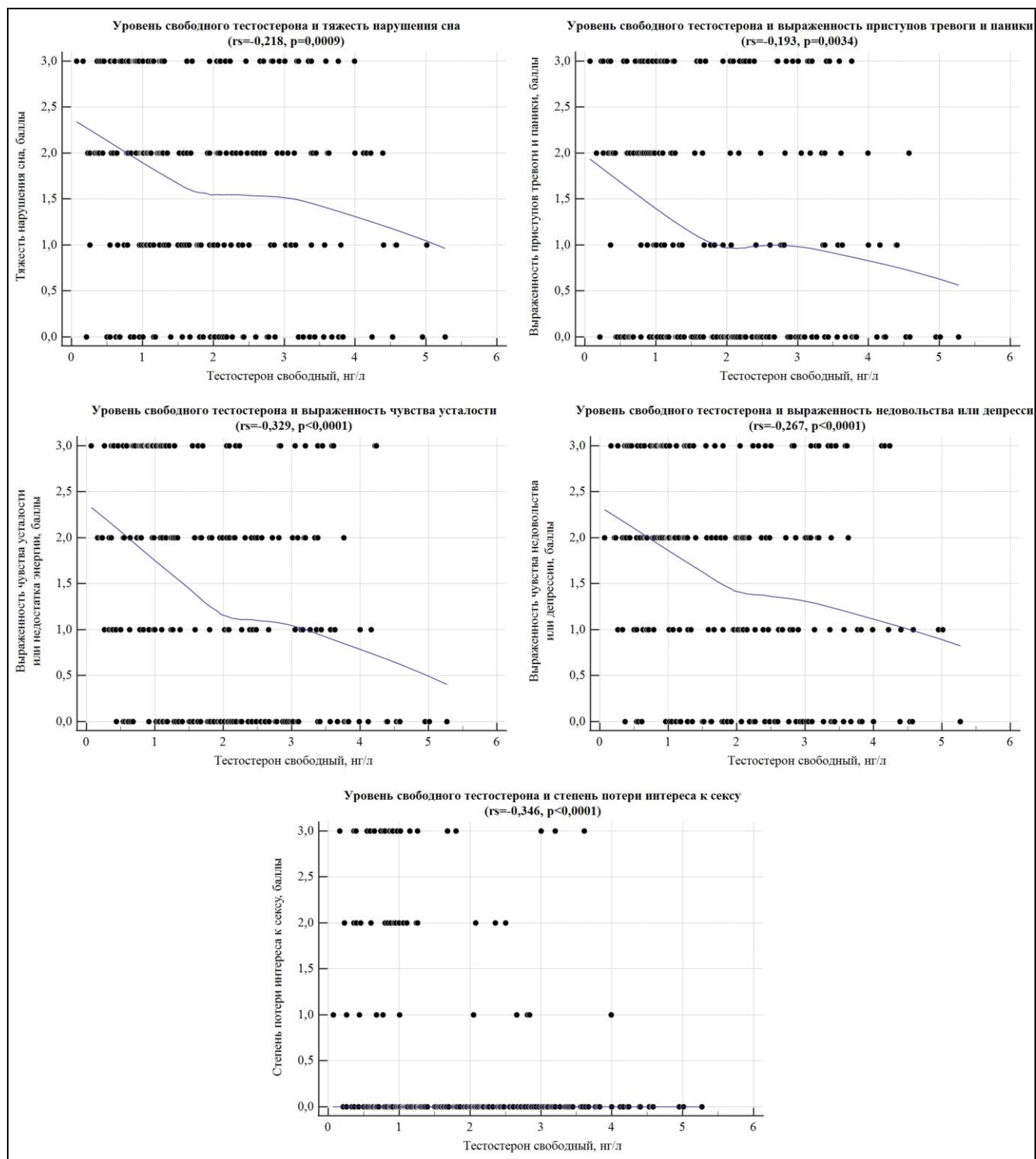


Рисунок 4.9. Корреляционные связи сывороточного содержания свободного тестостерона с симптомами шкалы Грина у женщин в ранней постменопаузе с климактерическим синдромом ($n=229$).

Сывороточное содержание остальных исследуемых в работе половых гормонов также показало ряд достоверных корреляционных связей с симптомами КС (рисунок 4.10).

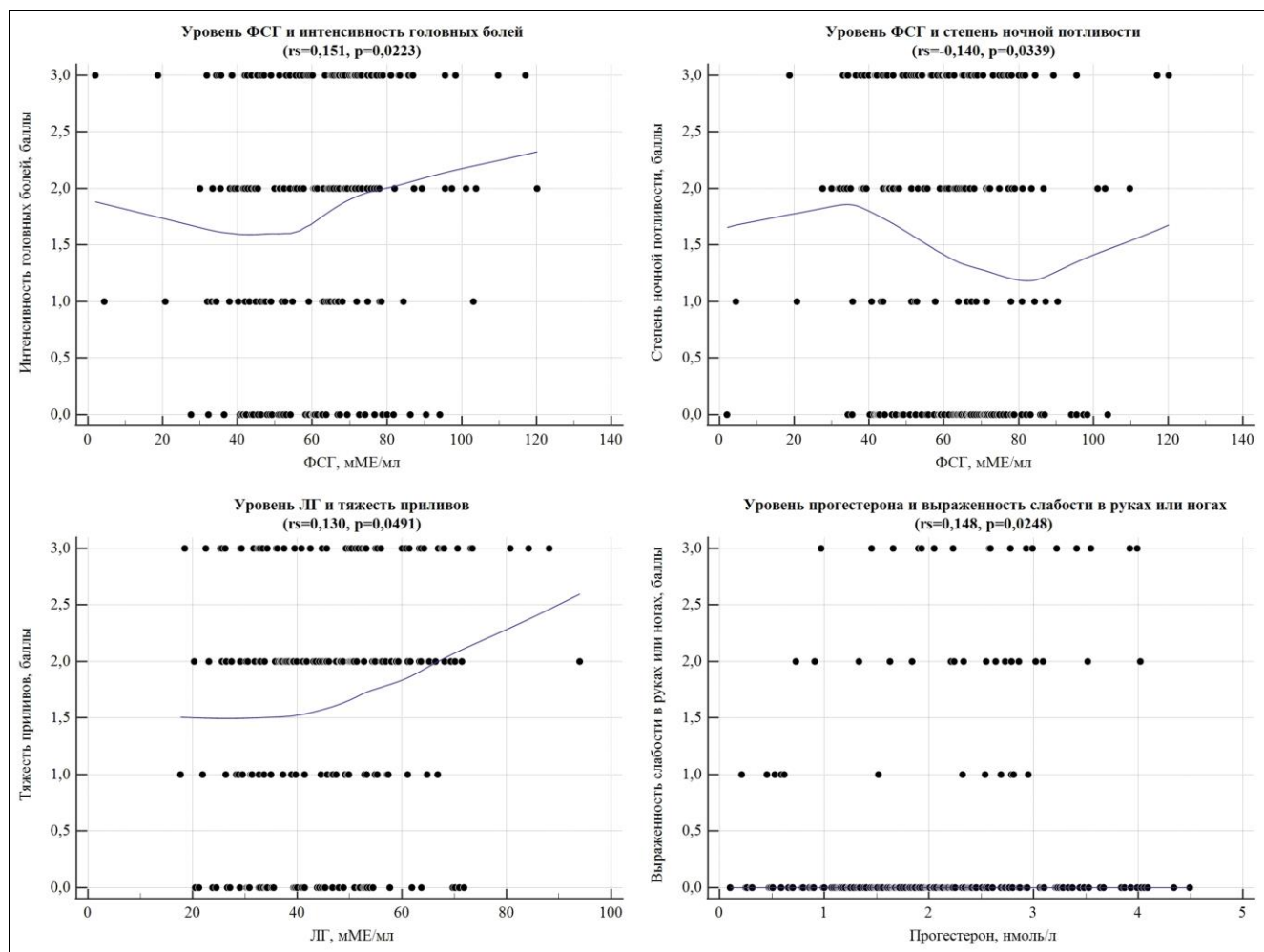


Рисунок 4.10. Корреляционные связи сывороточного содержания отдельных половых гормонов с симптомами шкалы Грина у женщин в ранней постменопаузе с климактерическим синдромом ($n=229$).

В частности, концентрация фолликулостимулирующего гормона продемонстрировала прямую корреляцию с интенсивностью головных болей ($r_s=0,151$; $p=0,0223$), и обратную – со степенью ночной потливости ($r_s=-0,140$; $p=0,0339$). Уровень лютеинизирующего гормона характеризовался прямой корреляцией с тяжестью приливов ($r_s=0,130$; $p<0,0491$), а содержание в сыворотке крови прогестерона – с выраженностью слабости в руках и ногах ($r_s=0,148$; $p<0,0248$). При этом сывороточная концентрация эстрадиола достоверно не коррелировала ни с тяжестью отдельных симптомов КС, ни с суммой баллов по кластерам или по шкале Грина в целом.

Также нами был обнаружен ряд достоверных корреляционных связей между концентрациями гормонов, характеризующих функцию щитовидной железы, и отдельными симптомами КС. Установлено, что сывороточное содержание свободного тироксина обладало (рисунок 4.11) обратной корреляцией с тяжестью нарушения сна ($r_s = -0,140$; $p = 0,0339$), выраженностью чувства усталости или недостатка энергии ($r_s = -0,209$; $p = 0,0014$) и чувства слабости в руках и ногах ($r_s = -0,278$; $p < 0,0001$). Кроме того, уровень данного гормона обратно коррелировал с суммарной выраженностью симптомов психосоциальной сферы ($r_s = -0,174$; $p = 0,0085$).

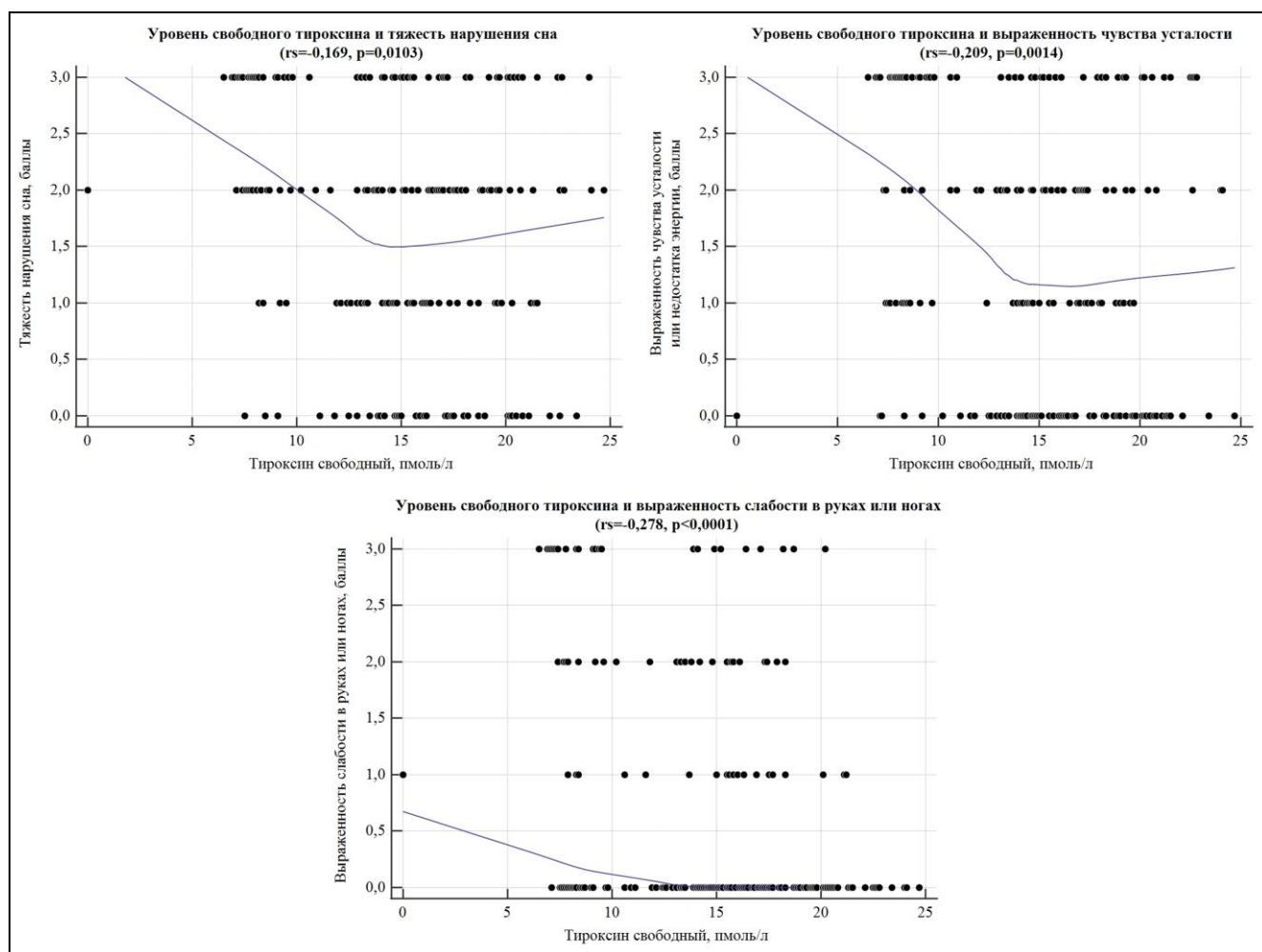


Рисунок 4.11. Корреляционные связи сывороточного содержания свободного тироксина с симптомами шкалы Грина у женщин в ранней постменопаузе с климактерическим синдромом ($n = 229$).

Ряд достоверных положительных корреляционных связей с симптомами КС продемонстрировал также сывороточный уровень тиреотропного гормона (рисунок 4.12).

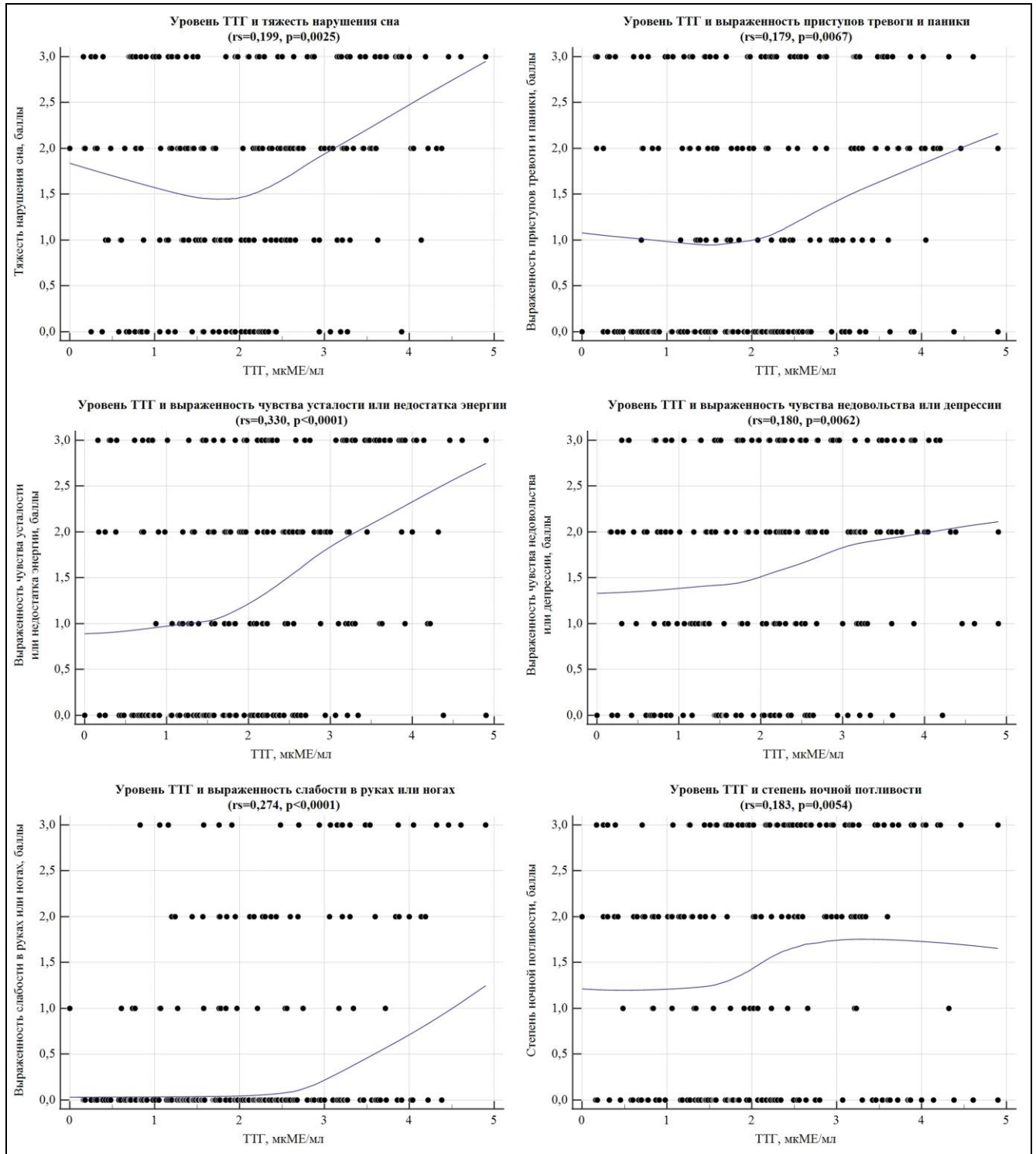


Рисунок 4.12. Корреляционные связи сывороточного содержания тиреотропного гормона с симптомами шкалы Грина у женщин в ранней постменопаузе с климактерическим синдромом ($n=229$).

В частности, содержание ТТГ в сыворотке крови прямо коррелировало с тяжестью нарушения сна ($r_s=0,199$; $p=0,0025$), выраженностью приступов тревоги и паники ($r_s=0,179$; $p=0,0067$), выраженностью чувства усталости или недостатка энергии ($r_s=0,330$; $p<0,0001$), чувства недовольства или депрессии ($r_s=0,180$; $p=0,0062$), слабости в руках и ногах ($r_s=0,274$; $p<0,0001$), а также степенью ночной потливости ($r_s=0,183$; $p=0,0054$). Также мы обнаружили достоверную корреляцию ТТГ с суммарной оценкой кластеров психосоциальной сферы ($r_s=0,236$; $p=0,0003$), соматических ($r_s=0,132$; $p=0,0468$) и вазомоторных симптомов ($r_s=0,165$; $p=0,0122$).

Кроме того, анализ корреляционных связей между сывороточным содержанием исследуемых гормонов показал наличие достоверной обратной корреляции концентрации ТТГ с уровнем свободного тестостерона ($r_s=-0,147$; $p=0,0026$) и свободного тироксина ($r_s=-0,759$; $p<0,0001$).

Таким образом, женщины в ранней постменопаузе, страдающие климактерическим синдромом, характеризуются тенденцией ($p<0,1$) к снижению сывороточной концентрации свободного тестостерона и повышению сывороточного содержания тиреотропного гормона на фоне отсутствия достоверных изменений ($p>0,05$) уровней эстрадиола, фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, прогестерона а также свободного тироксина.

Итоговая оценка климактерической шкалы Грина демонстрирует достоверную ($p<0,05$ – $p=0,0001$) обратную корреляцию с содержанием в сыворотке свободного тестостерона и свободного тироксина и положительную – с сывороточным уровнем тиреотропного гормона.

Сывороточная концентрация свободного тестостерона характеризуется достоверной ($p<0,01$ – $p<0,0001$) обратной корреляцией с тяжестью нарушения сна, выраженностью приступов тревоги и паники, выраженностью чувства усталости или недостатка энергии, чувства недовольства или депрессии, степенью потери интереса к сексу, а также с суммарной выраженностью симптомов психосоциальной сферы. Концентрация фолликулостимулирующего гормона прямо коррелирует с интенсивностью головных болей ($p<0,05$), и обратно – со

степенью ночной потливости ($p < 0,05$). Уровень лютеинизирующего гормона демонстрирует положительную корреляцию с тяжестью приливов ($p < 0,05$), а содержание в сыворотке крови прогестерона – с выраженностью слабости в руках и ногах ($p < 0,05$).

Показатели свободного тироксина обладает достоверной ($p < 0,05 - p < 0,0001$) обратной корреляцией с тяжестью нарушения сна, выраженностью чувства усталости или недостатка энергии, выраженностью слабости в руках и ногах, а также с суммарной выраженностью симптомов психосоциальной сферы.

Содержание ТТГ в сыворотке достоверно ($p < 0,01 - p < 0,0001$) положительно коррелирует с тяжестью нарушения сна, выраженностью приступов тревоги и паники, выраженностью чувства усталости или недостатка энергии, чувства недовольства или депрессии, выраженностью слабости в руках и ногах, а также степенью ночной потливости. Кроме того, уровень ТТГ демонстрирует достоверную ($p < 0,05 - p < 0,001$) положительную корреляцию с суммарной оценкой кластеров психосоциальной сферы, соматических и вазомоторных симптомов. Также выявлена достоверная ($p < 0,01 - p < 0,0001$) обратная корреляция концентрации ТТГ с уровнем свободного тестостерона и свободного тироксина.

РАЗДЕЛ 5

ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС У ЖЕНЩИН В РАННЕЙ ПОСТМЕНОПАУЗЕ С КЛИМАКТЕРИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

5.1. Концентрации отдельных цитокинов у женщин в период ранней постменопаузы с климактерическим синдромом

С целью изучения продукции ряда цитокинов при климактерическом синдроме было выполнено обследование 302 женщин в возрасте от 48 до 57 лет с продолжительностью постменопаузы, не превышающей 5 лет. С помощью тест-систем для иммуноферментного анализа было проведено определение концентраций в сыворотке периферической крови интерлейкинов -1β , -6 и -8 и фактора некроза опухолей α . Наряду с вышеуказанными интерлейкинами исследовали также у женщин уровни RANKL, OPG, рассчитывали соотношение OPG/RANKL.

Из 302 обследованных женщин 229 характеризовались наличием климактерического синдрома. 73 женщины, которые не страдали указанной патологией, составили контрольную группу.

При обработке полученных данных использовали непараметрические статистические методы, в том числе по каждому показателю рассчитывали значения медианы и первого-третьего квартилей. Кроме того, были исследованы корреляционные связи сывороточных уровней вышеуказанных цитокинов со значениями витамина D, гормонов и показателями климактерической шкалы Грина. Причем, оценивались связи цитокинов как с суммарным количеством баллов по шкале, так и с балльной оценкой отдельных симптомов или суммой баллов по отдельным кластерам климактерической шкалы.

При выполнении работы не было выявлено достоверных различий при сравнении содержания интерлейкина- 1β в сыворотке крови женщин в ранней постменопаузе в зависимости от наличия КС (рисунок 5.1). Так, в группе женщин без климактерического синдрома значения медианы и первого-третьего квартилей

сывороточной концентрации указанного гормона составили 1,8 [1,2; 2,5] пг/мл, в то время как аналогичные показатели, зарегистрированные в группе женщин с КС, были равны 2,0 [1,3; 2,6] пг/мл ($p>0,05$).

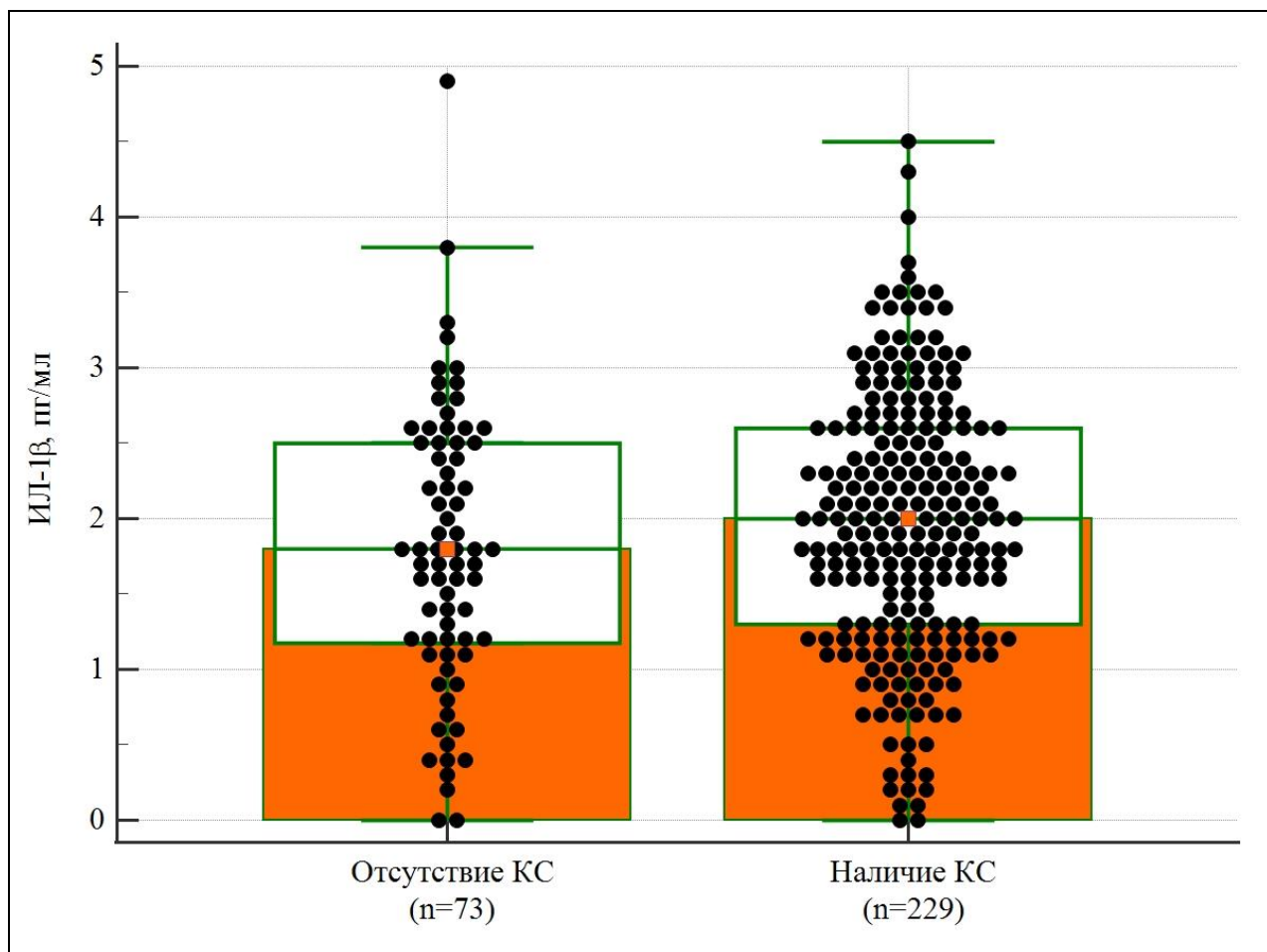


Рисунок 5.1. Содержание интерлейкина-1β в сыворотке крови обследованных женщин в ранней постменопаузе в зависимости от наличия климактерического синдрома, пг/мл.

Наряду с этим было установлено, что наличие у женщин в ранней постменопаузе климактерического синдрома сопровождалось достоверным повышением сывороточной концентрации интерлейкина-6, который относится к группе провоспалительных цитокинов (рисунок 5.2). Так, если в группе обследованных женщин с КС медиана и первый-третий квартили содержания указанного цитокина составили 0,5 [0,1; 0,9] пг/мл, то женщины, не страдающие

климактерическим синдромом, характеризовались аналогичными статистическими показателями, составившими 0,8 [0,0; 1,4] пг/мл ($p<0,05$).

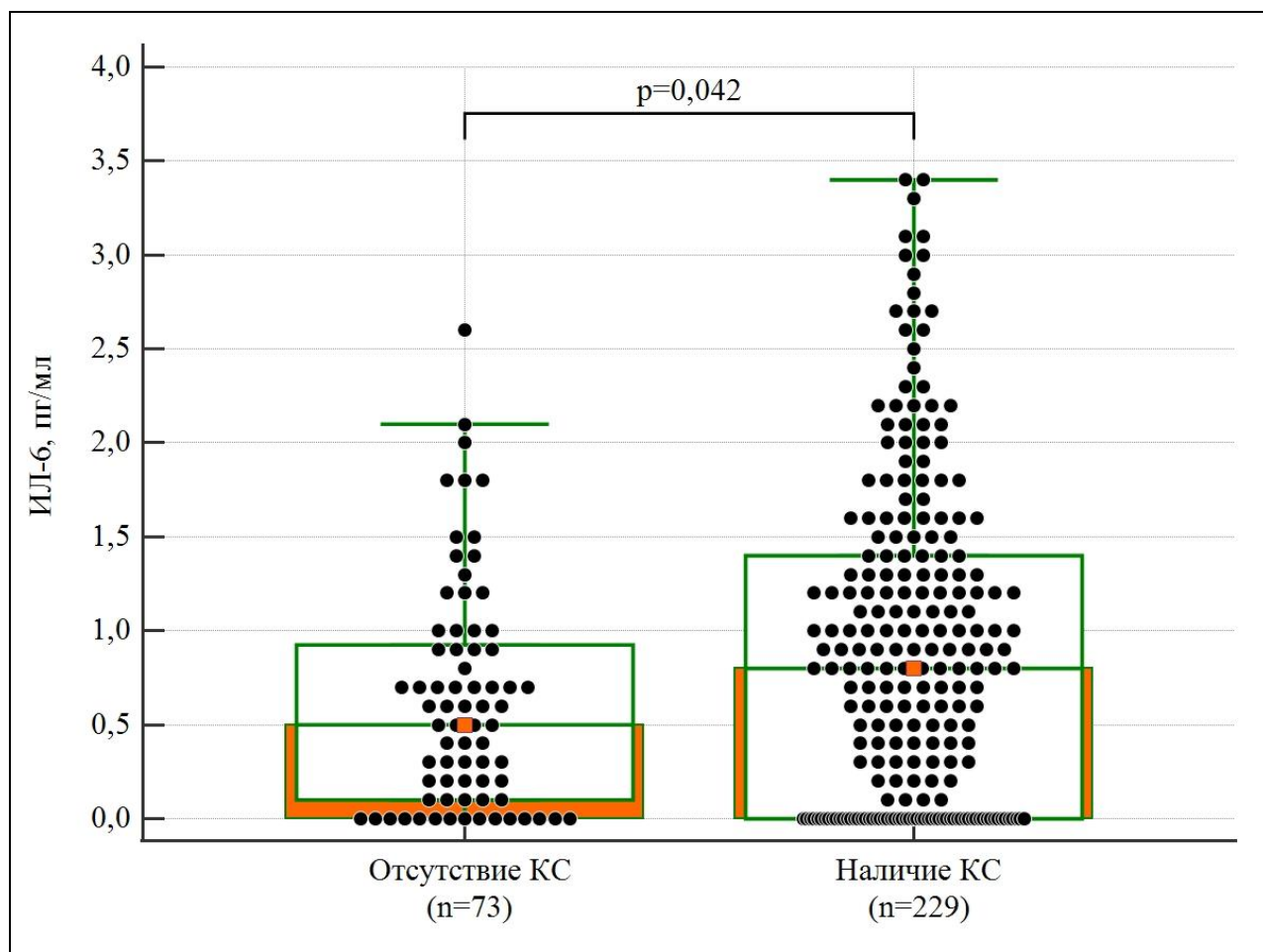


Рисунок 5.2. Содержание интерлейкина-6 в сыворотке крови обследованных женщин в ранней постменопаузе в зависимости от наличия климактерического синдрома, пг/мл.

При анализе сывороточного содержания интерлейкина-8 нами было установлено, что концентрация его у женщин в ранней постменопаузе с наличием климактерического синдрома также достоверно превышала аналогичный показатель, зарегистрированный у женщин без КС (рисунок 5.3). Полученные нами значения медианы и первого-третьего квартилей содержания данного провоспалительного цитокина в сыворотке крови в указанных группах обследованных женщин составили 6,5 [3,7; 9,8] пг/мл и 5,3 [3,3; 8,4] пг/мл соответственно ($p<0,05$).

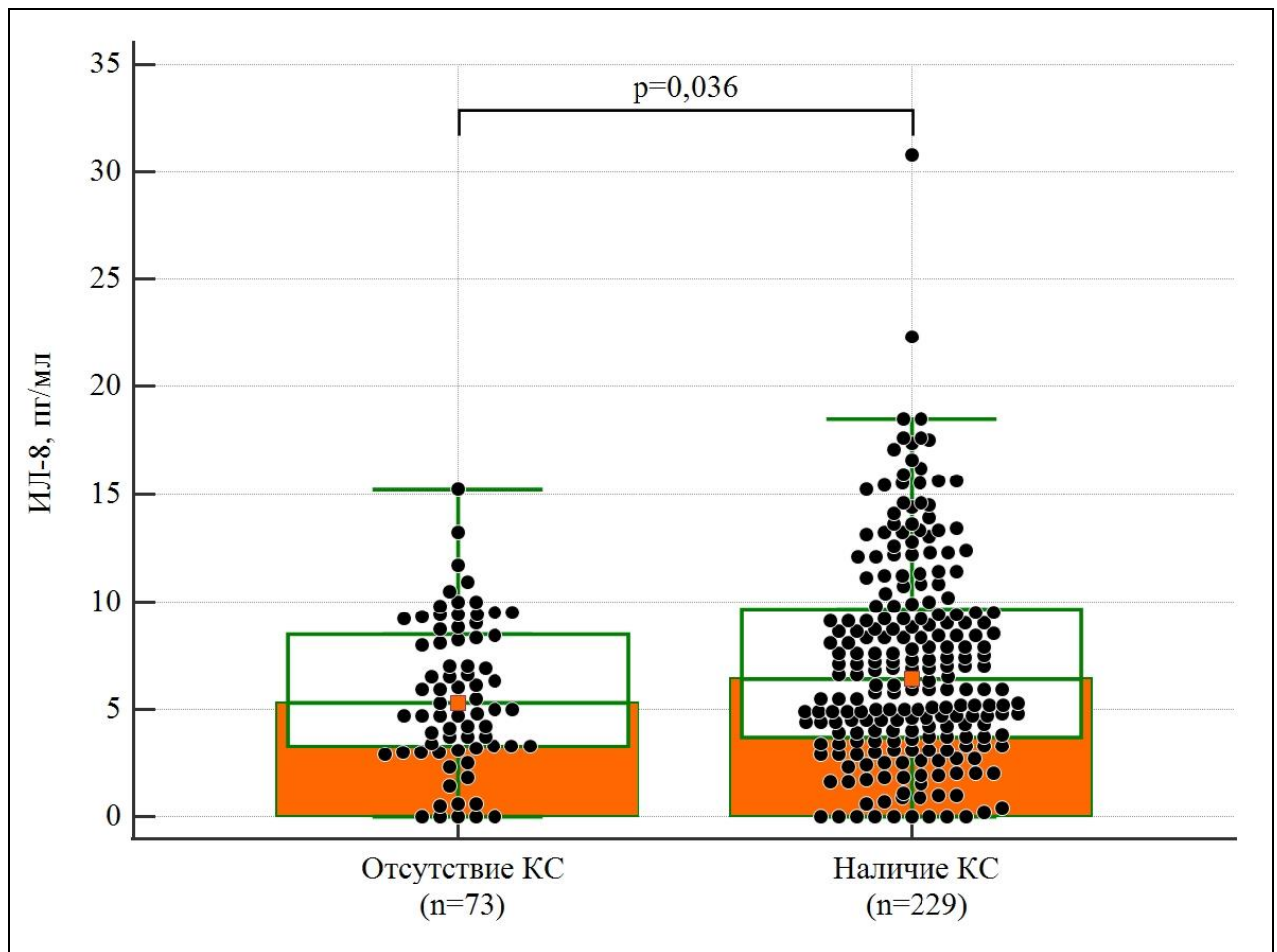


Рисунок 5.3. Содержание интерлейкина-8 в сыворотке крови обследованных женщин в ранней постменопаузе в зависимости от наличия климактерического синдрома, пг/мл.

В то же время, в группе обследованных женщин с наличием климактерического синдрома не было обнаружено достоверных изменений сывороточного содержания фактора некроза опухолей α (рисунок 5.4). Женщины в ранней постменопаузе, страдающие КС, характеризовались концентрацией ФНО α в сыворотке крови, составившей 0,6 [0,0; 0,8] пг/мл, что практически не отличалось от показателей, зарегистрированных в группе обследованных женщин без клиники климактерического синдрома, у которых показатели медианы и первого-третьего квартилей указанного гормона были равны 0,0 [0,0;0,9] пг/мл ($p>0,05$).

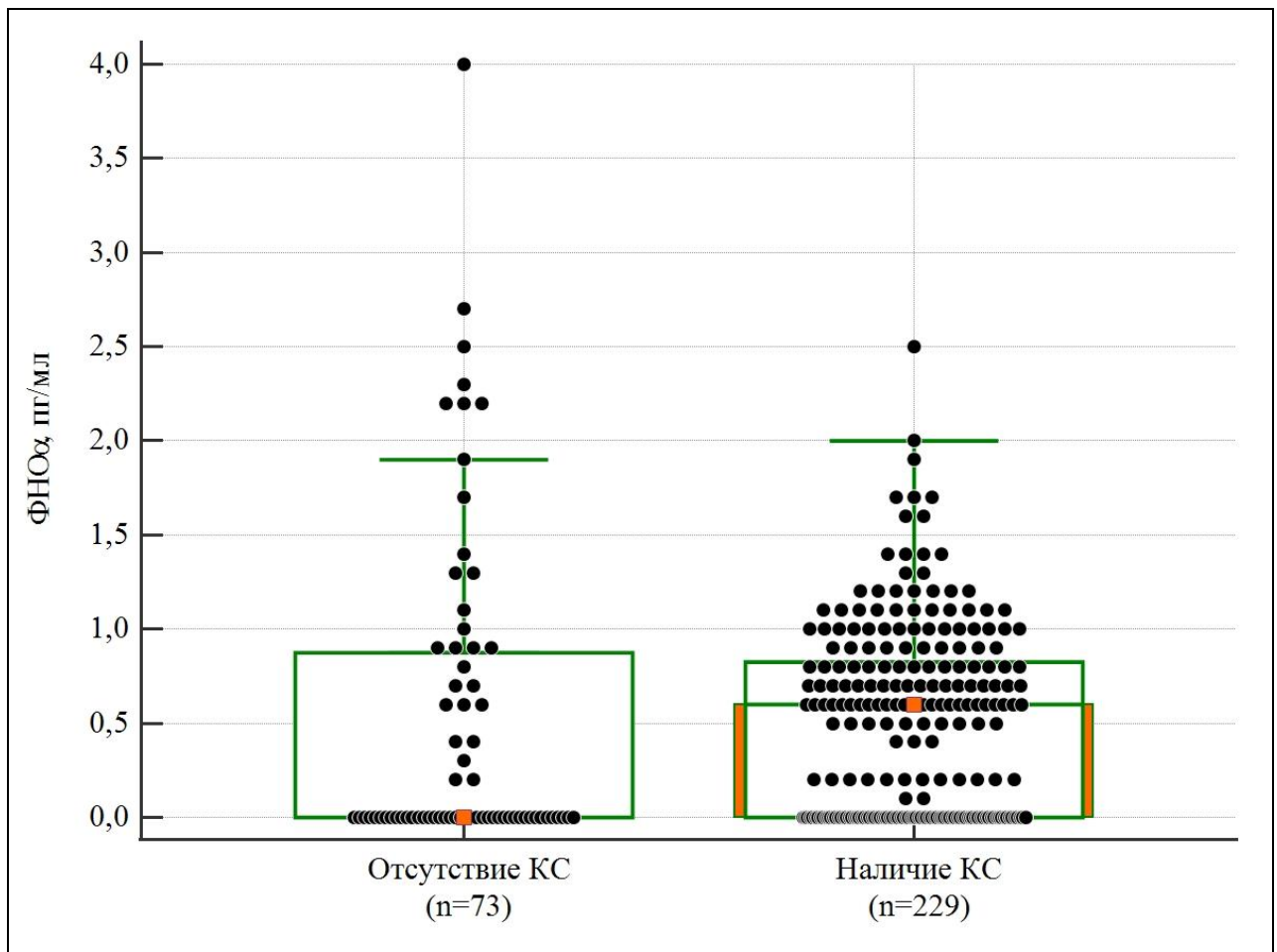


Рисунок 5.4. Содержание фактора некроза опухолей α в сыворотке крови обследованных женщин в ранней постменопаузе в зависимости от наличия климактерического синдрома, пг/мл.

Также было установлено, что наличие климактерического синдрома в период ранней менопаузы имело ассоциацию с изменениями цитокиновой системы RANKL/RANK/OPG. Так, в группе обследованных лиц, предъявлявших жалобы на симптомы, характерные для КС, значения медианы и интерквартильного размаха сывороточной концентрации RANKL были равны 3,0 [2,1; 4,1] пг/мл (рисунок 5.5). В то же время, среди женщин, указывавших на отсутствие признаков КС, зарегистрированные нами показатели содержания указанного цитокина в сыворотке крови были достоверно ниже и составили 2,6 [1,8; 3,5] пг/мл ($p < 0,05$).

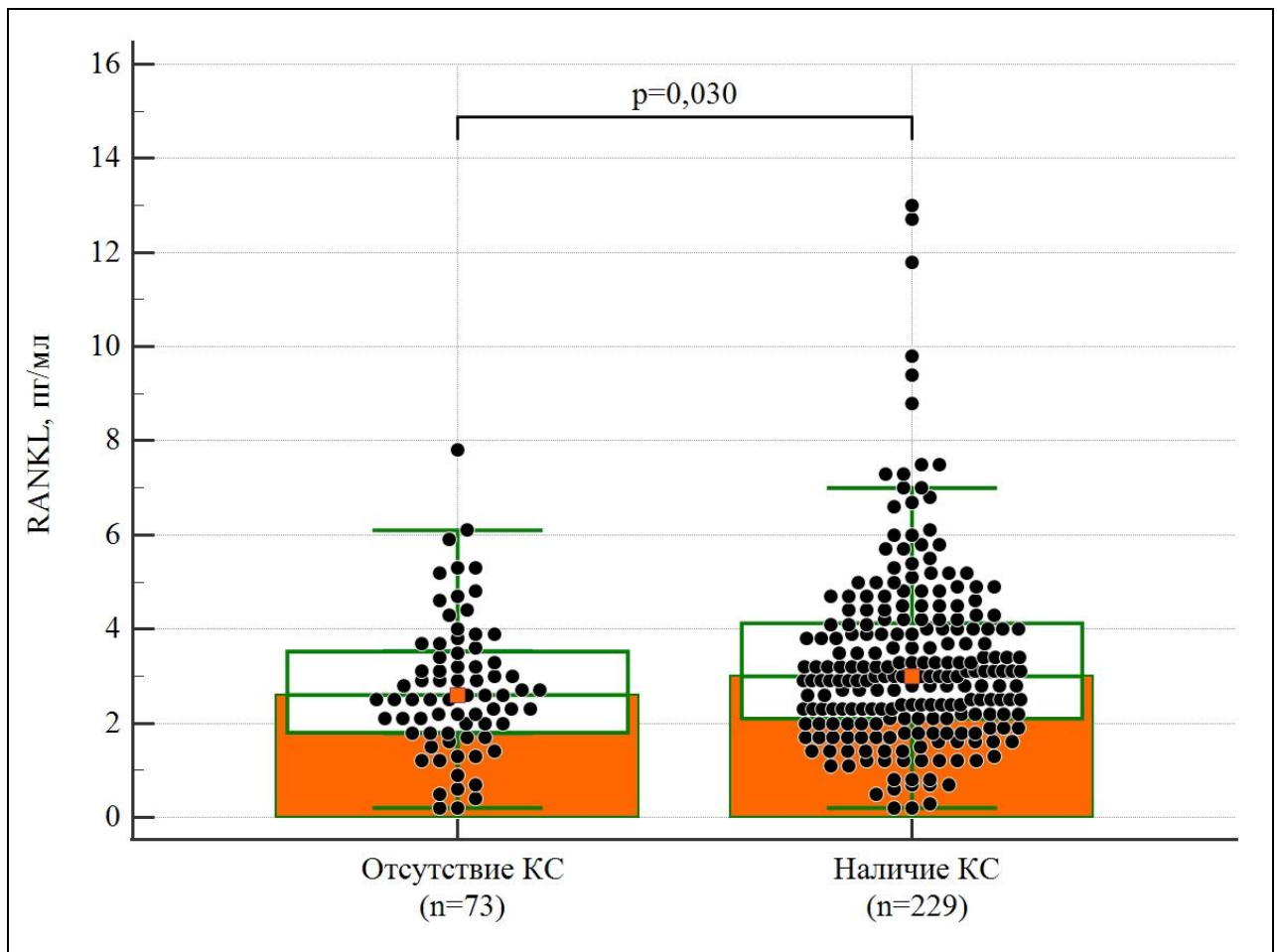


Рисунок 5.5. Содержание RANKL в сыворотке крови обследованных женщин в ранней постменопаузе в зависимости от наличия климактерического синдрома, пг/мл.

Проведенный нами анализ сывороточной концентрации остеопротегерина показал, что наличие климактерического синдрома достоверно не влияло на содержание в сыворотке крови иммунного фактора, одной из функций которого является способность ингибировать остеокластогенез (рисунок 5.6). В группе женщин в ранней постменопаузе с клиникой КС значения медианы и межквартильного размаха уровня указанного цитокина составили 76,8 [65,9; 90,1] пг/мл. При этом аналогичные показатели, зарегистрированные нами у обследованных лиц без климактерического синдрома, были равны 77,0 [66,4; 93,0] пг/мл ($p < 0,05$).

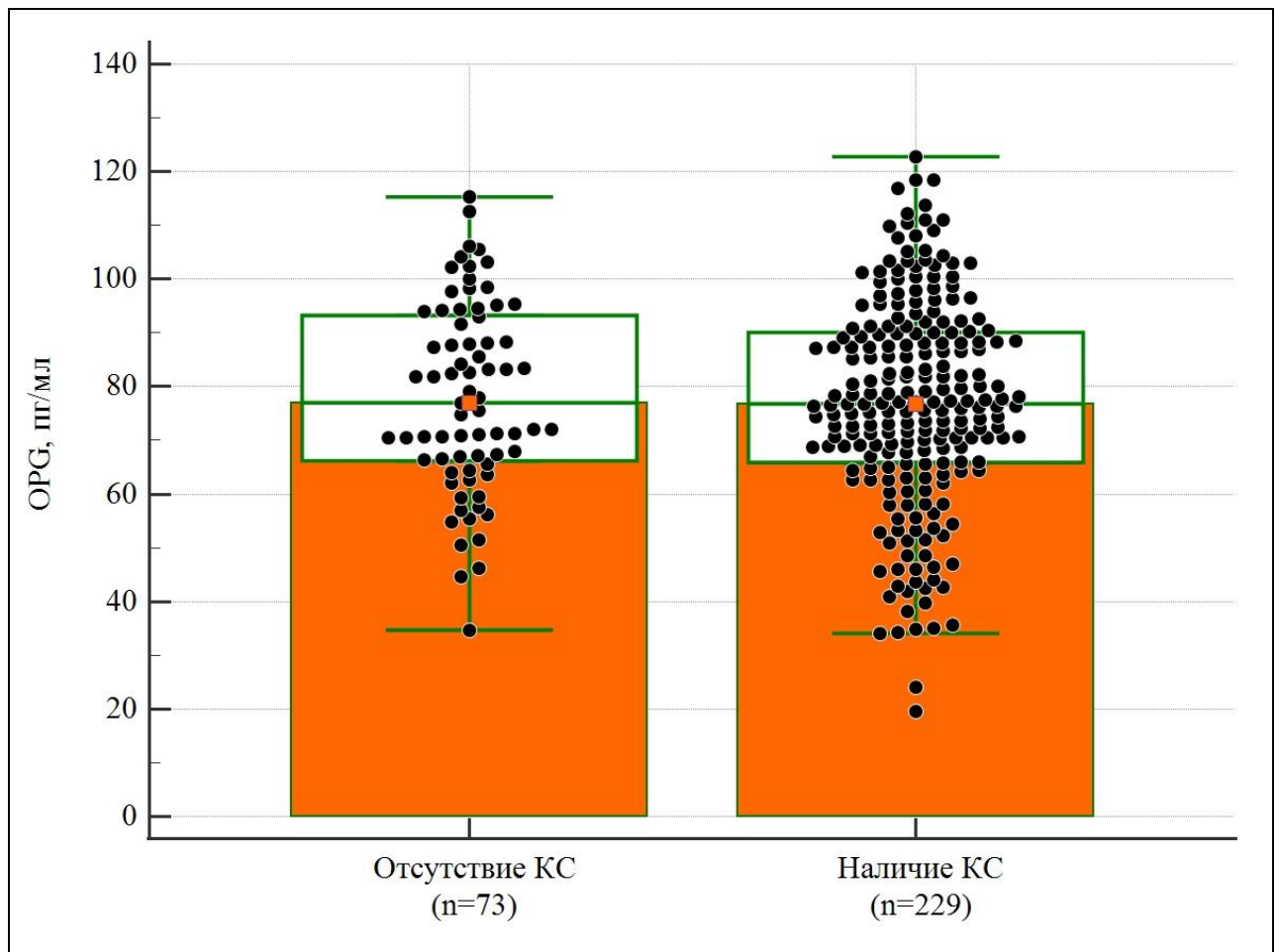


Рисунок 5.6. Содержание OPG в сыворотке крови обследованных женщин в ранней постменопаузе в зависимости от наличия климактерического синдрома, пг/мл.

В то же время, на фоне наличия климактерического синдрома нами было установлено наличие близкой к достоверности тенденции к снижению показателя соотношения концентрации OPG к содержанию в сыворотке крови RANKL (рисунок 5.7). Так, медиана и межквартильный размах индекса OPG/RANKL, зарегистрированные в группе обследованных лиц с клиническими проявлениями КС, составили 25,5 [17,4; 39,2]. При этом в группе женщин без проявлений КС аналогичные статистические показатели соотношения OPG/RANKL были равны 26,6 [21,0; 44,3] ($p=0,056$).

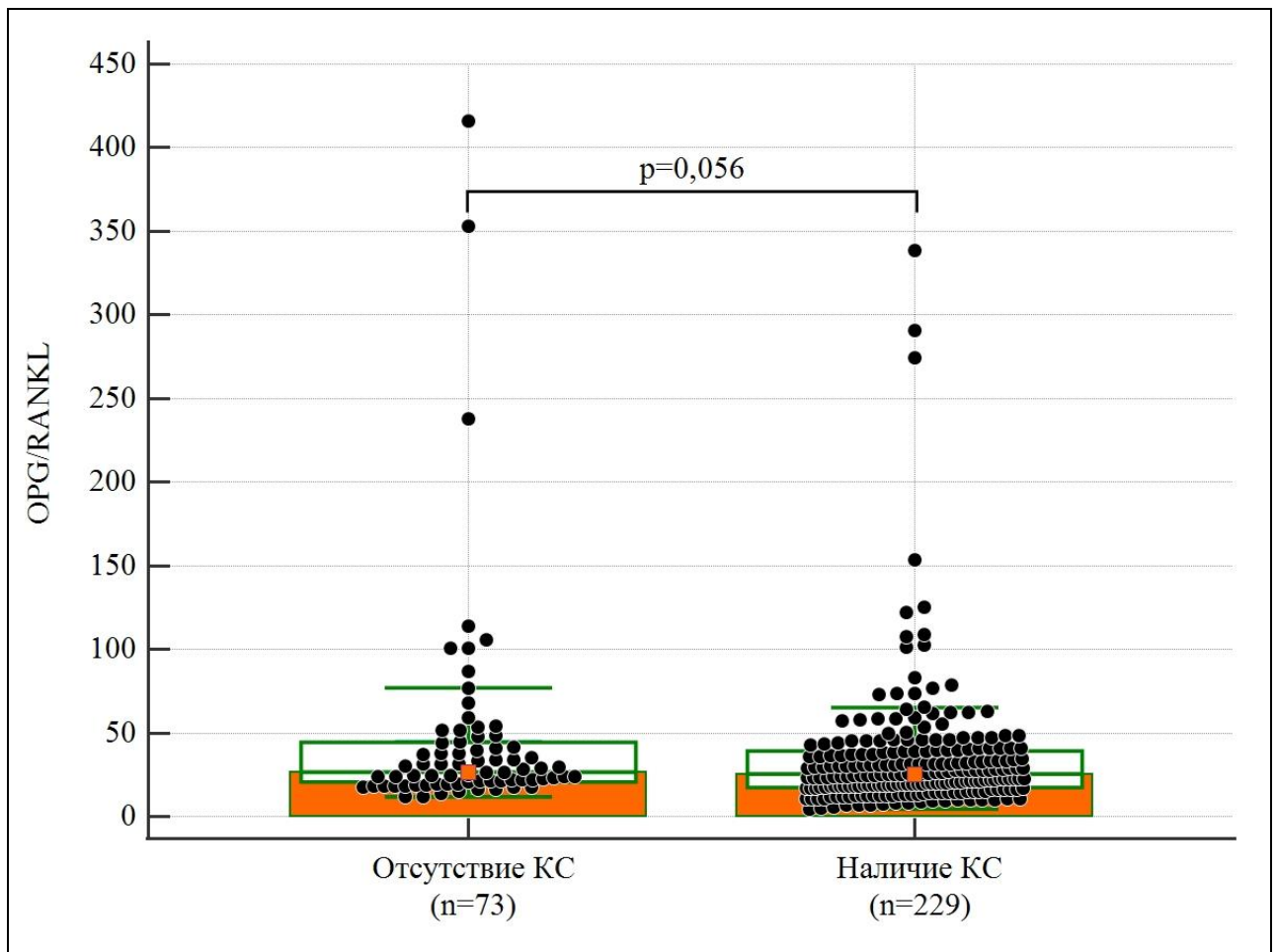


Рисунок 5.7. Значения соотношения OPG/RANKL у обследованных женщин в ранней постменопаузе в зависимости от наличия климактерического синдрома, мМЕ/мл.

5.2. Корреляция между показателями цитокинов, клиническими признаками климактерического синдрома, уровнями витамина D и гормонов у женщин в период ранней постменопаузы

Обнаружено наличие достоверной ($p < 0,05$) связи сывороточной концентрации ряда исследуемых цитокинов с общей суммой баллов по шкале Грина, полученных при опросе женщин с климактерическим синдромом (рисунок 5.8). Так, итоговая оценка шкалы демонстрировала положительную корреляцию с уровнем ИЛ-8 ($r_s = 0,341$; $p < 0,0001$) и RANKL ($r_s = 0,351$; $p < 0,0001$). При этом была зарегистрирована отрицательная корреляционная связь итоговой оценки по шкале Грина с соотношением OPG/RANKL ($r_s = -0,287$; $p < 0,0001$).

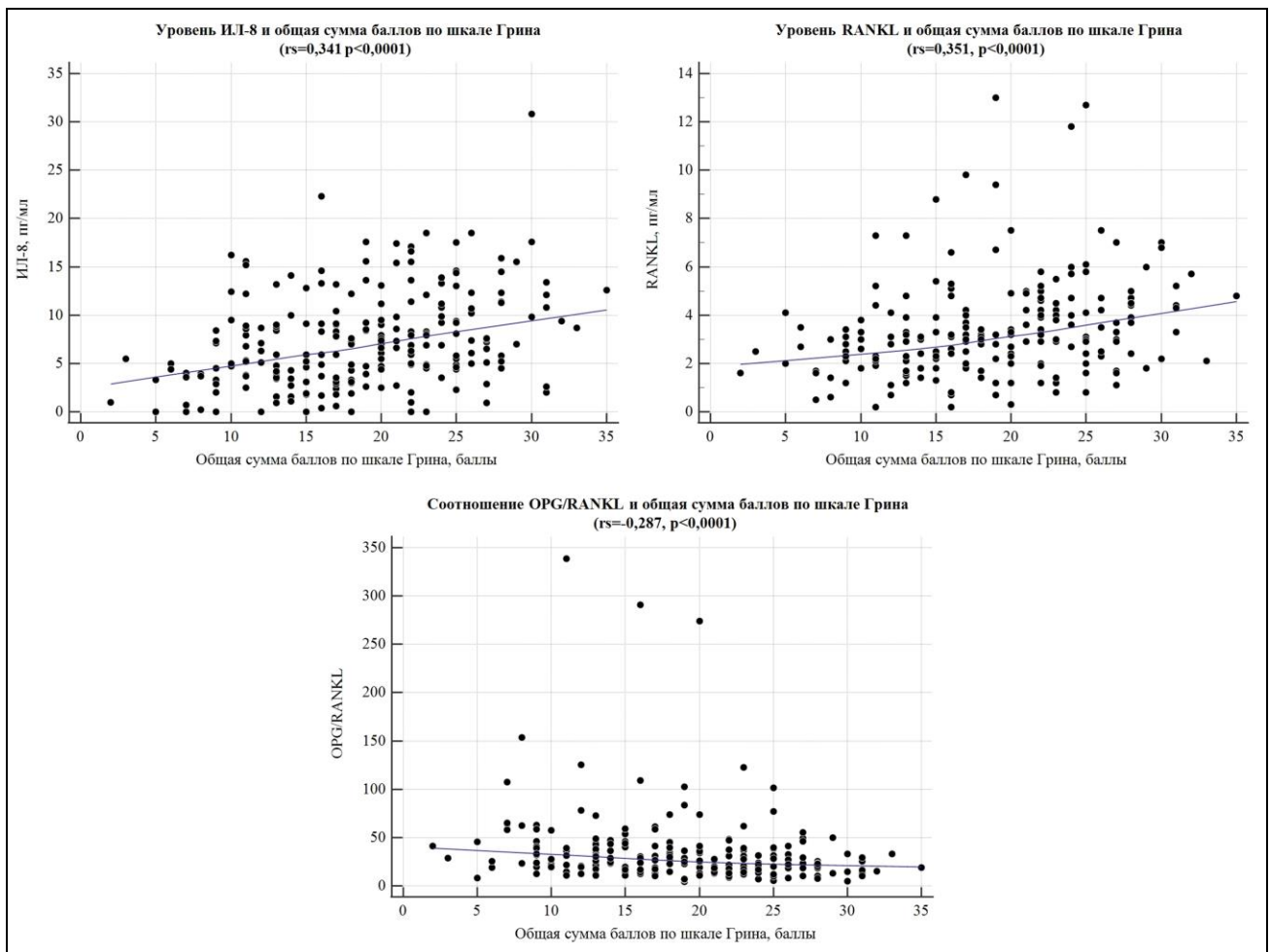


Рисунок 5.8. Корреляционные связи концентрации исследуемых цитокинов с общей суммой баллов шкалы Грина.

Необходимо отметить, что сывороточное содержание ИЛ-1 β показало достоверную обратную корреляцию со степенью проявления такого клинического признака КС как трудность с концентрацией внимания ($rs=-0,159$; $p=0,016$).

С отдельными симптомами шкалы Грина мы зарегистрировали и ряд достоверных корреляционных связей концентрации ИЛ-6 (рисунок 5.9). Содержание данного провоспалительного цитокина показало обратную связь с трудностью концентрации внимания ($rs=-0,138$; $p=0,0364$) на фоне положительной корреляции с выраженностью чувства усталости или недостатка энергии ($rs=0,151$; $p=0,0222$), тяжестью приливов ($rs=0,246$; $p=0,0002$) и степенью ночной потливости ($rs=0,130$; $p=0,0487$). Также мы установили достоверную прямую корреляцию уровня ИЛ-6 с суммарной тяжестью всех вазомоторных симптомов ($rs=0,215$; $p=0,0011$).

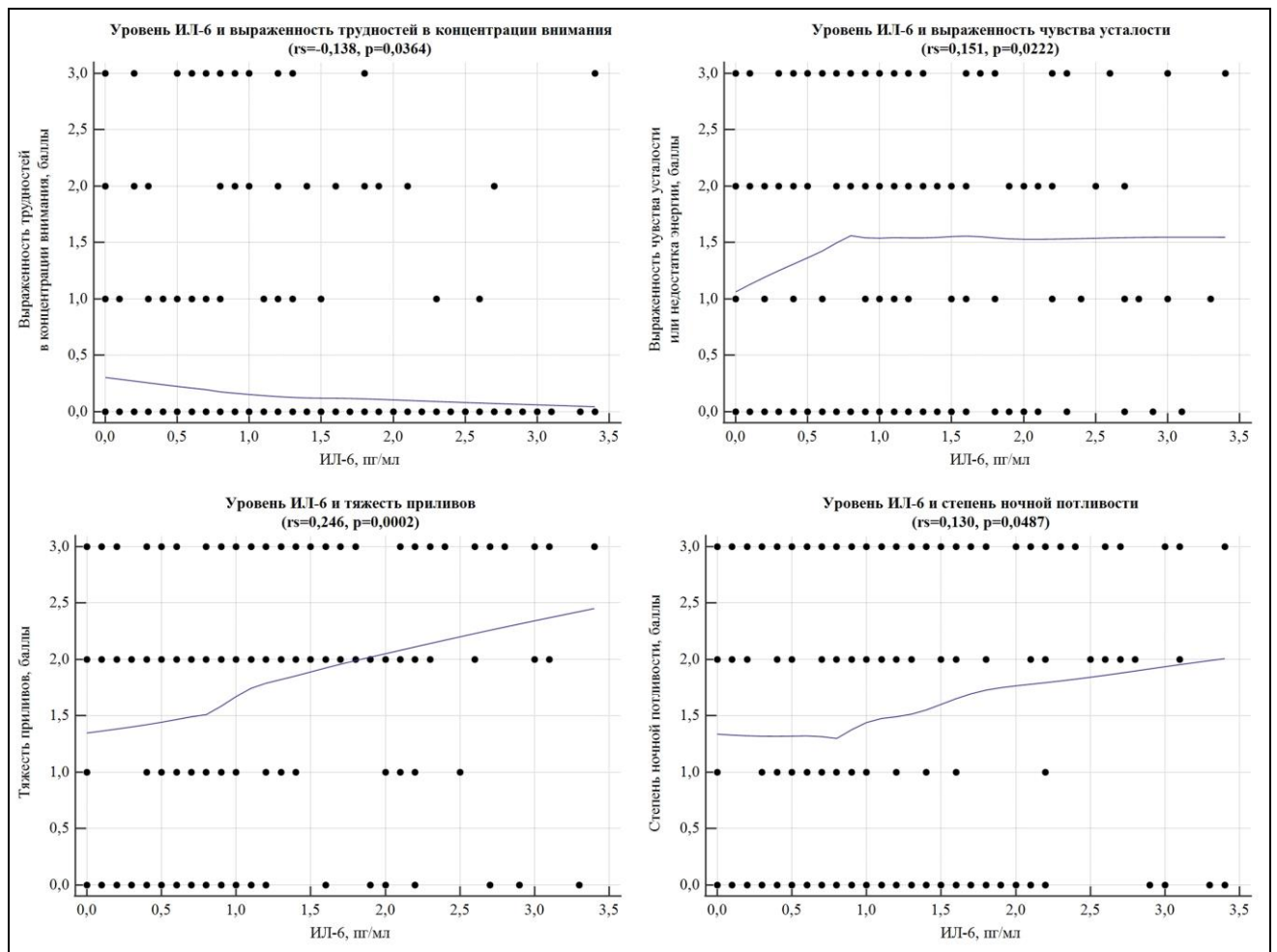


Рисунок 5.9. Корреляционные связи сывороточного содержания интерлейкина-6 с симптомами шкалы Грина.

Сывороточное содержание интерлейкина-8 также показало ряд достоверных корреляционных связей с симптомами КС (рисунок 5.10). В частности, концентрация данного цитокина продемонстрировала прямую корреляцию с тяжестью нарушения сна ($rs=0,316; p<0,0001$), выраженностью приступов тревоги и паники ($rs=0,299; p<0,0001$), чувства усталости или недостатка энергии ($rs=0,265; p<0,0001$), чувства недовольства или депрессии ($rs=0,191; p=0,0037$), тяжестью приливов ($rs=0,351; p<0,0001$), а также степенью ночной потливости ($rs=0,324; p<0,0001$). Также была обнаружена достоверная прямая корреляция уровня ИЛ-8 с суммарной выраженностью нарушений психосоциальной сферы ($rs=0,299; p<0,0001$) и вазомоторных симптомов ($rs=0,391; p<0,0001$).

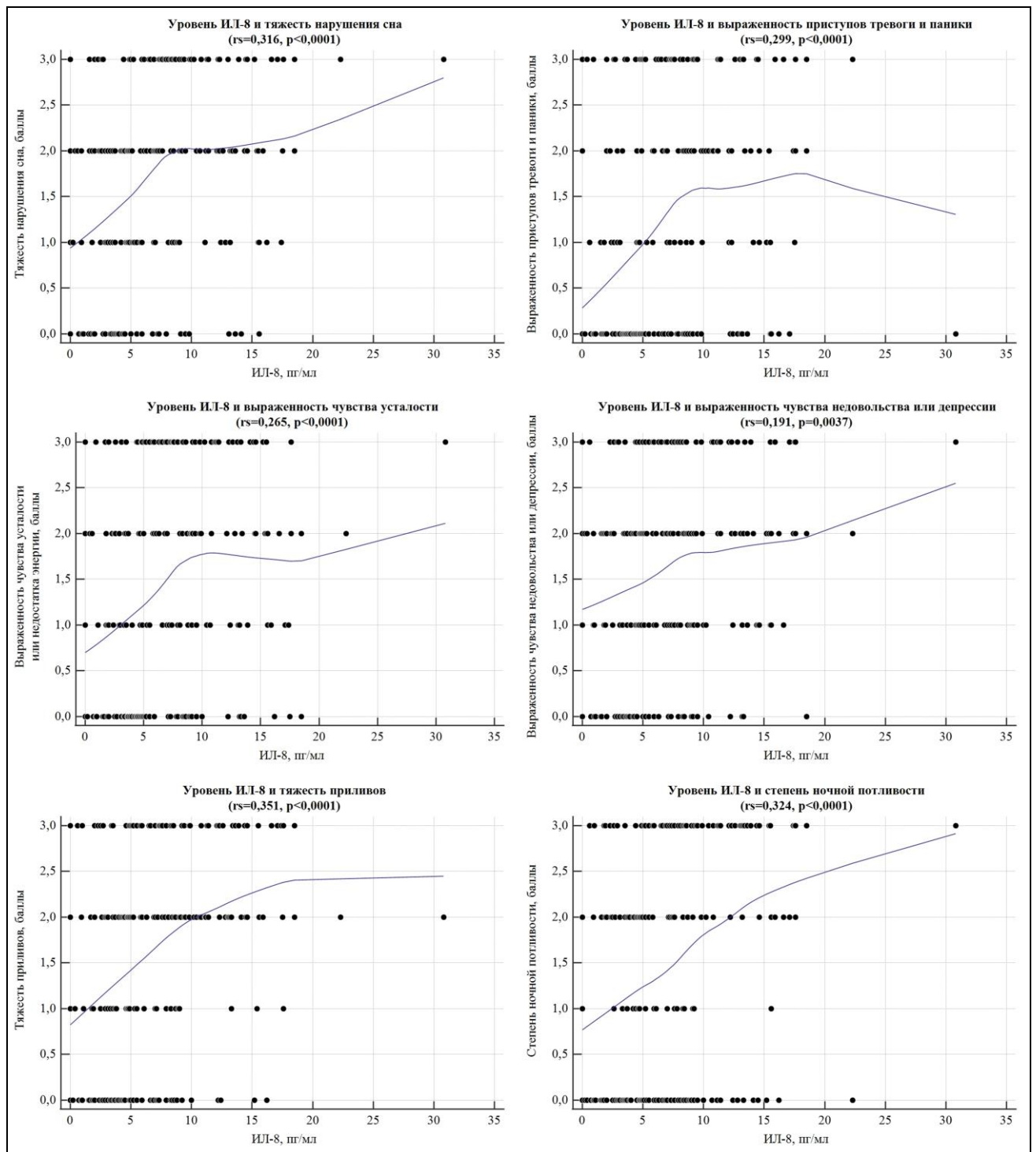


Рисунок 5.10. Корреляционные связи сывороточного содержания интерлейкина-8 с симптомами шкалы Грина.

Корреляционные связи уровня ФНО α с тяжестью отдельных симптомов КС или с суммой баллов по кластерам шкалы Грина нами выявлены не были ($p>0,05$).

На рисунке 5.11 показаны графики достоверной ($p<0,05$) корреляции сывороточной концентрации RANKL с рядом симптомов шкалы Грина.

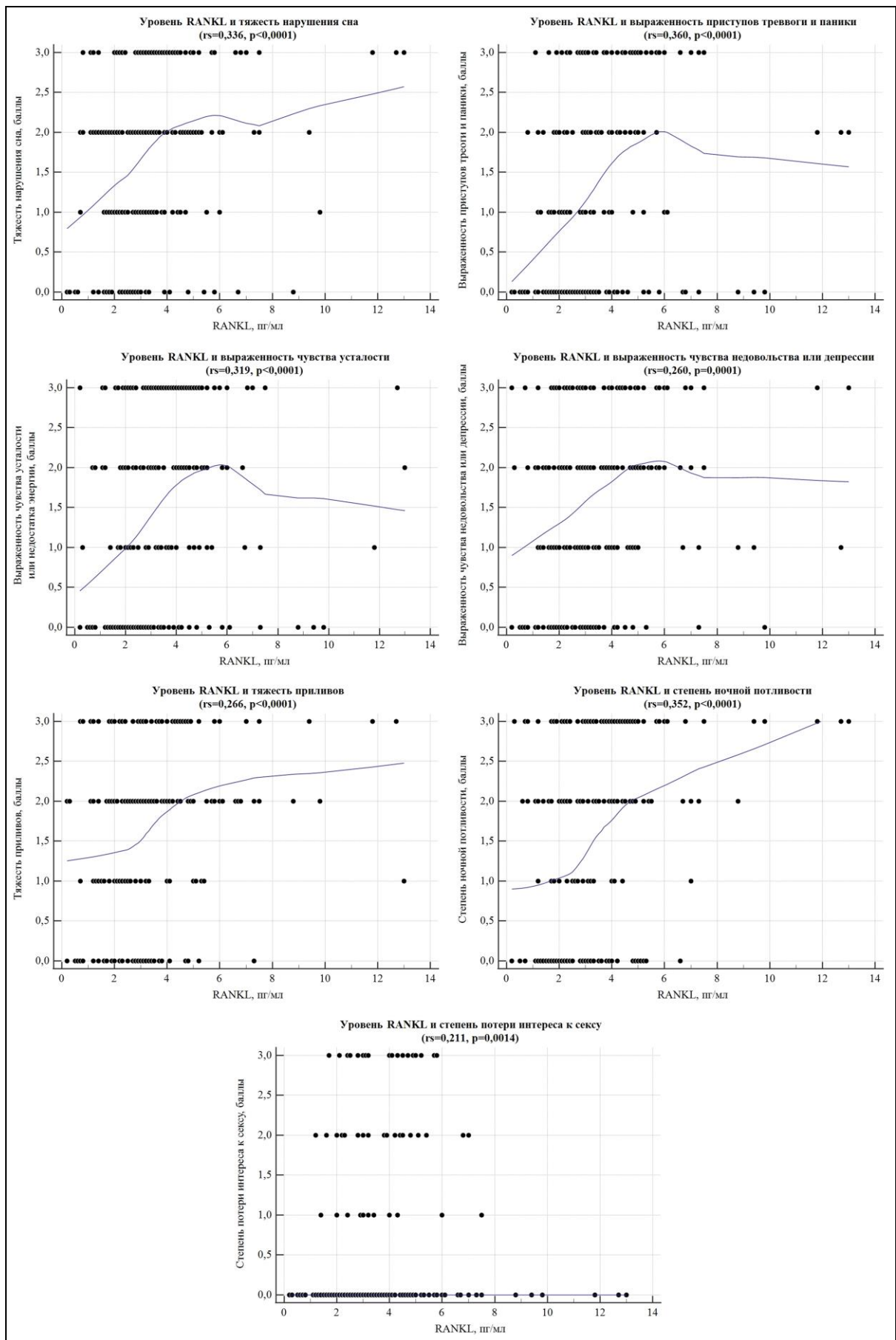


Рисунок 5.11. Корреляционные связи сывороточного содержания RANKL с симптомами шкалы Грина.

Сывороточное содержание RANKL демонстрировало положительную корреляцию с тяжестью нарушения сна ($r_s=0,336$; $p<0,0001$), выраженностью приступов тревоги и паники ($r_s=0,360$; $p<0,0001$), чувства усталости или недостатка энергии ($r_s=0,319$; $p<0,0001$), чувства недовольства или депрессии ($r_s=0,260$; $p=0,0001$), тяжестью приливов ($r_s=0,266$; $p<0,0001$), степенью ночной потливости ($r_s=0,352$; $p<0,0001$), а также степенью потери интереса к сексу ($r_s=0,211$; $p=0,0014$). Также мы обнаружили достоверную прямую корреляцию уровня RANKL с суммарной выраженностью нарушений психосоциальной сферы ($r_s=0,346$; $p<0,0001$) и вазомоторных симптомов ($r_s=0,362$; $p<0,0001$).

В свою очередь, сывороточная концентрация остеопротегерина продемонстрировала (рисунок 5.12) наличие достоверной положительной корреляционной связи со степенью потери интереса ко многим вещам ($r_s=0,146$; $p=0,0272$) на фоне отрицательной корреляции с интенсивностью мышечных и суставных болей ($r_s=-0,139$; $p=0,0356$).

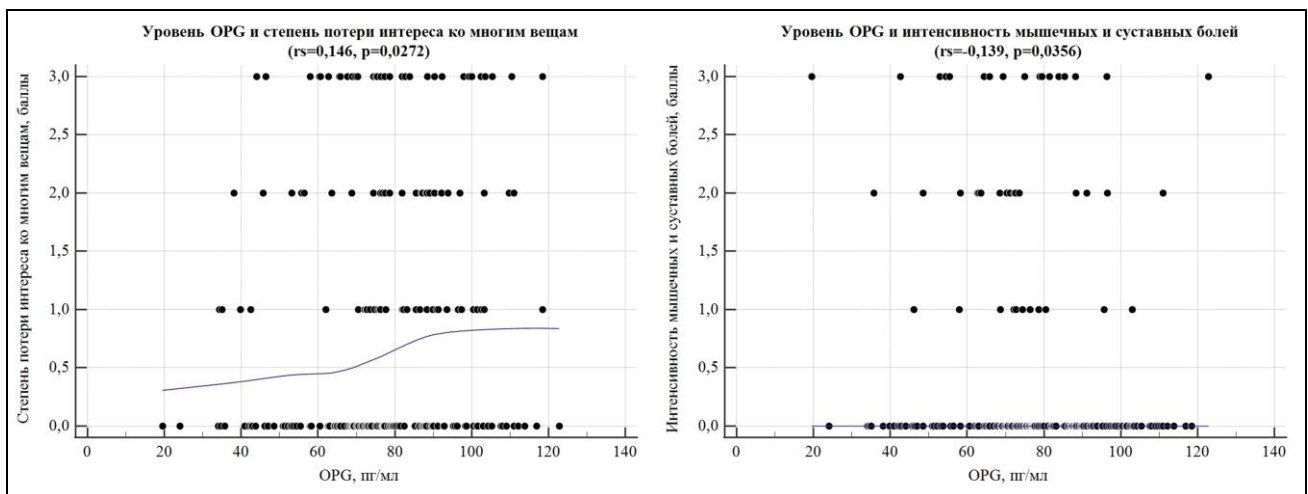


Рисунок 5.12. Корреляционные связи сывороточного содержания ОПГ с симптомами шкалы Грина.

На рисунке 5.13 показаны графики достоверной ($p<0,05$) корреляции величины соотношения ОПГ/RANKL с рядом симптомов шкалы Грина, которые во многом противоположны ассоциациям, установленным в отношении уровня RANKL.

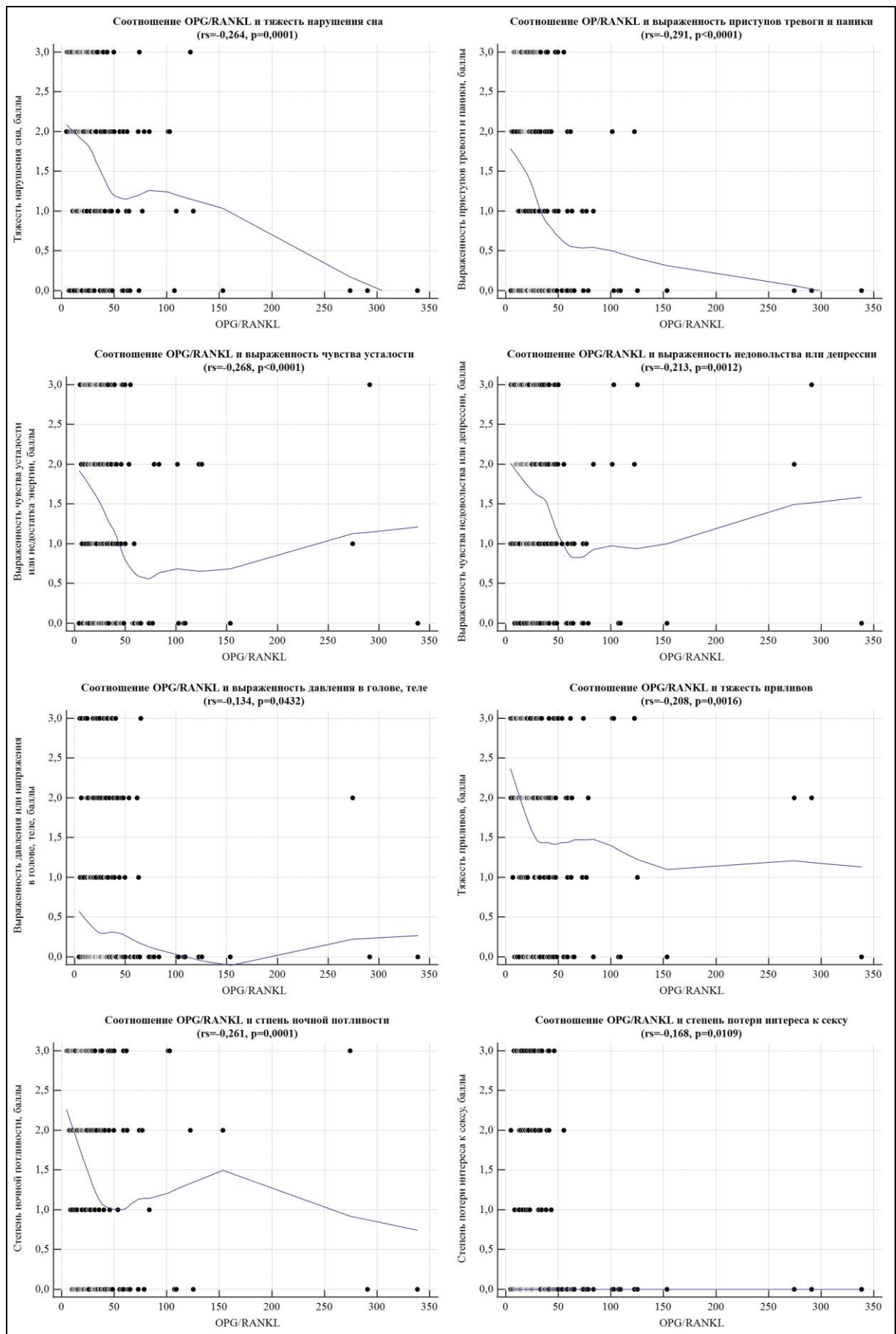


Рисунок 5.13. Корреляционные связи величины соотношения OPG/RANKL с симптомами шкалы Грина.

Значение OPG/RANKL демонстрировало отрицательную корреляцию с тяжестью нарушения сна ($r_s = -0,264$; $p = 0,0001$), выраженностью приступов тревоги и паники ($r_s = -0,291$; $p < 0,0001$), чувства усталости или недостатка энергии ($r_s = -0,268$; $p < 0,0001$), чувства недовольства или депрессии ($r_s = -0,213$; $p = 0,0012$), давления в голове и теле ($r_s = -0,134$; $p = 0,0432$), тяжестью приливов ($r_s = -0,208$; $p = 0,0016$), степенью ночной потливости ($r_s = -0,261$; $p = 0,0001$) и потери интереса к сексу ($r_s = -0,168$; $p = 0,0109$). Также мы обнаружили достоверную обратную корреляцию величины OPG/RANKL со степенью нарушений психосоциальной сферы ($r_s = -0,279$; $p < 0,0001$) и вазомоторных симптомов ($r_s = -0,274$; $p < 0,0001$).

Результаты исследования корреляции уровней цитокинов с сывороточным содержанием витамина D представлены на рисунке 5.14.

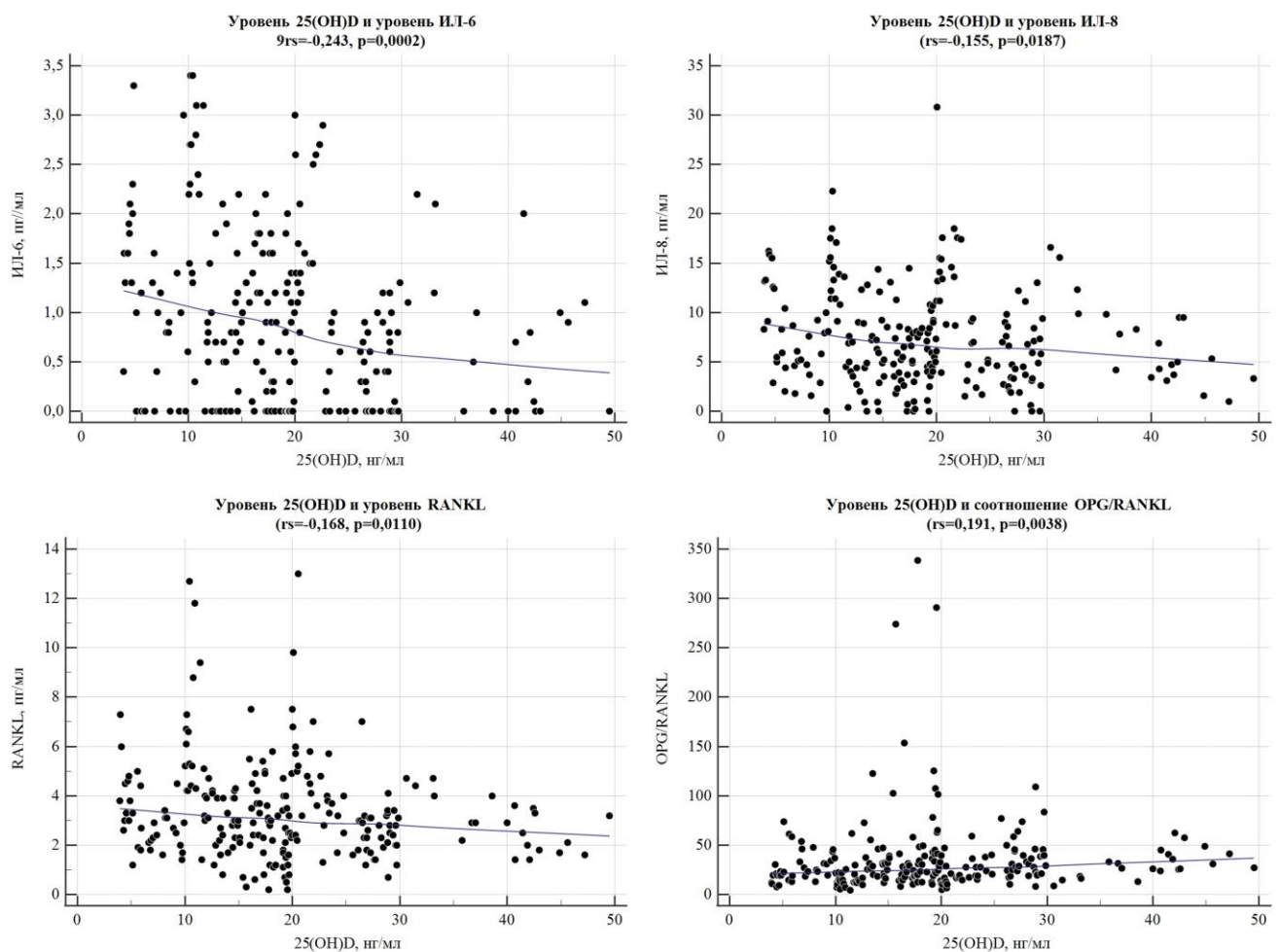


Рисунок 5.14. Корреляционные связи концентрации исследуемых цитокинов с уровнем 25(OH)D.

Концентрация 25(OH)D показала обратную связь с уровнями ИЛ-6 ($r_s = -0,243$; $p = 0,0002$), ИЛ-8 ($r_s = -0,155$; $p = 0,0187$) и RANKL ($r_s = -0,168$; $p = 0,0110$) на фоне положительной корреляции с величиной OPG/RANKL ($r_s = 0,191$; $p = 0,0038$).

На рисунке 5.15 представлены графики корреляции уровней цитокинов с сывороточным содержанием отдельных гормонов.

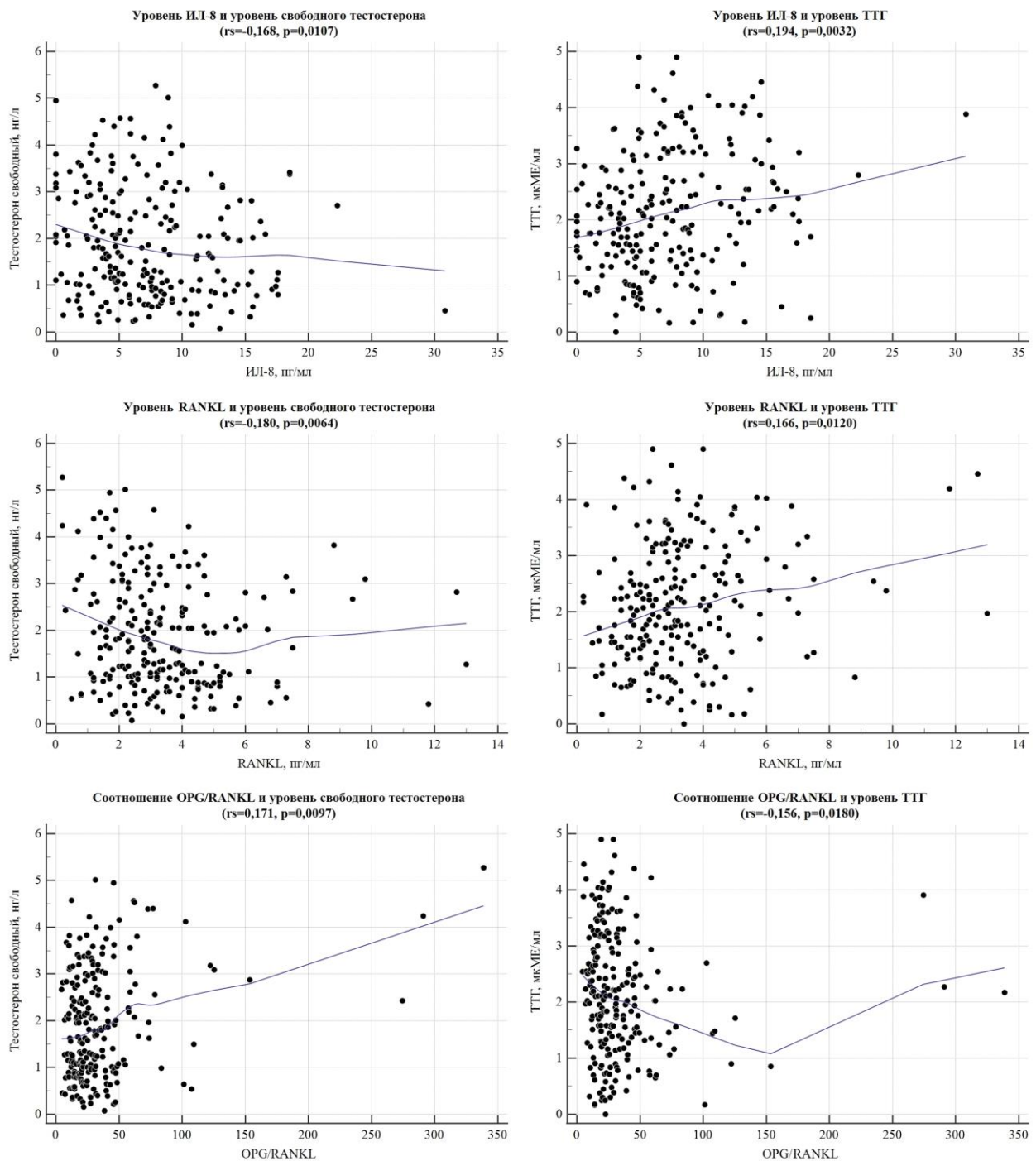


Рисунок 5.15. Корреляционные связи концентрации исследуемых цитокинов с уровнем отдельных гормонов.

Установлено, что сывороточные концентрации ИЛ-8 и RANKL характеризовались достоверной обратной корреляцией с содержанием свободного тестостерона ($r_s=-0,168$; $p=0,0107$ и $r_s=-0,180$; $p=0,0064$ соответственно) на фоне положительной корреляционной связи с уровнем ТТГ ($r_s=0,194$; $p=0,0032$ и $r_s=0,166$; $p=0,0120$ соответственно). В свою очередь, величина соотношения OPG/RANKL демонстрировала положительную корреляцию с уровнем свободного тестостерона ($r_s=0,171$; $p=0,0097$) и отрицательную – с концентрацией ТТГ свободного тестостерона ($r_s=-0,156$; $p=0,0180$).

Результаты корреляционного анализа между сывороточными уровнями изученных цитокинов в группе женщин с КС представлены в таблице 5.1.

Таблица 5.1

Показатели коэффициентов ранговой корреляции Спирмена между значениями отдельных цитокинов у женщин с климактерическим синдромом (n=229)

Переменные	ИЛ-8	RANKL	OPG	OPG/RANKL
ИЛ-6	0,396	0,355	-	-0,340
ИЛ-8	-	0,440	-	-0,417
ФНО α		-	-0,131	-
RANKL		-	-	-0,887
OPG			-	0,410

Примечание: в таблице представлены только статистически значимые ($p<0,05$) значения коэффициентов корреляции.

Было установлено наличие положительной связи концентраций ИЛ-6 с показателями ИЛ-8 ($r_s=0,396$; $p<0,0001$), RANKL ($r_s=0,355$; $p<0,0001$) и отрицательной – с величиной индекса OPG/RANKL ($r_s=-0,340$; $p<0,0001$). Содержание ИЛ-8 продемонстрировало положительную корреляцию с уровнем RANKL ($r_s=0,440$; $p<0,0001$) и отрицательную – с соотношением OPG/RANKL ($r_s=-0,417$; $p<0,0001$). Значения концентрации ФНО α показали обратную связь с

содержанием OPG ($r_s = -0,131$; $p = 0,0484$). Помимо этого, концентрации RANKL и OPG характеризовались достоверной ($p < 0,0001$) разнонаправленной корреляцией с индексом OPG/RANKL ($r_s = -0,887$ и $r_s = 0,410$ соответственно).

Таким образом, женщины в ранней постменопаузе, страдающие климактерическим синдромом, характеризуются достоверным ($p < 0,05$) повышением сывороточной концентрации интерлейкина-6, интерлейкина-8, RANKL и близкой к достоверности тенденцией ($p < 0,1$) к снижению индекса OPG/RANKL на фоне отсутствия достоверных изменений ($p > 0,05$) уровней интерлейкина-1 β , фактора некроза опухолей α и остеопротегерина.

Итоговая оценка шкалы Грина демонстрирует достоверную ($p < 0,0001$) положительную корреляцию с уровнем ИЛ-8 и RANKL в сочетании с отрицательной корреляционной связью с соотношением OPG/RANKL.

Сывороточное содержание уровня ИЛ-1 β характеризуется достоверной обратной корреляции с выраженностью трудностей с концентрацией внимания ($p < 0,05$). Для содержания ИЛ-6 характерна обратная связь с трудностью с концентрацией внимания ($p < 0,05$) на фоне положительной корреляции с чувством усталости или недостатка энергии, тяжестью приливов, степенью ночной потливости и суммарной тяжестью ВМС ($p < 0,001 - p < 0,05$).

Как концентрация ИЛ-8, так и уровень RANKL демонстрируют прямую корреляцию с тяжестью нарушения сна, выраженностью приступов тревоги и паники, чувства усталости или недостатка энергии, чувства недовольства или депрессии, тяжестью приливов, степенью ночной потливости, а также суммарной выраженностью нарушений психосоциальной сферы и вазомоторных симптомов ($p < 0,0001 - p < 0,01$). При этом содержание RANKL также обладает достоверной ($p < 0,01$) прямой корреляцией со степенью потери интереса к сексу (кластер сексуальной сферы).

Сывороточную концентрацию остеопротегерина отличает наличие достоверной положительной корреляционной связи со степенью потери интереса ко многим вещам ($p < 0,05$) на фоне отрицательной корреляции с интенсивностью мышечных и суставных болей ($p < 0,05$). Значение OPG/RANKL характеризуется

отрицательной корреляцией с тяжестью нарушения сна, выраженностью приступов тревоги и паники, чувства усталости или недостатка энергии, чувства недовольства или депрессии, давления в голове и теле, тяжестью приливов, степенью ночной потливости, потери интереса к сексу, степенью нарушений психосоциальной сферы и вазомоторных симптомов ($p < 0,0001$ – $p < 0,05$).

Концентрация 25(OH)D обладает достоверной обратной связью с уровнями ИЛ-6, ИЛ-8 и RANKL ($p < 0,001$ – $p < 0,05$) на фоне положительной корреляции с величиной OPG/RANKL ($p < 0,01$).

Сывороточные концентрации ИЛ-8 и RANKL характеризуются достоверной обратной корреляцией с содержанием свободного тестостерона ($p < 0,01$ – $p < 0,05$) на фоне положительной корреляционной связи с уровнем ТТГ ($p < 0,01$ – $p < 0,05$). В свою очередь, величина соотношения OPG/RANKL демонстрирует положительную корреляцию с уровнем свободного тестостерона ($p < 0,01$) и отрицательную – с концентрацией ТТГ свободного тестостерона ($p < 0,05$).

Концентрация ИЛ-6 обладает положительной корреляцией с показателями ИЛ-8 и RANKL ($p < 0,0001$) на фоне отрицательной связи с величиной индекса OPG/RANKL ($p < 0,0001$). Для содержания ИЛ-8 характерна положительная корреляция с уровнем RANKL ($p < 0,0001$) и отрицательная – с соотношением OPG/RANKL ($p < 0,0001$). Значения концентрации ФНО α демонстрируют обратную связь с содержанием OPG ($p < 0,05$). Помимо этого, концентрации RANKL характеризуются достоверной отрицательной ($p < 0,0001$), а OPG – положительной ($p < 0,0001$) корреляцией с индексом OPG/RANKL.

РАЗДЕЛ 6

ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА ВИТАМИНА D В ЛЕЧЕНИИ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Для определения эффективности использования препарата витамина D в комплексной терапии климактерического синдрома 229 пациентов с КС были распределены в 4 равноценные группы. Женщины выделенных групп не отличались друг от друга по возрасту, частоте и тяжести симптомов КС, а также по лабораторным показателям. Первая группа (основная группа Ia, n=58) получала стандартную гормональную заместительную терапию (ЗГТ) в течение 6 месяцев. Во вторую группу вошли 57 женщин (основная группа Ib, n=57), которым в дополнение к аналогичному 6 месячному курсу ЗГТ был назначен прием холекальциферола. Лечение третьей и четвертой группы предусматривало соответственно изолированный прием фитоэстрогенов (основная группа IIa, n=57) и сочетание их с препаратом витамина D (основная группа IIб, n=57) в течение аналогичного периода времени. В динамике лечения производилась оценка как клинических проявлений КС, так уровней в сыворотке периферической крови отдельных цитокинов.

По истечении 6 месячного курса терапии повторно было обследовано 209 пациентов, из них 53 и 51 женщина относились к основным группам Ia и Ib, а 55 и 50 женщин – к основным группам IIa и IIб соответственно. Все женщины прошли повторное анкетирование с помощью опросника оценки тяжести симптомов менопаузальных расстройств по шкале Грина.

В сыворотке периферической крови, отобранной утром натощак, определяли содержание 25(OH)D, цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8, RANKL, OPG и рассчитывали соотношение OPG/RANKL. Контрольную группу составили 73 женщины в период ранней постменопаузы без клинических признаков КС. Для всех вышеуказанных показателей перед началом курса лечения и по окончании его рассчитывались значения медианы и первого-третьего квартилей (Q1-Q3).

Сравнение результатов обследования после прохождения описанного выше 6 месячного курса лечения между собой, а также с показателями женщин контрольной группы проводили с помощью рангового однофакторного анализа Крускала-Уоллиса, а затем для парных сравнений – критерия Данна. Сравнение двух связанных выборок (до лечения и через 6 месяцев терапии) проводили с использованием Т-критерия Вилкоксона.

6.1. Сравнительный анализ частоты и тяжести симптомов КС у женщин в динамике терапии

Использование заместительной гормонотерапии привело к снижению частоты регистрации ряда симптомов КС как в группе с изолированным приемом гормональных препаратов, так и в группе с использованием комплекса ЗГТ и холекальциферола (таблица 6.1). В частности, изолированное использование ЗГТ привело к достоверному снижению удельного веса женщин, предъявляющих жалобы на нарушения сна, чувство недовольства или депрессию, головные боли и ночную потливость, а также вазомоторные симптомы в целом ($p < 0,05$). В свою очередь, ЗГТ в комплексе с препаратом витамина D сопровождалась ($p < 0,05 - < 0,01$) не только снижением частоты как вышеперечисленных симптомов, но и достоверным уменьшением частоты регистрации жалоб на чувство напряженности и нервозности, приступы тревоги и паники, чувство усталости или недостатка энергии и приливы ($p < 0,05$). Кроме того, в данной группе женщин зарегистрирована тенденция ($p < 0,1$) к снижению частоты потери интереса ко многим вещам, а также суммарной частоты симптомов психосоциальной сферы.

Оценка тяжести течения КС в динамике терапии показала (таблица 6.2), что на фоне использования изолированной ЗГТ отмечено достоверное снижение тяжести 17 из 21 симптома КС, итоговой суммы баллов во всех четырех кластерах шкалы Грина, тяжести течения КС в целом ($< 0,05 - p < 0,001$). Использование комплекса ЗГТ и препарат витамина D сопровождалось снижением тяжести 19 симптомов КС ($p < 0,05 - < 0,001$), а тяжесть одного симптома характеризовалась

Таблица 6.1

Частота симптомов по шкале Грина среди женщин с климактерическим синдромом в динамике заместительной гормонотерапии

Симптом	Основная группа Ia				Основная группа Ib			
	До лечения (n=58)		После лечения (n=53)		До лечения (n=57)		После лечения (n=51)	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
1. Быстрое или сильное сердцебиение	7	12,1	4	7,5	4	7,0	2	3,9
2. Чувство напряженности, нервозности	33	56,9	24	45,3	33	57,9	18	35,3 *0,032
3. Нарушения сна	45	77,6	30	56,6 *0,032	44	77,2	28	54,9 *0,026
4. Возбудимость	10	17,2	6	11,3	8	14,0	5	9,8
5. Приступы тревоги, паники	31	53,4	24	45,3	36	63,2	20	39,2 *0,023
6. Трудности в концентрации внимания	14	24,1	11	20,8	21	36,8	13	25,5
7. Чувство усталости или недостатка энергии	32	55,2	22	41,5	44	77,2	29	56,9 *0,042
8. Потеря интереса ко многим вещам	28	48,3	19	35,8	22	38,6	11	21,6 *0,087
9. Чувство недовольства или депрессия	44	75,9	29	54,7 *0,033	45	78,9	25	49,0 *0,003
10. Плаксивость	7	12,1	5	9,4	7	12,3	3	5,9
11. Раздражительность	36	62,1	25	47,2	33	57,9	21	41,2
12. Чувство головокружения или обморок	21	36,2	15	28,3	26	45,6	17	33,3
13. Давление или напряжение в голове, теле	18	31,0	14	26,4	24	42,1	14	27,5

Таблица 6.1 (продолжение)

Симптом	Основная группа Ia				Основная группа Ib			
	До лечения (n=58)		После лечения (n=53)		До лечения (n=57)		После лечения (n=51)	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
14. Чувство онемения и дрожь в различных частях тела	5	8,6	4	7,5	13	22,8	7	13,7
15. Головные боли	45	77,6	30	56,6 * ^{0,032}	49	86,0	30	58,8 * ^{0,003}
16. Мышечные и суставные боли	12	20,7	9	17,0	12	21,1	8	15,7
17. Слабость в руках или ногах	14	24,1	10	18,9	19	33,3	9	17,6
18. Затрудненное дыхание	13	22,4	8	15,1	7	12,3	5	9,8
19. Приливы	40	69,0	30	56,6	43	75,4	27	52,9 * ^{0,026}
20. Ночная потливость	39	67,2	24	45,3 * ^{0,034}	38	66,7	23	45,1 * ^{0,041}
21. Потеря интереса к сексу	15	25,9	10	18,9	14	24,6	8	15,7
1-11. Психосоциальная сфера	58	100,0	53	100,0	57	100,0	47	92,2 * ^{0,078}
12-18. Соматические симптомы	56	96,6	48	90,6	54	94,7	44	86,3
19-20. ВМС	48	82,8	34	64,2 * ^{0,045}	49	86,0	34	66,7 * ^{0,033}
21. Сексуальная сфера	15	25,9	10	18,9	14	24,6	8	15,7
ВСЕГО	58	100,0	53	100,0	57	100,0	51	100,0

Примечание: Основная группа Ia – женщины с КС, терапия которых в течение 6 месяцев включала только прием ЗГТ; основная группа Ib – женщины с КС, терапия которых в течение 6 месяцев включала прием ЗГТ и препарата витамина D. * – значения P в сравнении с частотой симптома в группе до начала терапии.

Таблица 6.2

**Тяжесть симптомов по шкале Грина среди женщин с климактерическим синдромом в динамике заместительной
гормонотерапии, баллы**

Симптом	Основная группа Ia		Основная группа Ib		Р между показател ями после лечения
	До лечения (n=58)	После лечения (n=53)	До лечения (n=57)	После лечения (n=51)	
1. Быстрое или сильное сердцебиение	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]	
2. Чувство напряженности, нервозности	1 [0;2]	0 [0;2] * $<0,001$	1 [0;2]	0 [0;1] * $<0,001$	0,093
3. Нарушения сна	2 [1;2,75]	1 [0;2] * $<0,001$	2 [1;3]	1 [0;1,5] * $<0,001$	
4. Возбудимость	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0] * $0,016$	
5. Приступы тревоги, паники	1 [0;2]	0 [0;2] * $<0,001$	2 [0;3]	0 [0;1] * $<0,001$	
6. Трудности в концентрации внимания	0 [0;0]	0 [0;0] * $0,016$	0 [0;2]	0 [0;0,5] * $<0,001$	
7. Чувство усталости или недостатка энергии	1 [0;2]	0 [0;2] * $<0,001$	2 [1;3]	1 [0;2] * $<0,001$	
8. Потеря интереса ко многим вещам	0 [0;2]	0 [0;1] * $0,002$	0 [0;1]	0 [0;0] * $<0,001$	
9. Чувство недовольства или депрессия	2 [1;2]	1 [0;2] * $<0,001$	2 [1;3]	0 [0;1] * $<0,001$	
10. Плаксивость	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0] * $0,031$	
11. Раздражительность	1 [0;2]	0 [0;2] * $<0,001$	1 [0;2]	0 [0;1] * $<0,001$	

Таблица 6.2 (продолжение)

Симптом	Основная группа Ia		Основная группа Ib		Р между показател ями после лечения
	До лечения (n=58)	После лечения (n=53)	До лечения (n=57)	После лечения (n=51)	
12. Чувство головокружения или обморок	0 [0;1]	0 [0;1] * ^{0,004}	0 [0;2]	0 [0;1] * ^{<0,001}	
13. Давление или напряжение в голове, теле	0 [0;1]	0 [0;1] * ^{0,016}	0 [0;1]	0 [0;1] * ^{<0,001}	
14. Чувство онемения и дрожь в различных частях тела	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0] * ^{<0,001}	
15. Головные боли	2 [1;3]	1 [0;2] * ^{<0,001}	2 [1;3]	1 [0;1] * ^{<0,001}	
16. Мышечные и суставные боли	0 [0;0]	0 [0;0] * ^{0,016}	0 [0;0]	0 [0;0] * ^{0,004}	
17. Слабость в руках или ногах	0 [0;0]	0 [0;0] * ^{0,016}	0 [0;2]	0 [0;0] * ^{<0,001}	
18. Затрудненное дыхание	0 [0;0]	0 [0;0] * ^{0,016}	0 [0;0]	0 [0;0] * ^{0,063}	
19. Приливы	2 [0;3]	1 [0;2] * ^{<0,001}	2 [1;3]	1 [0;2] * ^{<0,001}	
20. Ночная потливость	2 [0;3]	0 [0;2] * ^{<0,001}	2 [0;3]	0 [0;1] * ^{<0,001}	
21. Потеря интереса к сексу	0 [0;0,75]	0 [0;0] * ^{0,031}	0 [0;0]	0 [0;0] * ^{0,004}	
1-11. Психосоциальная сфера	10 [6;14]	6 [5;11] * ^{<0,001}	12 [8;14]	6 [3;7,5] * ^{<0,001}	0,024
12-18. Соматические симптомы	5 [3;6,75]	3 [2;5] * ^{<0,001}	6 [3;7]	3 [1;4] * ^{<0,001}	0,036

Таблица 6.2 (продолжение)

Симптом	Основная группа Ia		Основная группа Ib		Р между показател ями после лечения
	До лечения (n=58)	После лечения (n=53)	До лечения (n=57)	После лечения (n=51)	
19-20. ВМС	3 [1;5]	2 [0;4] * $<0,001$	3 [2;5]	1 [0;2] * $<0,001$	
21. Сексуальная сфера	0 [0;0,75]	0 [0;0] * $0,031$	0 [0;0]	0 [0;0] * $0,004$	
ВСЕГО	19 [13,25;24,75]	12 [10;18] * $<0,001$	21 [16;26]	10 [5,5;13] * $<0,001$	0,003

Примечание: Основная группа Ia – женщины с КС, терапия которых в течение 6 месяцев включала только прием ЗГТ; основная группа Ib – женщины с КС, терапия которых в течение 6 месяцев включала прием ЗГТ и препарата витамина D. * – значения Р в сравнении с тяжестью симптома в группе до начала терапии.

тенденцией к снижению ($p < 0,1$). В данной группе женщин также зарегистрировано достоверное снижение суммы баллов во всех кластерах и тяжести течения КС в целом ($p < 0,01$ – $p < 0,001$). Наряду с этим необходимо отметить, что включение в курс терапии женщин с КС препарата витамина D позволило достичь более выраженного снижения тяжести симптомов психосоциальной сферы, соматических симптомов ($p < 0,05$) и общей суммы баллов по шкале Грина ($p < 0,01$) в сравнении с аналогичными показателями женщин, принимавших только ЗГТ.

Частота регистрации симптомов КС на фоне изолированного приема фитоэстрогенов не претерпела существенных изменений (таблица 6.3). В то же время, использование комплекса фитоэстрогенотерапии с приемом холекальциферола сопровождалась достоверным ($p < 0,05$) снижением частоты регистрации нарушений сна, а также тенденцией ($p < 0,1$) к снижению частоты жалоб на чувство недовольства или депрессию, приливы, и вазомоторные симптомы в целом.

Изолированный прием фитоэстрогенов сопровождался (таблица 6.4) достоверным снижением тяжести 14 симптомов КС, итоговой суммы баллов в кластерах психосоциальной сферы, соматических и вазомоторных симптомов и шкалы Грина в целом ($p < 0,05$ – $p < 0,001$). В случае использования комплекса фитоэстрогенов с холекальциферолом было обнаружено достоверное снижение тяжести 15 симптомов КС, итоговой суммы баллов в кластерах психосоциальной сферы, соматических и вазомоторных симптомов, а также шкалы Грина в целом ($p < 0,05$ – $p < 0,001$). Кроме того, назначение женщинам помимо фитоэстрогенов также холекальциферола обусловило через 6 месяцев комплексной терапии более выраженное снижение тяжести приступов тревоги и паники, а также головных болей ($p < 0,05$). Для женщин с КС, терапия которых предусматривала использование фитоэстрогенов с холекальциферолом, было также характерно достоверное снижение тяжести соматических симптомов ($p < 0,05$), общей тяжести КС ($p < 0,05$), и близкая к достоверности тенденция ($p < 0,1$) к снижению тяжести симптомов психосоциальной сферы.

Таблица 6.3

**Частота симптомов по шкале Грина среди женщин с климактерическим синдромом в динамике терапии
фитоэстрогенами**

Симптом	Основная группа IIa				Основная группа IIб			
	До лечения (n=57)		После лечения (n=55)		До лечения (n=57)		После лечения (n=50)	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
1. Быстрое или сильное сердцебиение	7	12,3	6	10,9	8	14,0	5	10,0
2. Чувство напряженности, нервозности	38	66,7	31	56,4	28	49,1	21	42,0
3. Нарушения сна	46	80,7	37	67,3	48	84,2	32	64,0 *0,031
4. Возбудимость	8	14,0	6	10,9	8	14,0	6	12,0
5. Приступы тревоги, паники	33	57,9	27	49,1	26	45,6	19	38,0
6. Трудности в концентрации внимания	15	26,3	11	20,0	22	38,6	12	24,0
7. Чувство усталости или недостатка энергии	38	66,7	30	54,5	34	59,6	23	46,0
8. Потеря интереса ко многим вещам	21	36,8	16	29,1	26	45,6	18	36,0
9. Чувство недовольства или депрессия	43	75,4	38	69,1	46	80,7	32	64,0 *0,087
10. Плаксивость	6	10,5	5	9,1	5	8,8	3	6,0
11. Раздражительность	36	63,2	32	58,2	35	61,4	23	46,0
12. Чувство головокружения или обморок	18	31,6	13	23,6	26	45,6	19	38,0
13. Давление или напряжение в голове, теле	18	31,6	14	25,5	20	35,1	13	26,0

Таблица 6.3 (продолжение)

Симптом	Основная группа IIa				Основная группа IIб			
	До лечения (n=57)		После лечения (n=55)		До лечения (n=57)		После лечения (n=50)	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
14. Чувство онемения и дрожь в различных частях тела	4	7,0	3	5,5	3	5,3	2	4,0
15. Головные боли	45	78,9	36	65,5	45	78,9	34	68,0
16. Мышечные и суставные боли	10	17,5	7	12,7	13	22,8	9	18,0
17. Слабость в руках или ногах	15	26,3	12	21,8	20	35,1	16	32,0
18. Затрудненное дыхание	5	8,8	3	5,5	5	8,8	4	8,0
19. Приливы	44	77,2	35	63,6	46	80,7	32	64,0 * ^{0,087}
20. Ночная потливость	35	61,4	30	54,5	32	56,1	23	46,0
21. Потеря интереса к сексу	9	15,8	7	12,7	14	24,6	12	24,0
1-11. Психосоциальная сфера	57	100,0	54	98,2	57	100,0	50	100,0
12-18. Соматические симптомы	52	91,2	49	89,1	56	98,2	46	92,0
19-20. ВМС	47	82,5	41	74,5	49	86,0	35	70,0 * ^{0,078}
21. Сексуальная сфера	9	15,8	7	12,7	14	24,6	12	24,0
ВСЕГО	57	100,0	54	98,2	57	100,0	50	100,0

Примечание: Основная группа IIa – женщины с КС, терапия которых в течение 6 месяцев включала только прием фитоэстрогенов; основная группа IIб – женщины с КС, терапия которых в течение 6 месяцев включала прием фитоэстрогенов и препарата витамина D. * – значения P в сравнении с частотой симптома в группе до начала терапии.

Таблица 6.4

**Тяжесть симптомов по шкале Грина среди женщин с климактерическим синдромом в динамике терапии
фитоэстрогенами, баллы**

Симптом	Основная группа IIa		Основная группа IIб		Р между показател ями после лечения
	До лечения (n=57)	После лечения (n=55)	До лечения (n=57)	После лечения (n=50)	
1. Быстрое или сильное сердцебиение	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]	
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}	
4. Возбудимость	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]	
5. Приступы тревоги, паники	1 [0;3]	0 [0;2] ^{*0,002}	0 [0;2]	0 [0;1] ^{*0,001}	0,045
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}	
10. Плаксивость	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]	
11. Раздражительность	1 [0;2]	1 [0;2] ^{*0,008}	1 [0;2]	0 [0;2] ^{*0,001}	

Таблица 6.4 (продолжение)

Симптом	Основная группа IIa		Основная группа IIб		Р между показател ями после лечения
	До лечения (n=57)	После лечения (n=55)	До лечения (n=57)	После лечения (n=50)	
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}	
14. Чувство онемения и дрожь в различных частях тела	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]	
15. Головные боли	2 [1;3]	2 [0;3] ^{*<0,001}	2 [1;3]	1 [0;1] ^{*<0,001}	0,015
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}	
18. Затрудненное дыхание	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]	
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}	
21. Потеря интереса к сексу	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]	
1-11. Психосоциальная сфера	10 [7;13]	9 [6;11] ^{*<0,001}	9 [7;12]	7 [5;9,75] ^{*<0,001}	0,057
12-18. Соматические симптомы	4 [3;6]	3 [1,5;4,5] ^{*<0,001}	5 [3;6]	2 [1;3] ^{*<0,001}	0,045

Таблица 6.4 (продолжение)

Симптом	Основная группа IIa		Основная группа IIб		Р между показателями после лечения
	До лечения (n=57)	После лечения (n=55)	До лечения (n=57)	После лечения (n=50)	
19-20. ВМС	3 [2;5]	3 [0,5;5] * $<0,001$	3 [2;4]	2 [0;4] * $<0,001$	
21. Сексуальная сфера	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]	
ВСЕГО	17 [13;22]	15 [11;19,5] * $<0,001$	18 [13;22]	13 [8;15,75] * $<0,001$	0,017

Примечание: Основная группа IIa – женщины с КС, терапия которых в течение 6 месяцев включала только прием фитоэстрогенов; основная группа IIб – женщины с КС, терапия которых в течение 6 месяцев включала прием фитоэстрогенов и препарата витамина D. * – значения Р в сравнении с тяжестью симптома в группе до начала терапии.

6.2. Сравнительный анализ сывороточных уровней витамина D и отдельных цитокинов у женщин в динамике терапии

Обследование женщин с КС после 6 месячного курса заместительной гормонотерапии показало (рисунок 6.1) закономерное повышение сывороточного содержания 25(OH)D в группе женщин, сочетающих ЗГТ с приемом препарата витамина D.

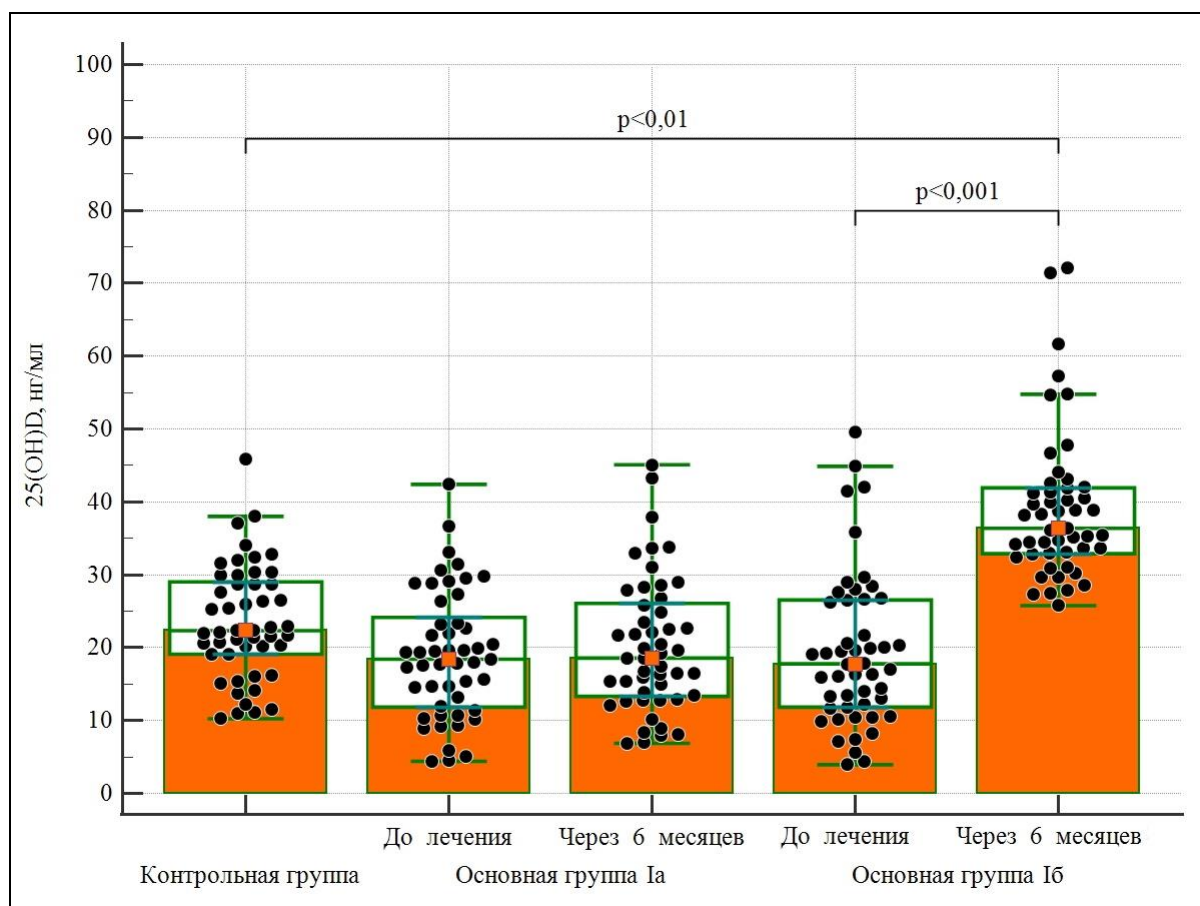


Рисунок 6.1. Уровни 25(OH)D в сыворотке крови женщин с КС в динамике заместительной гормонотерапии. Примечание: контрольная группа – женщины в период ранней постменопаузы без клинических признаков КС (n=73); основная группа Ia – женщины с КС, терапия которых в течение 6 месяцев включала только прием ЗГТ (n=58/53); основная группа Ib – женщины с КС, терапия которых в течение 6 месяцев включала прием ЗГТ и препарата витамина D (n=57/51).

Если в группе женщин, принимавших только ЗГТ сывороточные уровни

витамина D не изменялись, составив до и после терапии 18,76 [11,55; 23,41] и 18,58 [12,93; 26,75] нг/мл соответственно, то сочетание ЗГТ с приемом холекальциферола обеспечило достоверный ($p<0,001$) рост концентрации 25(OH)D в сыворотке крови с 17,83 [11,74; 26,70] нг/мл до 36,14 [32,89; 41,64] нг/мл, что также достоверно ($p<0,01$) превысило показатель контрольной группы, составивший 20,60 [13,53; 26,34] нг/мл.

Аналогичная динамика сывороточного уровня 25(OH)D была свойственна и для женщин с КС, принимавших в течение 6 месяцев фитоэстрогенотерапию (рисунок 6.2).

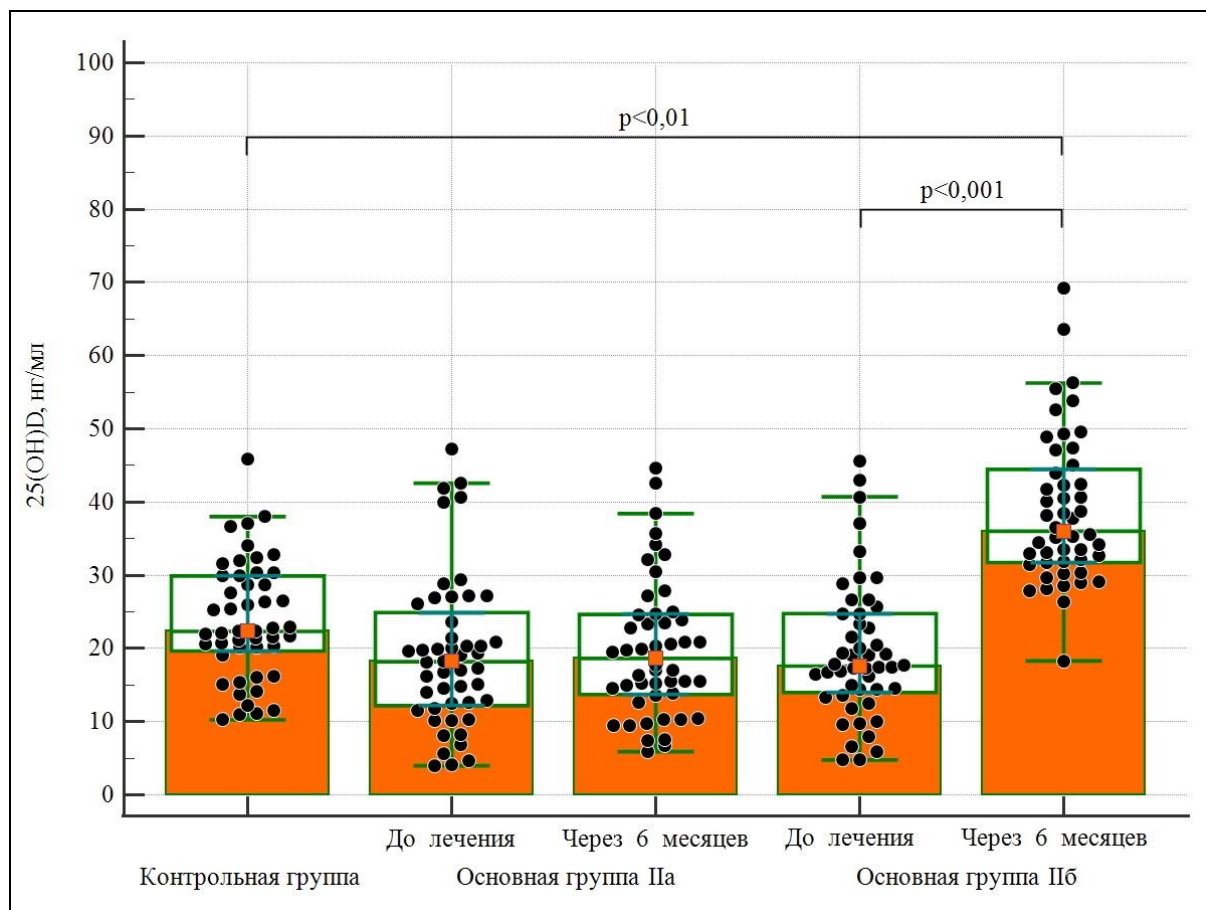


Рисунок 6.2. Уровни 25(OH)D в сыворотке крови женщин с КС в динамике фитоэстрогенотерапии. Примечание: контрольная группа – женщины в период ранней постменопаузы без клинических признаков КС ($n=73$); основная группа Ia – женщины с КС, терапия которых в течение 6 месяцев включала только прием фитоэстрогенов ($n=57/55$); основная группа Ib – женщины с КС, терапия которых в течение 6 месяцев включала прием фитоэстрогенов и препарата витамина D ($n=57/50$).

При изолированном приеме фитоэстрогенов концентрация витамина в сыворотке крови оставалась в динамике лечения на неизменном уровне – до терапии 18,16 [12,70; 24,23] нг/мл, а после лечения 17,71 [13,73; 24,01] нг/мл. В свою очередь, сочетание фитоэстрогенов с приемом холекальциферола обеспечило достоверное ($p<0,001$) повышение содержания 25(ОН)D в сыворотке с 17,77 [13,58; 24,76] нг/мл до значения 35,47 [31,49; 43,59] нг/мл, которое достоверно ($p<0,01$) превысило показатель контрольной группы.

В результате проведенного лечения претерпели изменения и сывороточные уровни отдельных цитокинов. В частности, в результате ЗГТ вне зависимости от использования женщинами препарата витамина D было отмечено достоверное ($p<0,001$) снижение концентрации ИЛ-6 (рисунок 6.3).

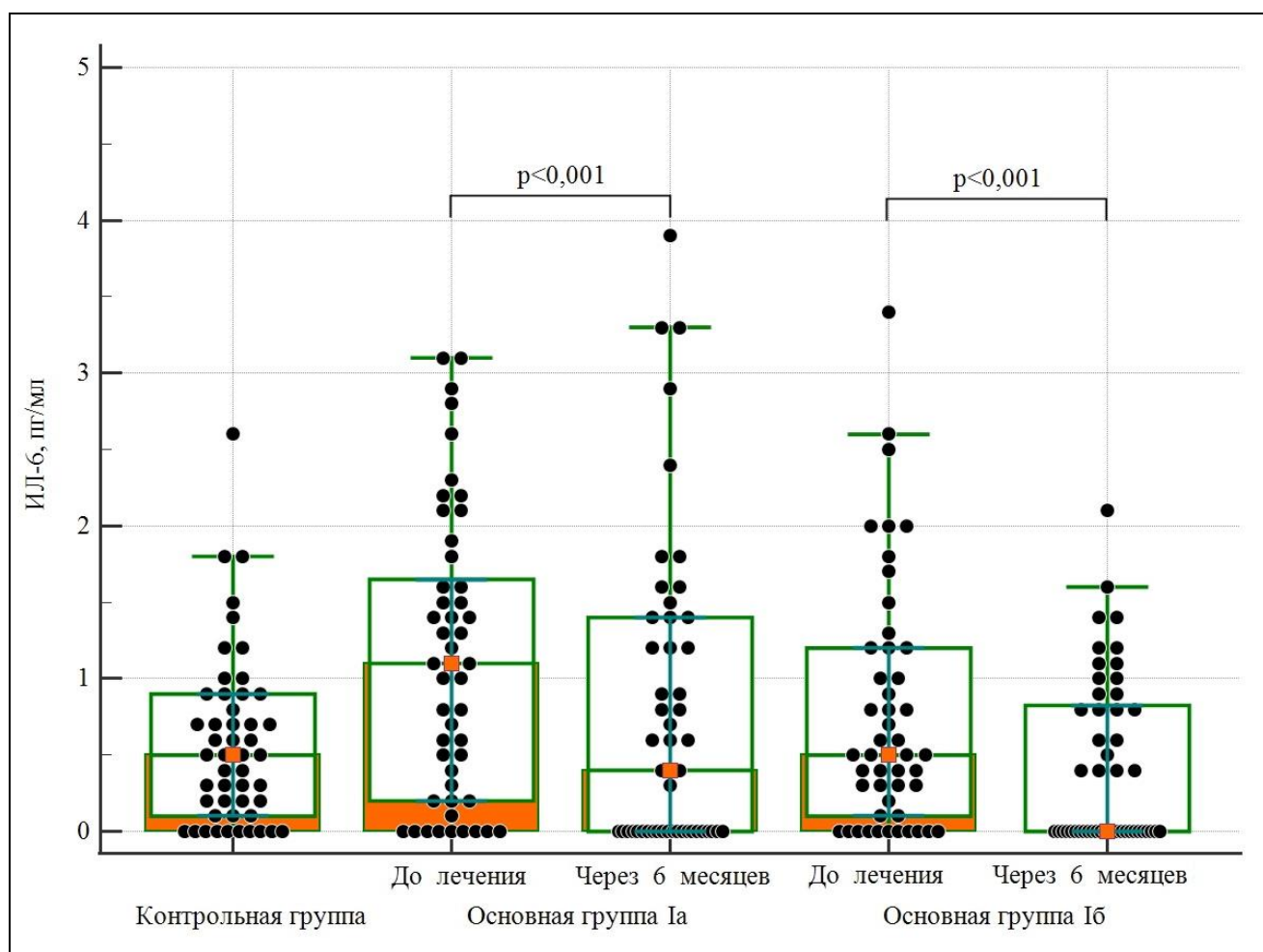


Рисунок 6.3. Уровни ИЛ-6 в сыворотке крови женщин с КС в динамике заместительной гормонотерапии. Примечание: см. рисунок 6.1.

Содержание указанного цитокина на фоне изолированной ЗГТ снизилось от 1,1 [0,2; 1,6] до 0,4 [0,0; 1,2] пг/мл, а при комбинации ЗГТ с препаратом витамина D – от 0,5 [0,1; 1,2] до 0,0 [0,0; 0,9] пг/мл. В результате, концентрация ИЛ-6 в обеих группах достоверно не отличалась ($p>0,05$) от показателя у женщин контрольной группы, равного 0,5 [0,1; 0,9] пг/мл.

Сходная картина наблюдалась и в группах женщин, принимавших фитоэстрогены (рисунок 6.4). Изолированный прием фитоэстрогенов сопровождался снижением уровня ИЛ-6 от 0,7 [0,0; 1,2] до 0,6 [0,0; 1,1] пг/мл ($p<0,05$), а комбинация с препаратом витамина D привела к уменьшению сывороточного содержания данного цитокина с 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 ($p>0,05$).

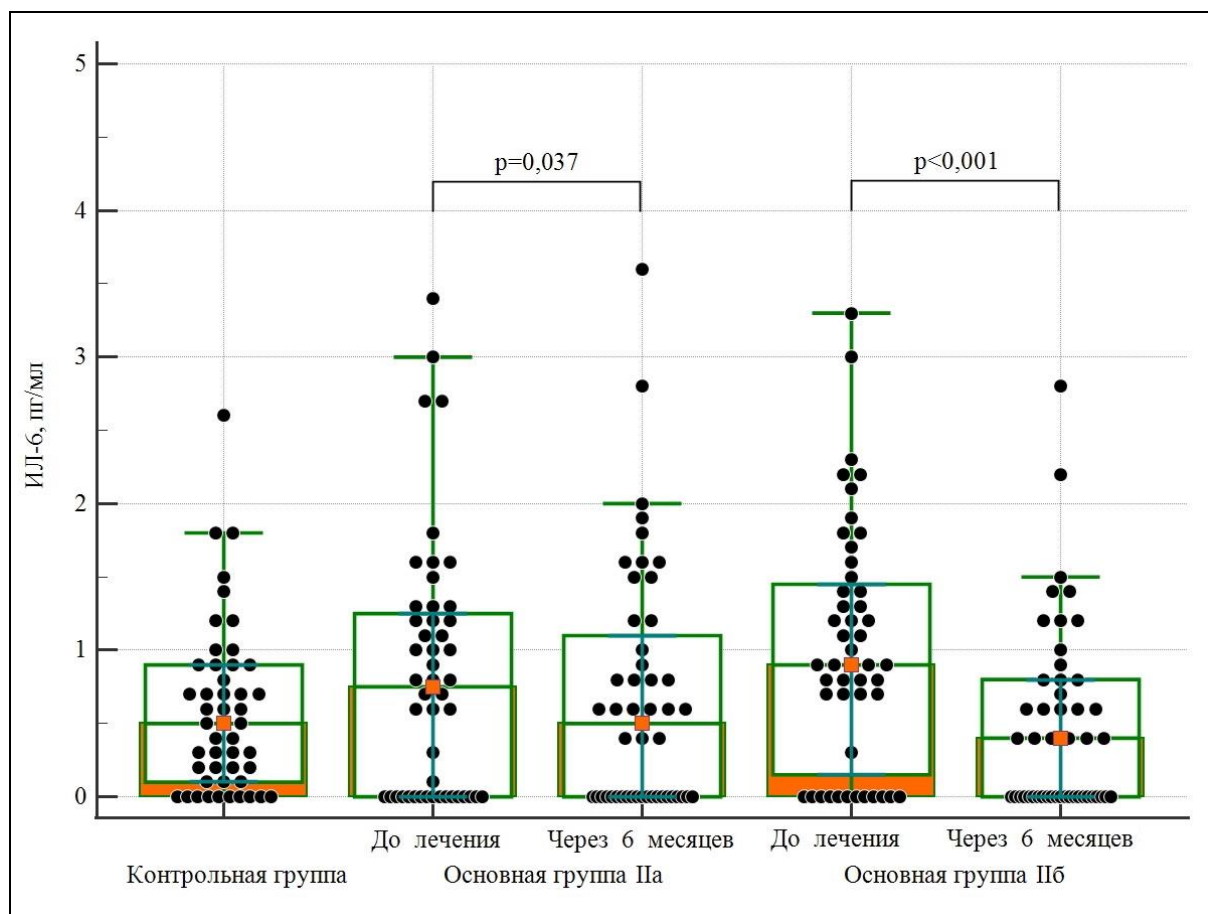


Рисунок 6.4. Уровни ИЛ-6 в сыворотке крови женщин с КС в динамике фитоэстрогенотерапии. Примечание: см. рисунок 6.2.

В отличие от показателей ИЛ-6 динамика уровней другого цитокина ИЛ-8 показала определенную благоприятную зависимость от приема препарата витамина D (рисунок 6.5 и рисунок 6.6). Изолированный прием гормонов сопровождался только лишь близкой к статистической значимости тенденцией ($p < 0,1$) к уменьшению концентрации данного цитокина – от 8,5 [4,9; 12,0] пг/мл до 7,1 [3,5; 11,2] пг/мл. Результатом же использования комплекса ЗГТ и витамина D было достоверное ($p < 0,001$) снижение содержания ИЛ-8 с 5,9 [3,5; 9,0] до 4,3 [2,8; 6,9] пг/мл. Следует отметить, что через 6 месяцев терапии значение медианы концентраций ИЛ-8 в основной группе Ia достоверно ($p < 0,05$) превышало аналогичный показатель, зарегистрированный у женщин контрольной группы и составлявший 5,3 [3,3; 8,4] пг/мл, а также аналогичный показатель группы IIб ($p < 0,01$).

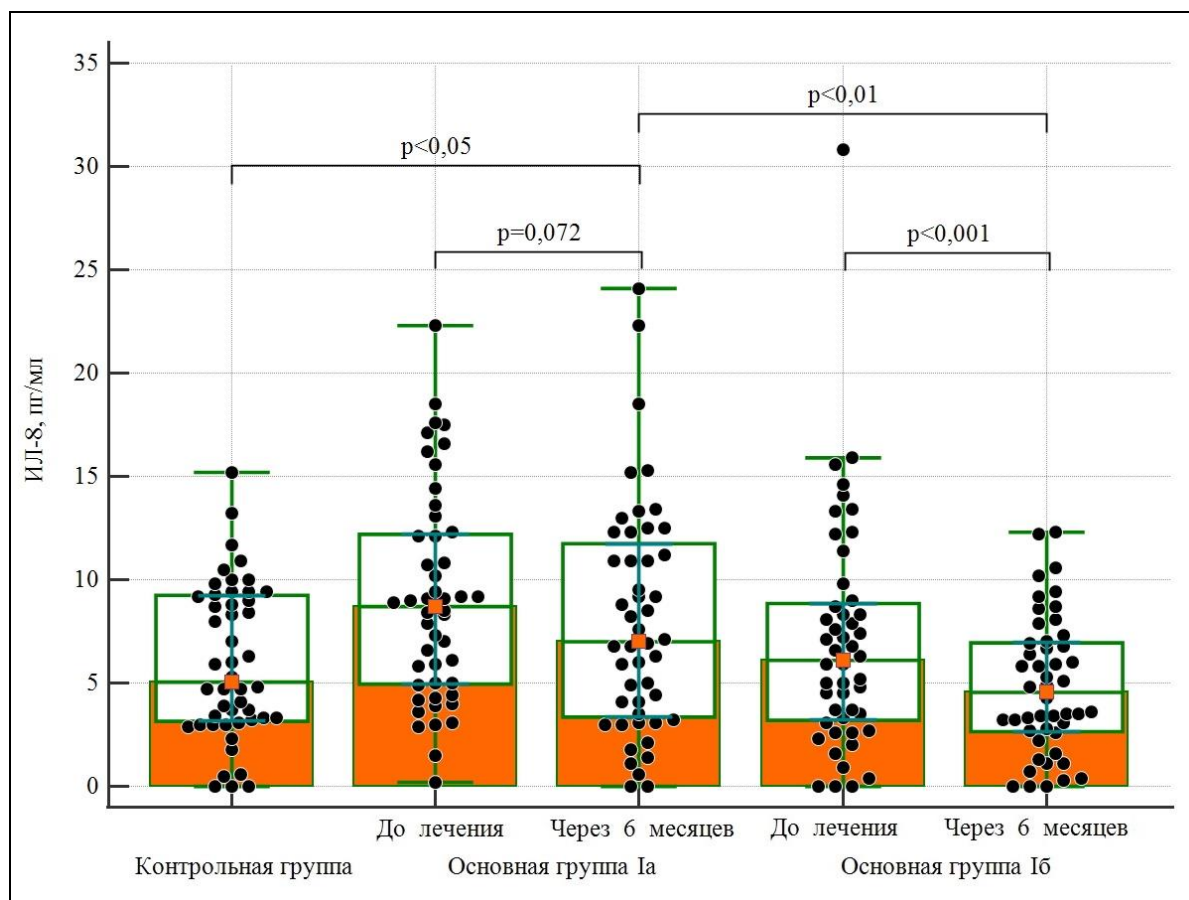


Рисунок 6.5. Уровни ИЛ-8 в сыворотке крови женщин с КС в динамике заместительной гормонотерапии. Примечание: см. рисунок 6.1.

В свою очередь, достоверное снижение содержания ИЛ-8 в сыворотке после 6 месяцев фитоэстрогенотерапии регистрировалось только при условии приема фитоэстрогенов в комплексе с холекальциферолом (рисунок 6.6). Концентрация цитокина до и после лечения в основной группе Па составила 5,5 [3,4; 9,0] и 6,8 [4,2; 10,2] пг/мл соответственно ($p>0,05$). При этом в основной группе Пб уровень ИЛ-8 до лечения составлял 5,5 [3,9; 8,7] пг/мл, а спустя 6 месяцев терапии – 4,5 [2,7; 6,0] пг/мл ($p<0,001$). Как и в группах женщин, принимавших ЗГТ, через 6 месяцев фитоэстрогенотерапии значение медианы концентраций ИЛ-8 в основной группе Па достоверно превышало аналогичный показатель контрольной группы ($p<0,05$), а также группы Пб ($p<0,01$).

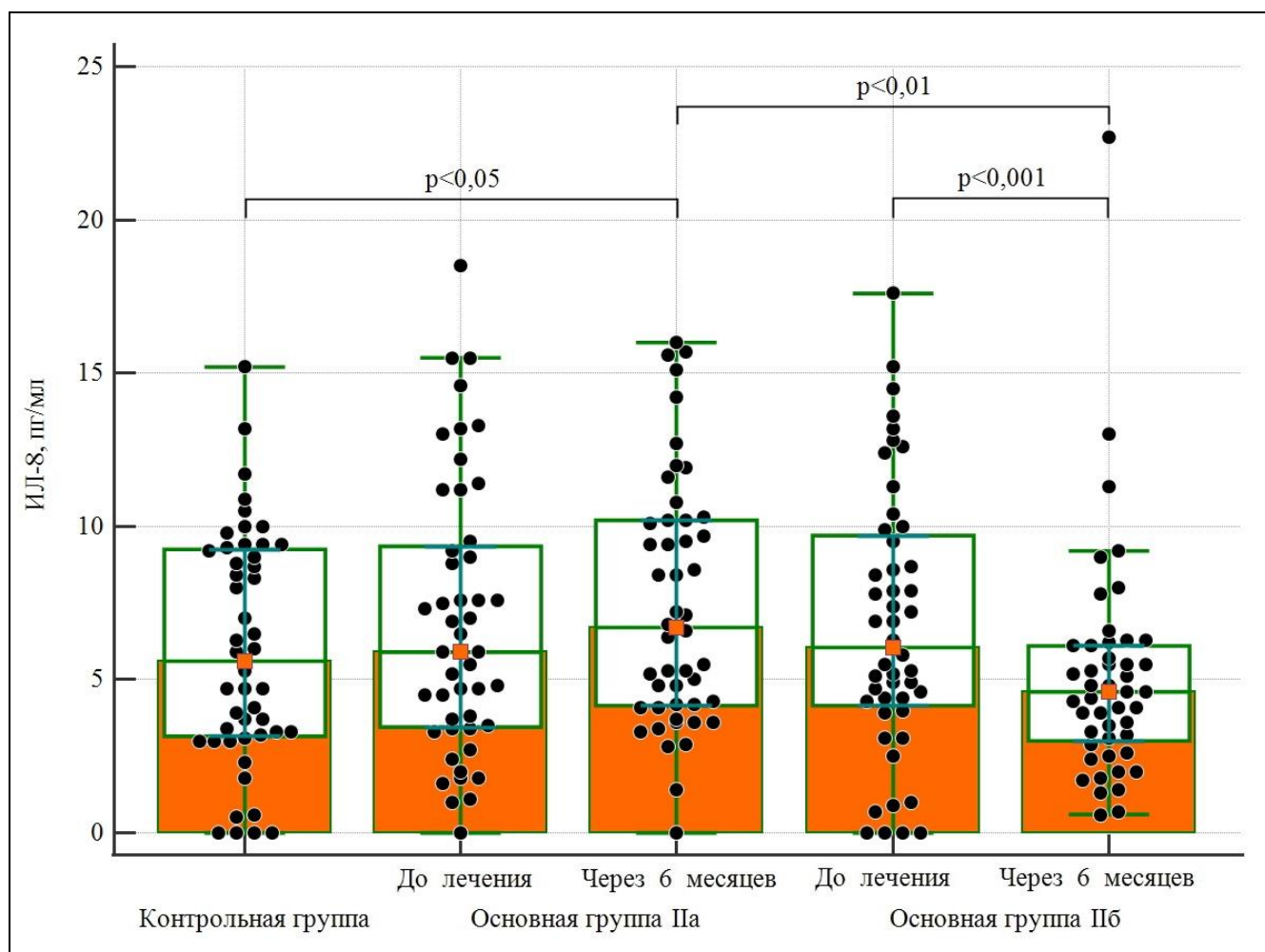


Рисунок 6.6. Уровни ИЛ-8 в сыворотке крови женщин с КС в динамике фитоэстрогенотерапии. Примечание: см. рисунок 6.2.

Изменение концентраций RANKL в сыворотке крови на фоне ЗГТ характеризовалось достоверным снижением ее только в случае сочетания гормонотерапии с приемом витамина D (рисунок 6.7). Концентрация данного маркера костного метаболизма до и после изолированной ЗГТ составила 3,2 [2,5; 4,3] и 3,1 [2,2; 3,9] пг/мл соответственно ($p>0,05$). В то же время, уровень RANKL до ЗГТ в комплексе с приемом холекальциферола был равен 3,1 [2,2; 4,5] пг/мл, а спустя 6 месяцев терапии – 2,5 [1,7; 3,2] пг/мл ($p<0,01$). Следует также отметить, что через 6 месяцев ЗГТ значение медианы концентрации RANKL в основной группе Ia достоверно превышало аналогичный показатель контрольной группы, составлявший 2,6 [1,8; 3,5] пг/мл ($p<0,05$), а также группы Ib ($p<0,05$).

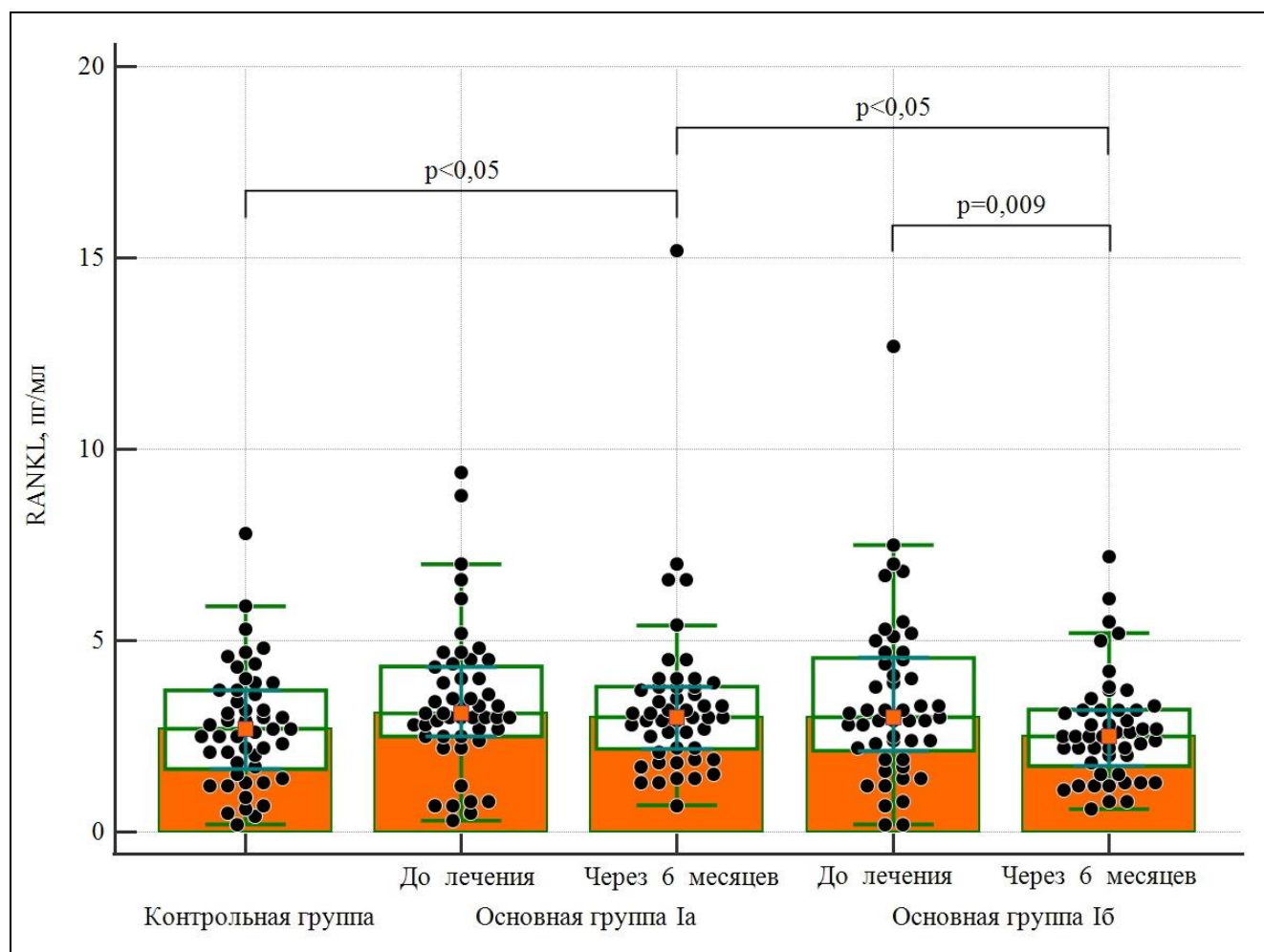


Рисунок 6.7. Уровни RANKL в сыворотке крови женщин с КС в динамике заместительной гормонотерапии. Примечание: см. рисунок 6.1.

Сходная картина динамики уровня RANKL наблюдалась и среди женщин, принимавших фитоэстрогенотерапию (рисунок 6.8). Значения данного цитокина до и после лечения без включения препарата витамина D составили 2,9 [2,0; 3,9] и 3,1 [2,3; 4,8] пг/мл ($p>0,05$). Прием же фитоэстрогенов в комплексе с холекальциферолом сопровождался достоверным ($p<0,05$) снижением уровня RANKL с 2,7 [2,0; 4,0] до 2,5 [1,8; 3,4] пг/мл. При этом через 6 месяцев изолированного приема фитоэстрогенов значение медианы концентраций RANKL было выше аналогичного показателя контрольной группы ($p<0,05$)

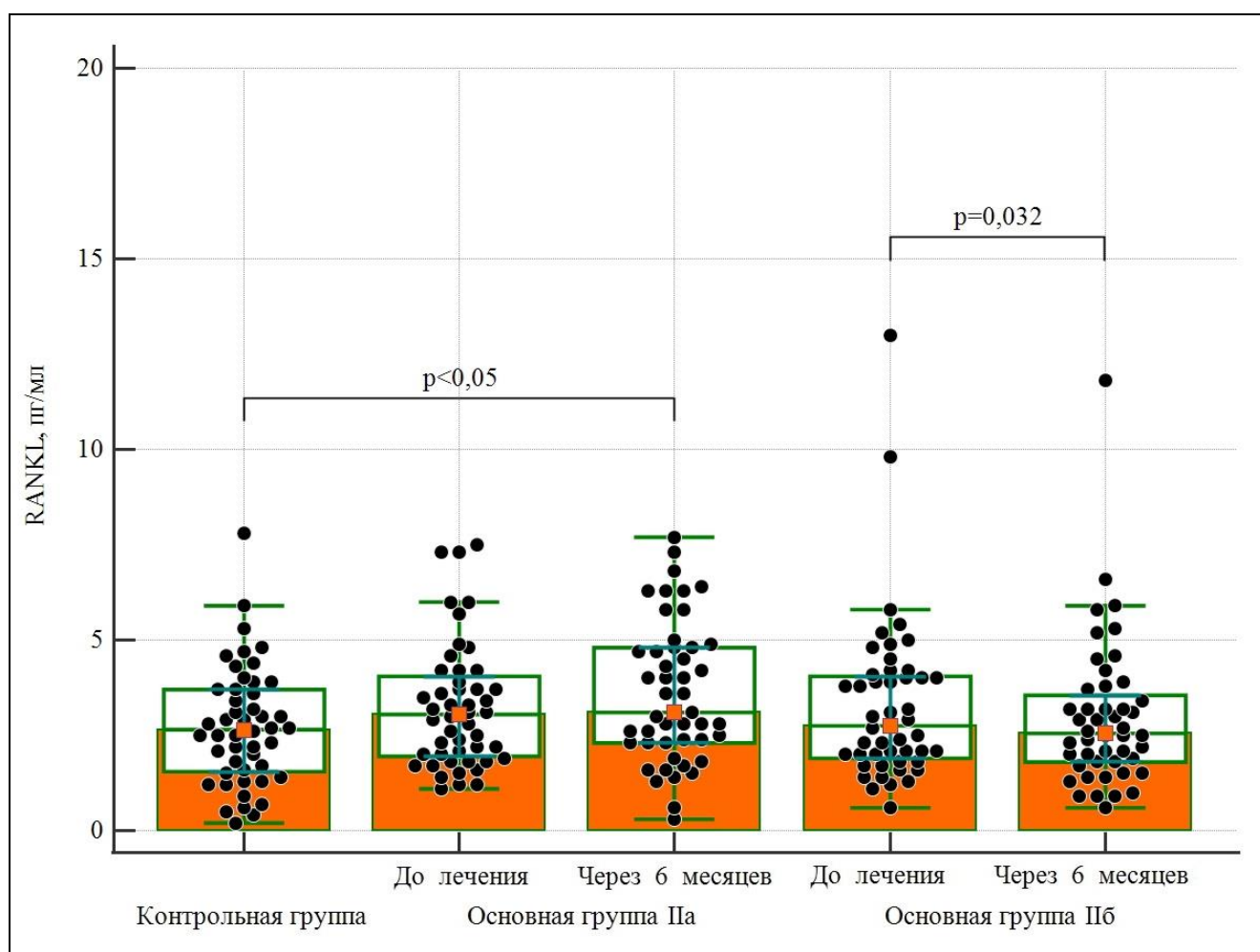


Рисунок 6.8. Уровни RANKL в сыворотке крови женщин с КС в динамике фитоэстрогенотерапии. Примечание: см. рисунок 6.2.

Изолированный прием гормональных препаратов не сопровождался изменениями сывороточного уровня OPG (рисунок 6.9). При значениях

концентрации данного цитокина до начала терапии 76,4 [62,8; 89,2] пг/мл содержание его через 6 месяцев было равно 75,9 [63,7; 91,6] пг/мл. Полученное к концу лечения значение OPG существенно не отличались ни от исходного показателя ($p>0,05$), ни от показателя контрольной группы, равного 77,0 [66,4; 93,0] пг/мл ($p>0,05$). Включение же в схему лечения холекальциферола сопровождалось повышением уровня OPG до уровня 83,2 [68,0; 100,4] пг/мл, который достоверно превысил как показатель в группе до лечения, составлявший 75,5 [62,6; 88,2] пг/мл ($p<0,05$), так и аналогичный показатель в группе, принимавшей только ЗГТ ($p<0,05$).

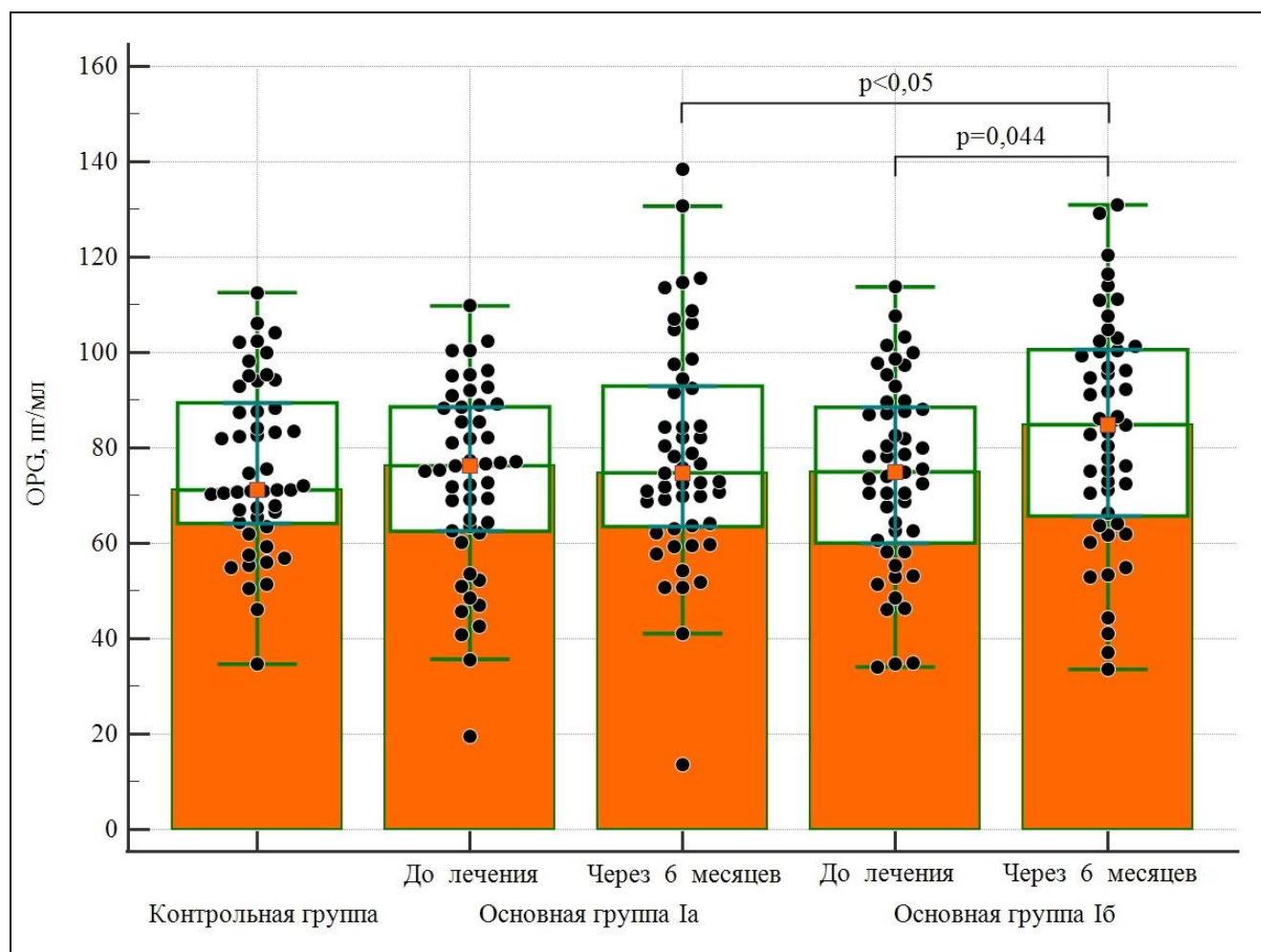


Рисунок 6.9. Уровни остеопротегерина в сыворотке крови женщин с КС в динамике заместительной гормонотерапии. Примечание: см. рисунок 6.1.

Терапия фитоэстрогенами, независимо от использования препарата

витамина D, не сопровождалась достоверными изменениями уровней OPG (рисунок 6.10). Значения концентрации остеопротегерина при изолированном использовании фитоэстрогенотерапии до и после лечения составили 75,5 [68,5; 86,5] и 82,6 [57,4; 98,3] пг/мл соответственно ($p>0,05$). В свою очередь, показатели в группе Пб, зарегистрированные перед началом терапии и через 6 месяцев, были равны 77,7 [70,4; 96,5] и 77,5 [64,2; 97,7] пг/мл соответственно ($p>0,05$).

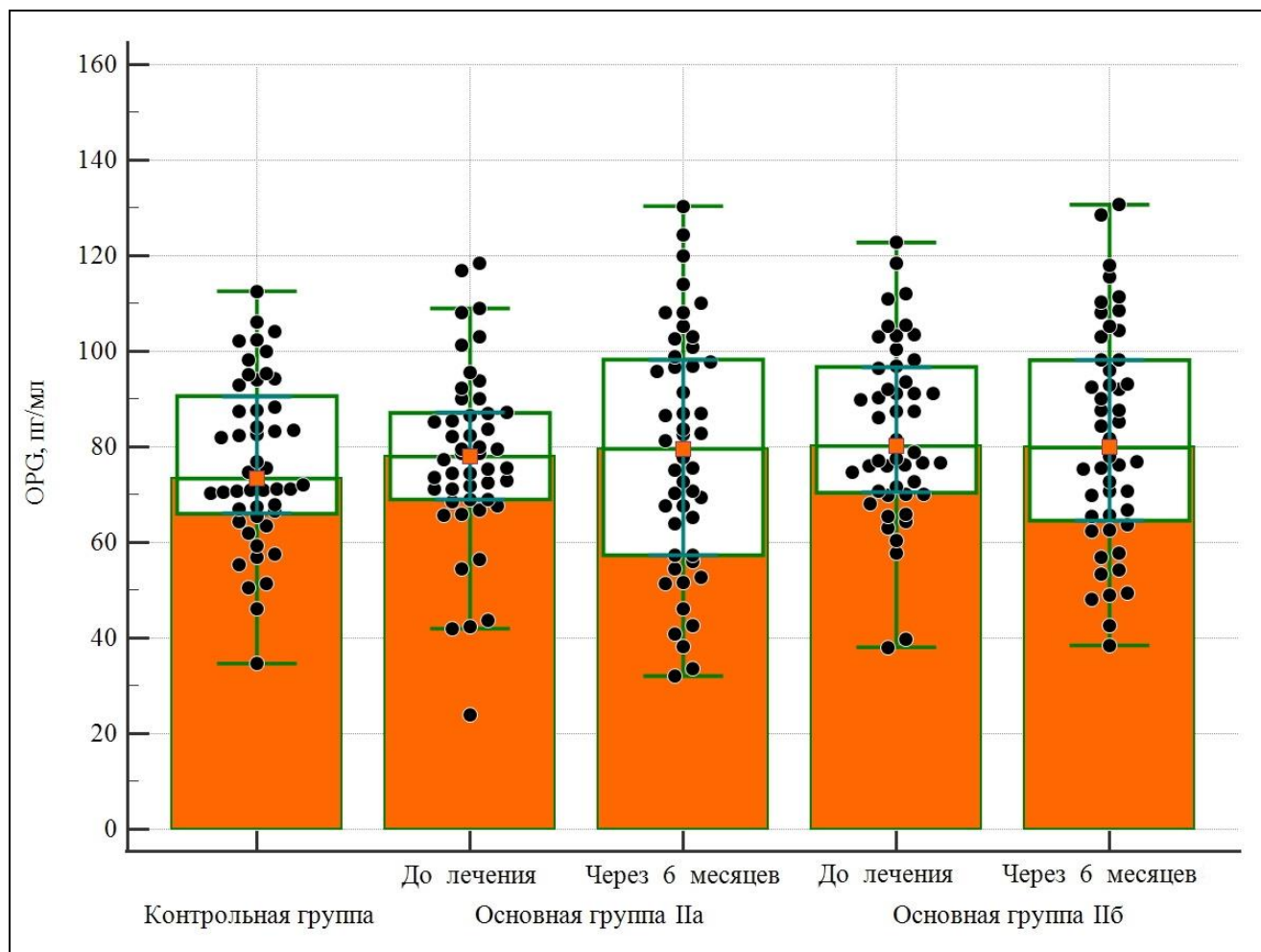


Рисунок 6.10. Уровни остеопротегерина в сыворотке крови женщин с КС в динамике фитоэстрогенотерапии. Примечание: см. рисунок 6.2.

На фоне ЗГТ не претерпели изменений значения индекса OPG/RANKL (рисунок 6.11). Величина соотношения OPG/RANKL после 6 месяцев изолированной гормонотерапии была равна 24,1 [18,1; 35,6] против 22,0 [16,4; 31,2] на исходном уровне ($p>0,05$). В свою очередь, показатели указанного

индекса до и после ЗГТ в комплексе с приемом холекальциферола были равны 25,2 [13,3; 40,6] и 30,1 [25,6; 47,7] ($p>0,05$). Достигнутые в процессе гормональной терапии значения в группах Ia и Ib достоверно не отличались ($p>0,05$) от показателя контрольной группы, составившего 26,6 [21,0; 44,3].

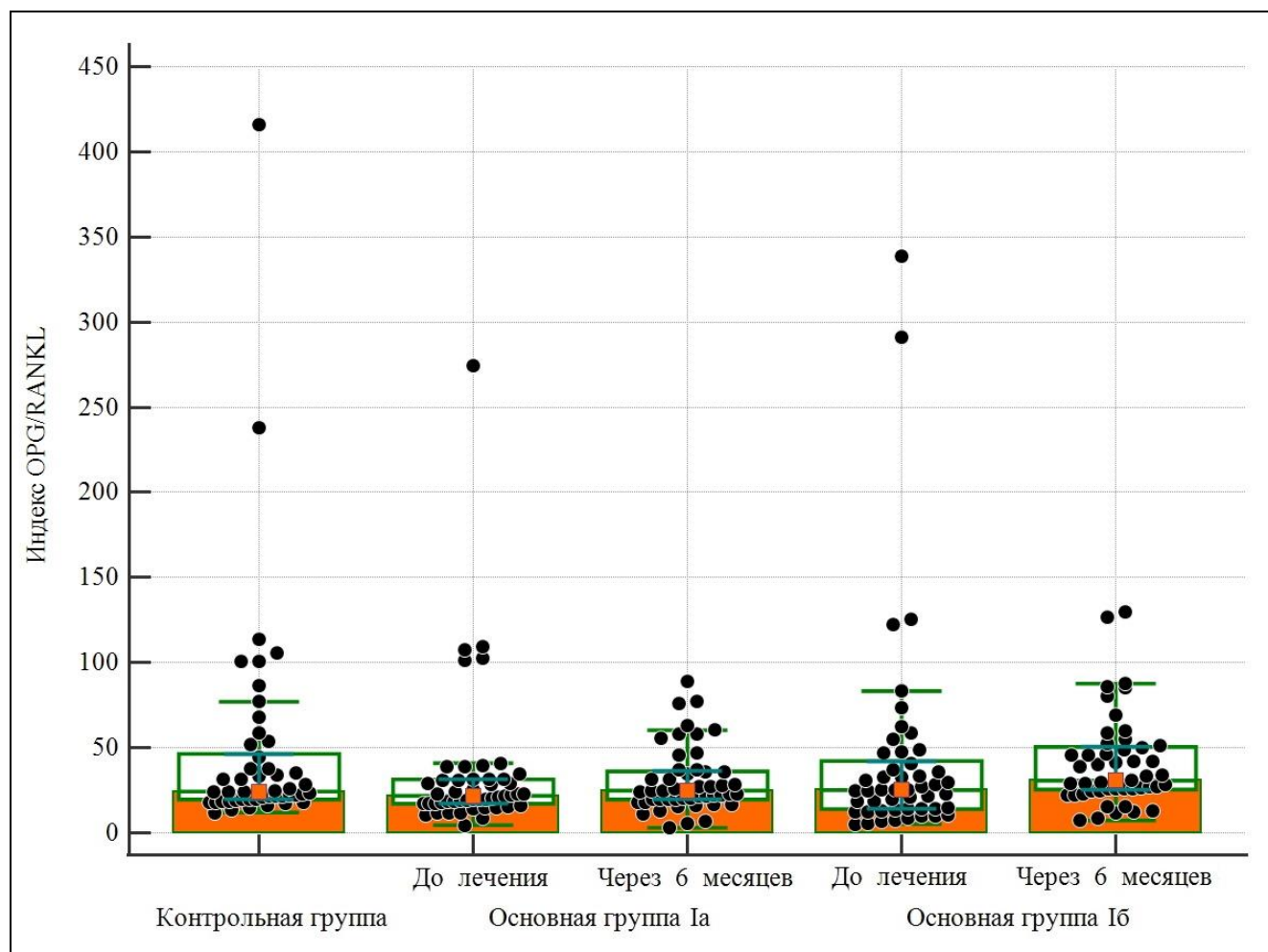


Рисунок 6.11. Индекс OPG/RANKL у женщин с КС в динамике заместительной гормонотерапии. Примечание: см. рисунок 6.1.

Аналогичная картина наблюдалась и в группах женщин с КС, принимавших фитоэстрогенотерапию (рисунок 6.12). Показатель индекса OPG/RANKL в группе IIa до и после лечения составил 26,0 [18,0; 38,5] и 24,6 [14,2; 32,7] соответственно ($p>0,05$). В группе женщин, терапия которых предусматривала использование комплекса фитоэстрогенов и холекальциферола, соотношение OPG/RANKL на начальном этапе и через 6 месяцев было равно 30,7 [19,7; 42,8] и 28,0 [21,2; 45,5]

соответственно ($p>0,05$). Итоговые показатели в обеих группах также достоверно не отличались от показателя контрольной группы ($p>0,05$).

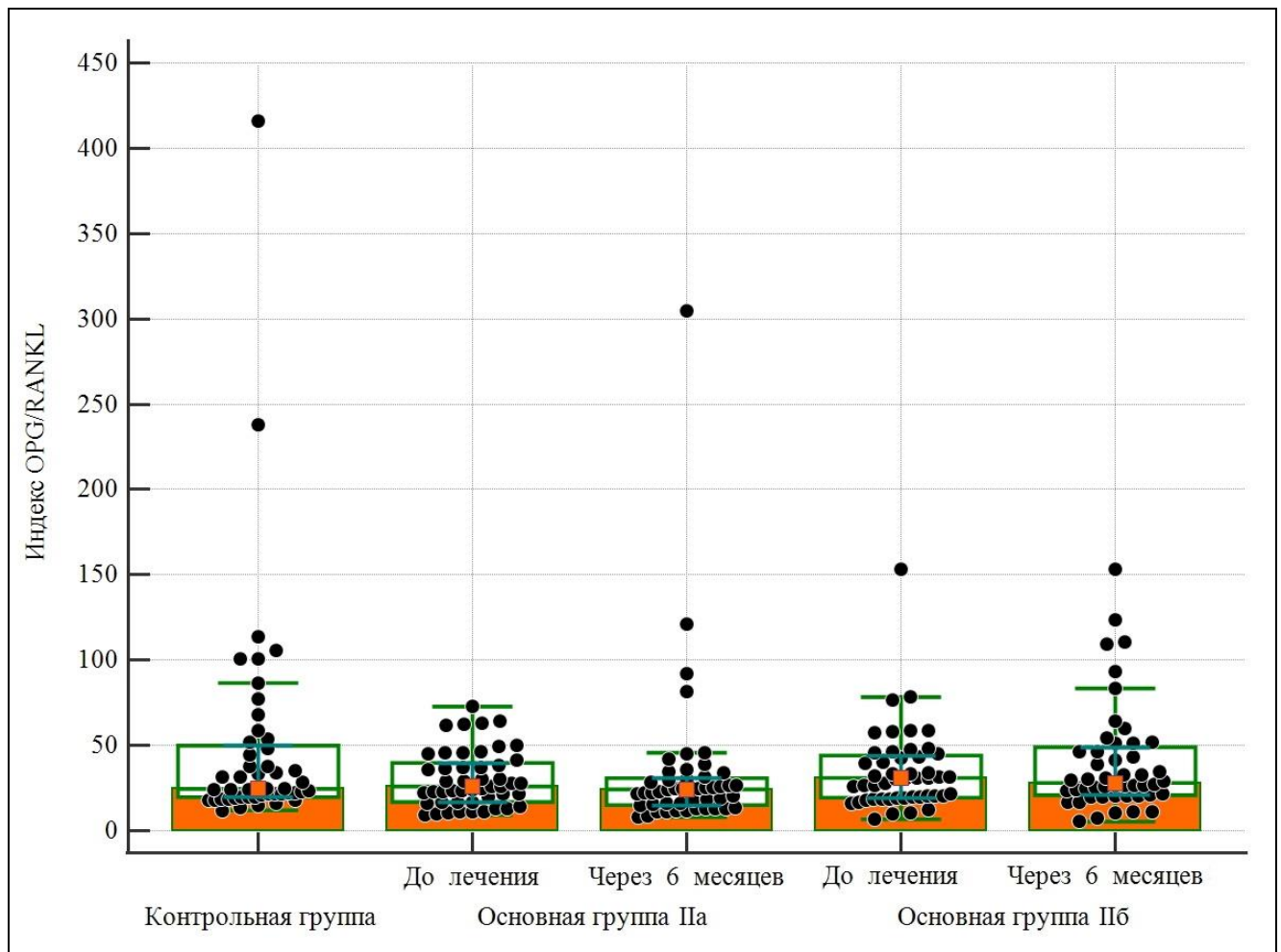


Рисунок 6.12. Индекс OPG/RANKL у женщин с КС в динамике фитоэстрогенотерапии.

Примечание: см. рисунок 6.2.

Таким образом, использование заместительной гормонотерапии вне зависимости от приема холекальциферола приводит к снижению как частоты регистрации, так и тяжести ряда симптомов и кластеров шкалы Грина, суммарной тяжести течения КС ($p<0,05$ – $p<0,001$). При этом необходимо указать на то, что исчезновение отдельных симптомов у пациентов обнаруживается только в группе, представители которой наряду с ГЗТ получали препарат витамина D. Так, добавление к гормонам в схему лечения холекальциферола обеспечивает

уменьшение частоты регистрации жалоб на такие признаки КС, как чувство напряженности и нервозности, приступы тревоги и паники, чувство усталости или недостатка энергии, приливы ($p < 0,05$).

Кроме того, на фоне использования холекальциферола регистрируется также и снижение тяжести ряда симптомов шкалы Грина ($p < 0,05$ – $p < 0,001$), балльная оценка которых не изменялась на фоне терапии исключительно гормональными препаратами (возбудимость, плаксивость, чувство онемения и дрожь в различных частях тела). В связи с этим включение в курс терапии препарата витамина D позволяет достичь у женщин с КС более выраженного снижения тяжести симптомов психосоциальной сферы, соматических симптомов ($p < 0,05$) и общей суммы баллов по шкале Грина ($p < 0,01$).

Частота регистрации симптомов КС на фоне изолированного приема фитоэстрогенов не претерпевает существенных изменений. Использование же наряду с фитоэстрогенами холекальциферола сопровождается снижением частоты регистрации жалоб на один из признаков климактерия – на нарушения сна ($p < 0,05$).

Применение фитоэстрогенов в комбинации с препаратом витамина D обладает преимуществом перед монотерапией фитоэстрогенами и в уменьшении степени проявлений КС. Прием холекальциферола обуславливает снижение тяжести мышечных и суставных болей, а также более выраженное уменьшение тяжести как отдельных симптомов (приступы тревоги и паники, головные боли), так и комплекса соматических признаков, общей балльной оценки КС ($p < 0,05$).

Прием препарата витамина D как на фоне ЗГТ, так и на фоне фитоэстрогенотерапии сопровождается повышением его сывороточных концентраций до значений, достоверно превышающих аналогичный показатель контрольной группы ($p < 0,01$).

Проводимое в течение 6 месяцев лечение женщин с КС вне зависимости от применяемых препаратов (заместительная гормональная терапия или фитоэстрогенотерапия, с или без добавления препарата витамина D) обеспечивает существенное снижение концентраций в сыворотке крови ИЛ-6 ($p < 0,05$ –

$p < 0,001$). Преимуществом использования холекальциферола в комплексной терапии (либо с ЗГТ, либо с фитоэстрогенами) является его способность обеспечивать снижение продукции ИЛ-8 и RANKL в динамике лечения ($p < 0,05$ – $< 0,001$) до значений, регистрируемых у женщин без симптомов КС.

Кроме того, использование холекальциферола в сочетании с гормональной заместительной терапией вызывает нарастание сывороточного содержания OPG ($p < 0,05$).

Для значения индекса OPG/RANKL характерно отсутствие существенных изменений, независимо от используемой терапии.

АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Средняя продолжительность жизни женщин растет во всем мире. По прогнозам, к 2050 году в мире будет 1,6 миллиарда женщин в возрасте 50 лет и старше, по сравнению с 1 миллиардом в 2020 году [304]. При этом естественная менопауза наступает в среднем в возрасте 49 лет [264]. К наиболее распространенным ранним симптомам менопаузы относят вазомоторные симптомы, в том числе приливы и ночная потливость, и эмоциональные нарушения (депрессивные состояния, нарушения сна и др.), которые поражают примерно 75% женщин в перименопаузе, и могут сохраняться в течение десяти лет или дольше [42]. Бремя ранних симптомов менопаузы значительно влияет на личную и социальную жизнь женщин, их работоспособность [270].

Следует отметить, что в патогенезе ранних проявлений менопаузы немаловажную роль играет иммунная система, в частности цитокиновая сеть, поддерживающая состояние хронического воспаления в организме [21, 65, 118, 134].

Наиболее эффективным методом лечения симптомов климактерия на сегодняшний день является заместительная гормональная терапия [285]. В странах с высоким уровнем дохода в период с 1970 по 2019 год насчитывалось около 600 миллионов женщино-лет использования ЗГТ и около 12 миллионов пользователей в 2010-х годах, из которых 6 миллионов пользователей были только в США и Великобритании [188, 303]. В то же время ЗГТ сопряжено с риском возникновения ряда патологических состояний, таких как увеличение заболеваемости раком молочной железы и яичников [187], кардиальная патология [294], недержание мочи [93] и др. Это обуславливает как наличие целого перечня противопоказаний к ЗГТ, так и недостаточную приверженность к лечению со стороны отдельных пациентов [263].

Существует также целый ряд негормональных методов терапии симптомов ранней постменопаузы [246]. К таким методам относится и прием фитоэстрогенов, которые также способны облегчать симптомы климактерия [25].

Однако недостаточная, в сравнении с ЗГТ, эффективность фитоэстрогенотерапии диктует необходимость поиска средств, потенцирующих влияние фитоэстрогенов на течение климактерического синдрома.

При этом одним из малоисследованных направлений в купировании ранних проявлений климактерического синдрома является использование витамина D, широко назначаемого при поздних проявлениях климактерия [88, 90, 91]. В то же время сведения о влиянии витамина D на ранние симптомы КС единичны и противоречивы [55, 89], что диктует необходимость дальнейшего изучения данной проблемы. В частности, отсутствуют данные о динамике содержания провоспалительных цитокинов на фоне лечения ранних симптомов КС с использованием комбинации гормонотерапии или фитоэстрогенотерапии с холекальциферолом.

В работе была изучена распространенность климактерического синдрома, частота регистрации и тяжесть отдельных его симптомов среди женщин в ранней постменопаузе, проживающих в Донецком регионе, исследованы сывороточные показатели прогормональной формы витамина D 25(OH)D, концентрация отдельных гормонов – эстрадиола, свободного тестостерона, ФСГ, ЛГ, прогестерона, свободного тироксина и тиреотропного гормона, уровни иммунных факторов – ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, OPG, RANKL, ассоциации указанных маркеров с частотой регистрации и тяжестью отдельных симптомов КС, а также изменения клинических и лабораторных показателей в динамике лечения больных как по стандартным схемам заместительной гормонотерапии, так и с использованием фитоэстрогенов и включением в терапию препарата витамина D.

Установлена достаточно высокая распространенность КС среди женщин в период ранней постменопаузы, составившая $69,8 \pm 2,5\%$. Следует отметить, что в доступной литературе приводятся неоднозначные данные о частоте КС среди женщин в менопаузе. Так, по данным Захаренко Н.Ф. и соавт. (2018) частота данной патологии варьирует от 40 до 75% [14]. В других работах приводятся цифры от 21% [2] до 80% [141].

Наиболее частыми (>75% случаев) и тяжело протекающими симптомами у обследованных женщин с КС являются нарушения сна, чувства недовольства или депрессии, головные боли и приливы. О частоте вазомоторных симптомов, достигающей 80%, свидетельствуют работы других авторов [212, 226]. Следует отметить, что результаты исследований, посвященных распространенности депрессии у женщин постменопаузе свидетельствуют о частоте данного симптома около 40% [22, 74]. Что касается частоты регистрации нарушения сна в постменопаузе, то частота данного симптома варьирует, по данным разных авторов от 15% [65] до 35-60% [167]. Возможно, более высокие показатели распространенности депрессии и нарушения сна, нередко сочетающегося с депрессивным настроением, установленные в нашем исследовании, связаны с неблагоприятным психологическим воздействием, обусловленным продолжающимися боевыми действиями на территории региона. Данные о частоте регистрации головных болей в целом согласуются с результатами исследований других авторов. Так, *Ripa P. et al* (2015) в своем обзоре указывает на наличие головной боли среди женщин, посещающих клинику менопаузы, в пределах от 57% до 85% случаев [194].

Полученные данные о высокой распространенности низкого содержания 25(ОН)D в сыворотке обследованных женщин, в целом согласуются с данными авторов, установивших, что сниженный уровень витамина D у женщин в менопаузе регистрируется более чем в 80% случаев [243], а распространенность дефицита его превышает 50% [231]. Выявленное достоверное повышение удельного веса женщин с климактерическим синдромом в группе женщин, имеющих умеренный или тяжелый дефицит 25(ОН)D находит отражение в результатах ряда исследований, свидетельствующих о том, что дефицит витамина D выступает одним из факторов возникновения клинических проявлений климактерического синдрома [4], а нормализация уровня 25(ОН)D сопровождается значимым снижением интенсивности ряда симптомов КС [10].

Результаты исследования частоты и тяжести отдельных симптомов КС в зависимости от сывороточного уровня холекальциферола подтверждаются

немногочисленными работами, описывающими достоверное ($p < 0,001$) повышение частоты приливов среди женщин в менопаузе с уровнем 25(OH)D ниже 20 нг/мл [289], или обнаружившими погранично значимые ассоциации между уровнями 25(OH)D и общим количеством симптомов менопаузы [311]. Установленная в исследовании более высокая частота и тяжесть симптомов психоэмоциональной сферы при дефиците витамина D также согласуется с работами других авторов. В частности, ряд исследователей установил влияние дефицита 25(OH)D на возникновение депрессии у женщин в перименопаузе [38], а также положительный эффект от приема витамина D в качестве средства для лечения или профилактики депрессии в постменопаузе [307]. Установленные ассоциации дефицита витамина D с нарушением сна подтверждают в своем метаанализе Gao Q. и соавт. [275], указывая, что низкий уровень 25(OH)D с высокой степенью вероятности обуславливает риск нарушения сна, короткую его продолжительность и сонливость.

Отсутствие связи сывороточного содержания эстрадиола с тяжестью симптомов КС совпадает с результатами исследования *Santoro N. et al.* (2017), установившими, что концентрации данного гормона существенно не различались по категориям оценки тяжести приливов и ночной потливости [176]. В то же время, в работе *Carcaillon L. et al.* (2012) приводятся данные, что более выраженная слабость у женщин в постменопаузе была характерна для пациентов с более высокими уровнями эстрадиола [139], а *Joffe H. et al.* (2020) отмечают, что тяжесть симптомов депрессии во время перименопаузы связана с большей степенью вариабельности уровня указанного гормона [145]. С другой стороны, отдельными авторами установлено достоверное снижение уровней эстрадиола в сыворотке крови у женщин с вазомоторными симптомами в сравнении с обследованными лицами без них [128].

Наличие ассоциаций уровней гомонов, характеризующих функцию щитовидной железы, с тяжестью отдельных симптомов КС находит отражение и в других исследованиях. В частности, *Slopien R. et al.* (2020) установили, что в группе женщин в пременопаузе и постменопаузе с симптомами КС,

интенсивность которых оценивали с помощью индекса Куппермана, имеется отрицательная корреляция между концентрацией ТТГ в сыворотке крови и потливостью, общей слабостью, ощущением сердцебиения. В этой же группе была отмечена положительная корреляция между уровнем свободного тироксина с нервозностью и ощущением сердцебиения. При этом в постменопаузальной группе наблюдалась отрицательная корреляция между ТТГ и потливостью [66]. Установлено наличие связи концентраций свободного тироксина и ТТГ с тяжестью нарушения сна. В доступной литературе имеются неоднозначные сведения на этот счет. Так, *Slopien R. et al.* (2020) в своем исследовании не наблюдали каких-либо существенных ассоциаций нарушений сна с уровнем исследуемых гормонов, указывая, однако, что выборка пациентов в исследовании была эутиреоидной [66]. В другой работе приводятся данные, что как гипертиреоз, так и гипотиреоз сопровождаются наличием нарушения сна у женщин в постменопаузе [234]. Установленная в нашем исследовании связь уровня ТТГ с тяжестью депрессии, не нашла подтверждение в ряде работ других авторов [66, 106].

Полученные данные о цитокиновом профиле обследованных женщин находят отражение в немногочисленных исследованиях, установивших повышенный системный синтез провоспалительных цитокинов у женщин с ранними проявлениями КС. Так, при климактерическом синдроме в постменопаузе установлено повышение уровней ИЛ-1 β , ИЛ-8 и ряда других цитокинов [6, 65]. На достоверную связь повышения уровня циркулирующего ИЛ-8 с наличием и тяжестью приливов указывают *Yasui T, et al.* (2006) [39] и *Malutan A, et al.* (2013) [154]. С другой стороны, *Karaoulanis S.E. et al.* (2012) [291] приводят данные, что уровень ИЛ-6 не зависит от наличия приливов у женщин в перименопаузе с депрессией, а *Thurston R.C. et al.* (2011) [35] не обнаружили связи между приливами и выраженностью системного воспаления у женщин в пременопаузе и перименопаузе.

Выявленные ассоциации провоспалительных ИЛ-6 и ИЛ-8 с рядом симптомов КС согласуются с данными отдельных авторов. *Huang WY, et al.*

(2017) [65] также указывают на тесную прямую связь между выраженностью приливов и уровнем интерлейкина-8. Обнаруженная нами корреляция уровня ИЛ-8 с тяжестью депрессивного состояния подтверждается рядом исследований, установивших связь между воспалением и депрессией в пери- и постменопаузе [21, 241], а также обнаруживших значительное повышение на фоне депрессии уровней воспалительных цитокинов (ИЛ-6 и ФНО- α) в сыворотке периферической крови женщин в перименопаузе [134]. В то же время, отдельные авторы приводят противоположные данные. Так, Chedraui P. et al. (2011) [236] утверждают, что у женщин в постменопаузе уровень ИЛ-6 не коррелирует с тяжестью приливов.

Установлено снижение частоты и тяжести симптомов КС в результате ЗГТ – «золотого стандарта» лечения постменопаузальных осложнений, включая ранние. Полученные данные подтверждаются многочисленными исследованиями других авторов. В частности, ряд авторов указывают, что эстроген является наиболее эффективным средством для лечения ВМС [225, 285]. Что касается выявленного снижения частоты и тяжести депрессии, то сведения об эффективности влияния ЗГТ на данное проявление КС достаточно противоречивы. Так, Gordon J.L. et al. (2016) предполагают, что положительные эффекты эстрадиола наблюдаются только в том случае, если его начинают использовать непосредственно перед угасанием функции яичников [108], а Maki P.M. et al. (2016) утверждают, что терапия эстрогенами депрессивных расстройств у женщин в постменопаузе неэффективна [51]. Другие результаты исследований, в которых участвовали женщины с депрессией, начавшие прием гормонов вскоре после менопаузы, позволяют предположить, что заместительная гормональная терапия оказывает либо нейтральное, либо положительное влияние на настроение [95]. Следует подчеркнуть, что влияние ЗГТ на настроение у женщин с КС в определенной мере может быть опосредовано через снижение тяжести вазомоторных проявлений [41]. Установленное снижение частоты и тяжести нарушения сна также находит подтверждение в работах других авторов. При этом, большинство исследователей указывают, что улучшение качества сна на фоне ЗГТ связано в первую очередь со

снижением тяжести ВМС [100, 138]. Cintron D. et al. (2017) в своей работе также указывает, что ЗГТ была связана с умеренным улучшением качества сна у женщин с сопутствующими ВМС, а ее эффект у женщин без ВМС сомнителен [101]. В своем научном обзоре литературы Attarian H. et al. (2015) также пришли к выводу, что ЗГТ может положительно влиять на хроническую бессонницу у женщин в менопаузе [300]. В то же время авторы отмечают противоречивость данных о связи между вазомоторными симптомами и объективными полисомнографическими показателями сна.

Обнаруженное снижение тяжести симптомов менопаузы среди женщин, принимавших фитоэстрогенотерапию, подтверждается рядом исследований других авторов. И хотя данные об эффективности фитоэстрогенов при вазомоторных симптомах у женщин в постменопаузе имеют значительные расхождения [96], в большинстве случаев сообщается об уменьшении симптомов и улучшении качества жизни пациентов. Так, Ataei-Almanghadim K. et al. (2020) приводят данные, что пероральный прием куркумина и витамина Е значительно снижает тяжесть приливов без существенного влияния на тревожность, сексуальную функцию и симптомы менопаузы [277]. Barnard N.D. et al. (2021), напротив, показал, что использование веганской диеты с соей сопровождается уменьшением частоты и тяжести приливов и улучшением качества вазомоторной, психосоциальной, физической и сексуальной сфер у женщин в постменопаузе [295]. На эффективность изофлавонов сои в снижении частоты и тяжести приливов указывают и другие авторы [62, 305, 306]. Влияние на другие распространенные симптомы КС, такие как нарушение сна, депрессия, тревожность, вероятно, связано как опосредованно через снижение тяжести ВМС, так и через непосредственное действие фитоэстрогенов на нервную систему. Известно, что изофлавоны оказывают ограниченное благоприятное влияние на когнитивные функции, так как повышают холинацетилтрансферазу и нейротрофический фактор головного мозга в гиппокампе и лобной коре [214].

Зарегистрированная более выраженная благоприятная динамика частоты и тяжести симптомов КС при использовании препарата витамина D как в комплексе

с Фемостоном® 1/10, так и в сочетании с Менсе, в сравнении с изолированным использованием указанных препаратов, подтверждается немногочисленными работами о влиянии холекальциферола на ранние симптомы КС. В частности, было зарегистрировано достоверное снижение тяжести приливов на фоне изолированного приема комплекса витамина D и кальция [89]. Кроме того, ряд отечественных исследователей также обнаружили положительное влияние добавки препарата витамина D к ЗГТ, что выражалось в снижении нейровегетативных и психоэмоциональных проявлений КС, включая нарушения сна, депрессию, тревожность и др. [10, 17]. С другой стороны, LeBlanc E.S. et al. (2015) в своем исследовании не обнаружил влияния холекальциферола с кальцием на ранние менопаузальные симптомы [55]. При этом авторы отмечают, что на исход эксперимента могли повлиять как свойство кальция усугублять течение приливов и недостаточно высокая дозировка витамина, так и нехарактерный для приливов возраст обследованных.

Выявленное снижение в процессе ЗГТ ряда воспалительных цитокинов подтверждается отдельными исследованиями. В частности, зарегистрировано снижение уровня ИЛ-6 у женщин в постменопаузе, получающих трансдермальные эстрогены, уже через 3 месяца после начала терапии [299]. Имеются данные, свидетельствующие об отсутствии связи уровня ФНО α с концентрацией эстрадиола у женщин, получающих ЗГТ [316], в то время как уровни ИЛ-6 и ИЛ-8 отрицательно коррелируют с сывороточным содержанием указанного гормона [39], что проявляется снижением воспалительной реакции при повышении уровня эстрадиола. Другие исследования в экспериментах на крысах после овариоэктомии показали, что уровни ФНО α и ИЛ-6 в сыворотке были повышены, в то время как лечение эстрогеном, ралоксифеном или тамоксифеном нормализовало эти уровни [70, 297]. Зарегистрированное снижение продукции RANKL на фоне терапии Фемостоном® 1/10 отчасти подтверждается исследованием Rahnema M. et al. (2013), установившим не достигающее достоверности сниженное содержания RANKL на фоне повышенного уровня OPG среди женщин, принимающих ЗГТ [150]. В более раннем исследовании

приводятся данные, что женщины, длительно принимающие трансдермально 17бета-эстрадиол в сочетании с номегестролом по уровню RANKL и остеопротегерина не отличались от женщин, никогда не получавших эстроген-гестагенную терапию [94].

В нашем исследовании установлено положительное влияние приема фитоэстрогенов на уровень провоспалительных цитокинов и маркеров костного обмена. Имеются данные, свидетельствующие о снижении уровня воспалительных ИЛ-6 и ФНО α в плазме крови женщин в постменопаузе после того, как они получали пищевые добавки с изофлавонами [417 Chi 2013, 418 Nadadur 2016]. Так, Chi X.X. et al. (2013), применяя изофлавоны сои в течение 6 месяцев, отметили снижение уровней ИЛ-6 и ФНО α [63]. В свою очередь, Nadadur M. et al. (2016) также наблюдали снижение уровня ФНО α , но не ИЛ-6, при использовании изофлавонов или соевого белка в течение 8 недель [278]. Недавние исследования *in vitro* описали противовоспалительное действие изофлавонов на мононуклеары периферической крови, стимулированные липополисахаридом, которое заключалось в снижении продукции клетками ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6 и ФНО α [159, 273]. Тем не менее, были опубликованы и результаты, показывающие отсутствие влияния фитоэстрогенов на уровни провоспалительных цитокинов [266, 279]. В подтверждение установленному в нашем исследовании эффекту Менсе на маркеры костного обмена можно привести данные исследования на крысах, в котором изофлавоны генистеин снижал экспрессию RANKL и отношение RANKL/OPG [81].

Более выраженное снижение провоспалительных цитокинов при сочетании ЗГТ или фитоэстрогенотерапии с приемом холекальциферола согласуется с достаточно большим количеством исследований, демонстрирующих влияние приема витамина D на воспалительные маркеры [312]. В литературе описано влияние приема витамина на снижение сывороточной концентрации провоспалительных цитокинов как при ряде заболеваний взрослых и детей [72, 99, 167, 293], так и у женщин в постменопаузальный период [160].

ВЫВОДЫ

В диссертации представлены теоретическое обобщение и практическое решение актуальной научной задачи – на основании комплексного анализа клинических, эндокринных и иммунологических показателей расширены представления как о механизмах развития климактерического синдрома, так и процессах, происходящих в организме женщин с вышеуказанным заболеванием при заместительной гормонотерапии и эстрогенотерапии, патогенетически обосновано использование приема препаратов витамина D в комплексном лечении женщин с КС.

1. Среди женщин Донецкого региона с длительностью постменопаузы до 5 лет ($n=328$) распространенность КС составляет $69,8 \pm 2,5\%$. Показатели частоты выявления и тяжести КС значительно выше среди лиц, имеющих дефицит витамина D ($p < 0,05$). Дефицит 25(OH)D сопровождается повышением частоты регистрации у женщин чувства усталости или недостатка энергии, недовольства или депрессии, потери интереса к сексу, а также характеризуется увеличенной тяжестью таких симптомов, как нарушение сна, приступы тревоги и паники, чувство усталости или недостатка энергии, недовольства или депрессии, приливы, потеря интереса к сексу ($p < 0,05$). Выявлена положительная корреляционная связь между концентрацией 25(OH)D и выраженностью симптомов психоэмоциональной сферы, вазомоторных симптомов, а также итоговой суммой баллов по климактерической шкале Грина ($p < 0,05$).

2. Итоговая оценка климактерической шкалы Грина у женщин в ранней постменопаузе демонстрирует обратную корреляцию с уровнем свободного тестостерона и свободного тироксина и положительную – с уровнем ТТГ ($p < 0,05$). Сывороточная концентрация свободного тестостерона имеет обратную связь с выраженностью нарушения сна, приступов тревоги и паники, усталости или недостатка энергии, недовольства или депрессии, степенью потери интереса к сексу, а также с суммарной выраженностью симптомов психосоциальной сферы ($p < 0,05$). Содержание ТТГ в сыворотке положительно коррелирует с тяжестью

нарушения сна, выраженностью приступов тревоги и паники, чувства усталости или недостатка энергии, недовольства или депрессии, слабости в руках и ногах, степенью ночной потливости, а также с суммарной оценкой кластеров психосоциальной сферы, соматических и вазомоторных симптомов ($p < 0,05$).

3. У женщин в ранней постменопаузе с признаками КС повышена продукция ИЛ-6, ИЛ-8 и RANKL ($p < 0,05$). Итоговая оценка клинической шкалы Грина демонстрирует положительную корреляцию с уровнями ИЛ-8, RANKL и отрицательную – с индексом OPG/RANKL ($p < 0,0001$). Для ИЛ-6 характерна обратная связь с трудностью с концентрацией внимания и прямая корреляция с чувством усталости или недостатка энергии, тяжестью приливов, степенью ночной потливости и суммарной тяжестью ВМС ($p < 0,05$). ИЛ-8 и RANKL демонстрируют положительную связь с тяжестью нарушения сна, приступов тревоги и паники, чувства усталости или недостатка энергии, недовольства или депрессии, приливов, степенью ночной потливости, а также суммарной выраженностью нарушений психосоциальной сферы и вазомоторных симптомов ($p < 0,01$). Концентрация 25(OH)D обладает обратной связью с уровнями ИЛ-6, ИЛ-8 и RANKL ($p < 0,05$).

4. Использование ЗГТ женщинами с КС вне зависимости от приема холекальциферола приводит к снижению как частоты регистрации, так и тяжести ряда симптомов и кластеров шкалы Грина, суммарной тяжести течения КС ($p < 0,05$). При этом уменьшение частоты регистрации жалоб на такие признаки КС, как чувство напряженности и нервозности, приступы тревоги и паники, чувство усталости или недостатка энергии, приливы, обнаруживается только в группе женщин, которые наряду с ЗГТ получали препарат витамина D ($p < 0,05$). Использование холекальциферола обеспечивает также и снижение тяжести таких симптомов, как возбудимость, плаксивость, чувство онемения и дрожь в различных частях тела ($p < 0,05$). В итоге, включение в курс терапии препарата витамина D позволяет по сравнению с использованием монотерапии ЗГТ достичь у женщин с КС более выраженного снижения тяжести симптомов

психосоциальной сферы, соматических симптомов ($p < 0,05$) и общей суммы баллов по шкале Грина ($p < 0,01$).

5. Частота регистрации симптомов КС на фоне изолированного приема фитоэстрогенов не претерпевает существенных изменений. Использование же наряду с фитоэстрогенами холекальциферола сопровождается снижением частоты регистрации жалоб на нарушения сна ($p < 0,05$). Комбинация фитоэстрогенов и холекальциферола, в отличие от монотерапии фитоэстрогенами, обуславливает у женщин с КС снижение тяжести мышечных и суставных болей, а также более выраженное уменьшение тяжести как отдельных симптомов (приступы тревоги и паники, головные боли), так и комплекса соматических признаков, общей балльной оценки КС ($p < 0,05$).

6. Прием женщинами с КС препарата витамина D как на фоне ЗГТ, так и на фоне фитоэстрогенотерапии сопровождается нарастанием исходно сниженных его сывороточных концентраций до нормальных значений ($p < 0,01$). Проведение в течение 6 месяцев заместительной гормонотерапии или фитоэстрогенотерапии женщинам с КС обеспечивает существенное снижение концентраций в сыворотке крови ИЛ-6 ($p < 0,05$). Преимуществом добавления холекальциферола в комплексную терапию (либо с ЗГТ, либо с фитоэстрогенами) является его способность обеспечивать нормализацию уровней ИЛ-8 и RANKL за счет снижения их продукции в динамике лечения ($p < 0,05$). Кроме того, использование холекальциферола в сочетании с гормональной заместительной терапией вызывает нарастание сывороточного содержания OPG ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Учитывая высокую распространенность климактерического синдрома в Донецком регионе, практические врачи должны быть нацелены на раннюю, своевременную диагностику данного заболевания. Показаниями для обследования женщин является выявление факторов риска и клинико-анамнестических признаков КС (женщины в периоде ранней постменопаузы, наличие приливов, лабильность настроения, нарушения сна и т.д.). Женщины с подозрением на КС должны пройти анкетирование с помощью опросника оценки тяжести симптомов менопаузальных расстройств по шкале Грина.

2. Женщинам с выявленным КС перед инициацией лечения необходимо рекомендовать наряду со стандартным клинико-лабораторным обследованием определение сывороточного содержания витамина D.

3. Женщинам подтвержденным КС с целью повышения эффективности лечения необходимо назначать персонифицированную схему терапии с использованием препаратов витамина D (в случае, если сывороточное содержание 25(OH)D перед началом терапии оценивается как нормальное (30 нг/мл и более) – прием ежедневно поддерживающей дозы холекальциферола по 1000 МЕ; в случае недостаточности содержания витамина D в сыворотке (от 20 до <30 нг/мл) – прием в течение 4 недель по 7000 МЕ ежедневно, а затем поддерживающая доза; в случае дефицита содержания витамина D в сыворотке (<20 нг/мл) – прием в течение 8 недель по 7000 МЕ ежедневно, а затем поддерживающая доза).

4. Результаты представленного диссертационного исследования необходимо использовать в образовательном процессе при обучении студентов старших курсов высших медицинских учебных заведений и на курсах последипломной подготовки врачей курсантов, а также включить их в соответствующие методические документы по климактерическому синдрому.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ВМС	– вазомоторные менопаузальные симптомы
ГГН	– гипоталамус-гипофиз-надпочечники
ЗГТ	– заместительная гормональная терапия
ИЛ	– интерлейкин
ИФН α	– интерферон α
КС	– климактерический синдром
ЛГ	– лютеинизирующий гормон
Ме	– медиана
МЕ	– международные единицы
СРБ	– С-реактивный белок
T4	– тироксин
ТРН	– триптофангидроксилаза
ТТГ	– тиреотропный гормон
ФНО	– фактор некроза опухолей
ФСГ	– фолликулостимулирующий гормон
25(OH)D	– витамин D
5-HT	– серотонин
BDNF	– нейротрофический фактор головного мозга
CGRP	– кальцитонин-ген-связанный пептид
DA	– дофамин
Dyn	– динарфин
E2	– эстрадиол
ER	– рецептор эстрогена
HSP	– белок теплового шока
Kiss	– кисспептин
KNDy	– кисспептин–нейрокинин В–динарфин
NE	– норадреналин
NF-kB	– ядерный фактор «каппа-би»

NK	– нейрокинин
NK3R	– рецепторы нейрокинина 3
NO	– оксид азота
OPG	– остеопротегерин
PR	– прогестерон
Q1-Q3	– интерквартильный размах
RANKL	– лиганд активатора рецептора ядерного фактора κ B
rs	– коэффициент ранговой корреляции Спирмена
SP	– субстанция Р
VD	– витамин D
WHI	– исследование «Инициатива женского здоровья»

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 Григорян, О. Р. Применение Феминала в оценке эффективности и коррекции климактерических расстройств у пациенток с сахарным диабетом 2 типа [Текст] / О.Р. Григорян // Проблемы репродукции. – 2014. – №2. – С.90–93
- 2 Женщина в менопаузе: важное о климактерическом синдроме. Менопауза как фактор кардиоваскулярного риска [Текст] / К.П. Малеева, М.Р. Рустамов, И.А. Сатаров и др. // Научные горизонты. — 2020. — Т. 29, №1. — С. 129-138.
- 3 Жукова, А.А. Описательная статистика // Биометрия (пособие в 3 ч.) [Текст] / А.А. Жукова, М.Л. Минец. – Минск: БГУ, 2019. – 100 с.
- 4 Значение витамина D для здоровья женщин перименопаузального периода [Текст] / Л.А. Озолия, Т.Н. Савченко, М.С. Сафониная, А.В. Оверко // Медицинский Совет. – 2020. – № 13. – С. 84-90.
- 5 Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых [Текст] / Е.А. Пигарова, Л.Я. Рожинская, Ж.Е. Белая и др. // Проблемы Эндокринологии. – 2016. – Т. 62, № 4. – Р. 60-84.
- 6 Коршукова, О.А. Цитокины как иммунологические индикаторы здоровья женщин постменопаузального возраста [Текст] / О.А. Коршукова, В.А. Шаркова // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2007. – № 4. – С. 81-83.
- 7 Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации [Текст] / Л.В. Адамян [и др.]. М., 2021. 85 с.
- 8 Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста. Клинические рекомендации (протокол лечения) [Текст] / Под ред. В.П.Сметник. М., 2015. 49 с.
- 9 Особенности менопаузальных расстройств у пациенток с эпилепсией [Текст] / З.А. Абусуева, А.М. Тетекаева, Т.Х. Хашаева и др. // Медицинский алфавит. Серия «Современная гинекология». – 2019. – Т. 2, №14 (389). – С.

- 45-46.
- 10 Пестрикова, Т.Ю. Оценка эффективности комплексного подхода к лечению менопаузальных симптомов у женщин периода ранней постменопаузы на фоне дефицита витамина D [Текст] / Т.Ю. Пестрикова, Т.В. Ячинская // Медицинский алфавит. – 2017. Т. 4, № 37. – С. 6-9.
 - 11 Петрушкина, А.А. Эпидемиология дефицита витамина D в Российской Федерации [Текст] / А.А. Петрушкина, Е.А. Пигарова, Л.Я. Рожинская // Остеопороз и остеопатии. – 2018. – Т. 21, № 3. – С. 15-20.
 - 12 Поворознюк, В.В. Внескелетные эффекты витамина D [Текст] / В.В. Поворознюк, Н.А. Резниченко, Э.А. Майлян // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2014. – № 1-2. – С.19–25.
 - 13 Прилепская, В.Н. Климактерический синдром: инновации в менопаузальной терапии [Текст] / В.Н. Прилепская // РМЖ. – 2017. – №2. – С. 105–108.
 - 14 Прогнозирование возникновения климактерического синдрома тяжелой степени у женщин с эндометриозом в период менопаузы [Текст] / Н.Ф. Захаренко, Т.Ф. Татарчук, Н.В. Коваленко, И.Н. Ретунская // Здоровье женщины. – 2018. – Т. 130, № 4. – С. 78.
 - 15 Сапрыкина, Л.В. Климактерический синдром. Нутрицевтический подход к лечению [Текст] / Л.В. Сапрыкина, М.Р. Нариманова, Д.М. Ибрагимова // РМЖ. Мать и дитя. – 2020. – Т. 3, № 3. – С. 189–193.
 - 16 Торопцова, Н.В. Профилактика первичного остеопороза с помощью различных препаратов кальция [Text] / Н.В. Торопцова, О.А. Никитинская, Л.И. Беневоленская // Научно-практическая ревматология. – 2005. – Т. 43. – №. 1. – С. 36-39.
 - 17 Ячинская, Т. В. Менопаузальная гормональная терапия и витамин D у женщин в постменопаузе: качество жизни сегодня и завтра [Текст] / Т. В. Ячинская // Дальневосточный медицинский журнал. – 2017. – № 3. – С. 28-31.
 - 18 1,25-Dihydroxyvitamin D regulates expression of the tryptophan hydroxylase 2

- and leptin genes: implication for behavioral influences of vitamin D [Text] / I. Kaneko, M.S. Sabir, C.M. Dussik et al. // *FASEB J.* – 2015. – Vol. 29, № 9. – P. 4023-4035.
- 19 17 β -Estradiol, aging, inflammation, and the stress response in the female heart [Text] / J.P. Stice, L. Chen, S.C. Kim et al. // *Endocrinology.* – 2011. – Vol. 152, № 4. – P. 1589-1598.
 - 20 A gonadotropin-releasing hormone agonist model demonstrates that nocturnal hot flashes interrupt objective sleep [Text] / H. Joffe, S. Crawford, N. Economou et al. // *Sleep.* – 2013. – Vol. 36, № 12. – P. 1977-1985.
 - 21 A longitudinal study of neurotrophic, oxidative, and inflammatory markers in first-onset depression in midlife women [Text] / M.A. Pasquali, B.L. Harlow, C.N. Soares et al. // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* – 2018. – Vol. 268, № 8. – P. 771-781.
 - 22 A meta-analysis on the prevalence of depression in perimenopausal and postmenopausal women in India [Text] / V. Yadav, A. Jain, D. Dabar et al. // *Asian J Psychiatr.* – 2021. – Vol. 57. – P. 102581.
 - 23 A multinational study of sleep disorders during female mid-life [Text] / J.E. Blümel, A. Cano, E. Mezones-Holguín et al. // *Maturitas.* – 2012. – Vol. 72, № 4. – P. 359-366.
 - 24 A Neural Circuit Underlying the Generation of Hot Flushes [Text] / S.L. Padilla, C.W. Johnson, F.D. Barker et al. // *Cell Rep.* – 2018. – Vol. 24, № 2. – P. 271-277.
 - 25 A Nutraceutical Approach to Menopausal Complaints [Text] / P. De Franciscis, N. Colacurci, G. Riemma et al. // *Medicina (Kaunas).* – 2019. – Vol. 55, № 9. – P. 544.
 - 26 A phase 2b, randomized, placebo-controlled, double-blind, dose-ranging study of the neurokinin 3 receptor antagonist fezolinetant for vasomotor symptoms associated with menopause [Text] / G.L. Fraser, S. Lederman, A. Waldbaum et al. // *Menopause.* – 2020. – Vol. 27, № 4. – P. 382-392.
 - 27 A role for inflammatory metabolites as modulators of the glutamate N-methyl-D-

- aspartate receptor in depression and suicidality [Text] / C. Bay-Richter, K.R. Linderholm, C.K. Lim et al. // *Brain Behav Immun.* – 2015. – Vol. 43. – P. 110-117.
- 28 Activation of central nervous system inflammatory pathways by interferon-alpha: relationship to monoamines and depression [Text] / C.L. Raison, A.S. Borisov, M. Majer et al. // *Biol Psychiatry.* – 2009. – Vol. 65, № 4. – P. 296-303.
- 29 Adverse effects of induced hot flashes on objectively recorded and subjectively reported sleep: results of a gonadotropin-releasing hormone agonist experimental protocol [Text] / H. Joffe, D.P. White, S.L. Crawford et al. // *Menopause.* – 2013. – Vol. 20, № 9. – P. 905-914.
- 30 Aging, estradiol and time of day differentially affect serotonin transporter binding in the central nervous system of female rats [Text] / K. Krajnak, K.L. Rosewell, M.J. Duncan, P.M. Wise // *Brain Res.* – 2003. – Vol. 990, № 1-2. – P. 87-94.
- 31 Ahmadiéh, H. Prevalence of menopausal hot flashes in Lebanon: A cross-sectional study [Text] / H. Ahmadiéh, N. Jradi // *Int J Reprod Biomed.* – 2021. – Vol. 19, № 9. – P. 789-800.
- 32 An autocrine Vitamin D-driven Th1 shutdown program can be exploited for COVID-19 [Text] / R. McGregor, D. Chauss, T. Freiwald et al. // *bioRxiv.* 2020.
- 33 Antidepressant-like effect of Fuzi total alkaloid on ovariectomized mice [Text] / L. Liu, B. Li, Y. Zhou et al. // *J Pharmacol Sci.* – 2012. – Vol. 120, № 4. – P. 280-287.
- 34 Antioxidant enzymes and melatonin levels in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease during stable and exacerbation periods [Text] / N. Gumral, M. Naziroglu, K. Ongel et al. // *Cell Biochem Funct.* – 2009. – Vol. 27, № 5. – P. 276-283.
- 35 Are vasomotor symptoms associated with alterations in hemostatic and inflammatory markers? Findings from the Study of Women's Health Across the Nation [Text] / R.C. Thurston, S.R. El Khoudary, K. Sutton-Tyrrell et al. // *Menopause.* – Vol. 18, № 10. – P. 1044-1051.

- 36 Arnot, M. The relationship between social support, stressful events, and menopause symptoms [Text] / M. Arnot, E.H. Emmott, R. Mace // PLoS One. – 2021. – Vol. 16, № 1. – P. e0245444.
- 37 Aromatase excess in cancers of breast, endometrium and ovary [Text] / S.E. Bulun, D. Chen, M. Lu et al. // J Steroid Biochem Mol Biol. – 2007. – Vol. 106, № 1-5. – P. 81-96.
- 38 Association analysis between vitamin D level and depression in women perimenopause: A protocol of systematic review and meta-analysis [Text] / J. Yuan, T. Chen, Y. Lei et al. // Medicine (Baltimore). – 2020. – Vol. 99, № 21. – e20416.
- 39 Association of interleukin-8 with hot flashes in premenopausal, perimenopausal, and postmenopausal women and bilateral oophorectomized women [Text] / T. Yasui, H. Uemura, J. Tomita et al. // J Clin Endocrinol Metab. – 2006 – Vol. 91, № 12. – P. 4805-4808.
- 40 Association of mindfulness and stress with menopausal symptoms in midlife women [Text] / R. Sood, C.L. Kuhle, E. Kapoor et al. // Climacteric. – 2019. – Vol. 22, № 4. – P. 377-382.
- 41 Association of Vasomotor and Other Menopausal Symptoms with Risk of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis [Text] / T. Muka, C. Oliver-Williams, V. Colpani et al. // PLoS One. – 2016. – Vol. 11, № 6. – P. e0157417.
- 42 Avis, N.E. Vasomotor Symptoms Across the Menopause Transition: Differences Among Women [Text] / N.E. Avis, S.L. Crawford, R. Green // Obstet Gynecol Clin North Am. – 2018. – Vol. 45, № 4. – P. 629-640.
- 43 Ayers, B. Health-related quality of life of women with menopausal hot flushes and night sweats [Text] / B. Ayers, M.S. Hunter // Climacteric. – 2013. – Vol. 16, № 2. – P. 235-239.
- 44 Baber, R.J. East is east and West is west: perspectives on the menopause in Asia and The West [Text] / R.J. Baber // Climacteric. – 2014. – Vol. 17, № 1. – P. 23-28.

- 45 Baber, R.J. IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy [Text] / R.J. Baber, N. Panay, A. Fenton // *Climacteric*. – 2016. – Vol. 19, № 2. – P. 109-150.
- 46 Bansal, R. Menopausal Hot Flashes: A Concise Review [Text] / R. Bansal, N. Aggarwal // *J Midlife Health*. – 2019. – Vol. 10, № 1. – P. 6-13.
- 47 Basal tail skin temperature elevation and augmented response to calcitonin gene-related peptide in ovariectomized rats [Text] / T. Kobayashi, O. Ushijima, J.T. Chen et al. // *J Endocrinol*. – 1995. – Vol. 146, № 3. – P. 431-437.
- 48 BDNF downregulates 5-HT(2A) receptor protein levels in hippocampal cultures [Text] / V. Trajkovska, M.A. Santini, A.B. Marcussen et al. // *Neurochem Int*. – 2009. – Vol. 55, № 7. – P. 697-702.
- 49 Berberine produces antidepressant-like effects in ovariectomized mice [Text] / J. Fan, B. Li, T. Ge et al. // *Sci Rep*. – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 1310.
- 50 Beyond frequency: who is most bothered by vasomotor symptoms? [Text] / R.C. Thurston, J.T. Bromberger, H. Joffe et al. // *Menopause*. – 2008. – Vol. 15, № 5. – P. 841-847.
- 51 Board of Trustees for The North American Menopause Society (NAMS) and the Women and Mood Disorders Task Force of the National Network of Depression Centers. Guidelines for the evaluation and treatment of perimenopausal depression: summary and recommendations [Text] / P.M. Maki, S.G. Kornstein, H. Joffe et al. // *Menopause*. – 2018. – Vol. 25, № 10. – P. 1069-1085.
- 52 Britt, K.L. Effects of phytoestrogens on the ovarian and pituitary phenotypes of estrogen-deficient female aromatase knockout mice [Text] / K.L. Britt, E.R. Simpson, J.K. Findlay // *Menopause*. – 2005. – Vol. 12, № 2. – P. 174-185.
- 53 Bromberger J.T. Depression During and After the Perimenopause: Impact of Hormones, Genetics, and Environmental Determinants of Disease [Text] / J.T. Bromberger, C.N. Epperson // *Obstet Gynecol Clin North Am*. – 2018. – Vol. 45, № 4. – P. 663-678.
- 54 Burleson, M.H. Daily vasomotor symptoms, sleep problems, and mood: using daily data to evaluate the domino hypothesis in middle-aged women [Text] /

- M.H. Burleson, M. Todd, W.R. Trevathan // *Menopause*. – 2010. – Vol. 17, № 1. – P. 87-95.
- 55 Calcium and vitamin D supplementation do not influence menopause-related symptoms: Results of the Women's Health Initiative Trial [Text] / E.S. LeBlanc, H. Hedlin, F. Qin et al. // *Maturitas*. – 2015. – Vol. 81, № 3. – P. 377-383.
- 56 Castro, A.M. Assessment of the frequency of sleep complaints and menopausal symptoms in climacteric women using the Jenkins Sleep Scale [Text] / A.M. Castro, T. Beltrán-Barrios, M. Mercado-Lara // *Sleep Sci*. – 2021. – Vol. 14, № 2. – P. 92-100.
- 57 Cella, D. Recognition and management of treatment-related side effects for breast cancer patients receiving adjuvant endocrine therapy [Text] / D. Cella, L.J. Fallowfield // *Breast Cancer Res Treat*. – 2008. – Vol. 107, № 2. – P. 167-180.
- 58 Cellular senescence and the senescent secretory phenotype: therapeutic opportunities [Text] / T. Tchkonja, Y. Zhu, J. van Deursen et al. // *J Clin Invest*. – 2013. – Vol. 123, № 3. – P. 966-972.
- 59 Cellular Senescence in Type 2 Diabetes: A Therapeutic Opportunity [Text] / A.K. Palmer, T. Tchkonja, N.K. LeBrasseur et al. // *Diabetes*. – 2015. – Vol. 64, № 7. – P. 2289-2298.
- 60 Cellular senescence mediates fibrotic pulmonary disease [Text] / M.J. Schafer, T.A. White, K. Iijima et al. // *Nat Commun*. – 2017. – Vol. 8. – P. 14532.
- 61 CGRP Is Critical for Hot Flushes in Ovariectomized Mice [Text] / D.B. Wilhelms, H. Dock, H.O. Brito et al. // *Front Pharmacol*. – 2019. – Vol. 9. – P. 1452.
- 62 Chen, L.R. Isoflavone Supplements for Menopausal Women: A Systematic Review [Text] / L.R. Chen, N.Y. Ko, K.H. Chen // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11, № 11. – P. 2649.
- 63 Chi, X.X. The effects of soy isoflavone on bone density in north region of climacteric Chinese women [Text] / X.X. Chi, T. Zhang // *J Clin Biochem Nutr*. – 2013. – Vol. 53, № 2. – P. 102-107.
- 64 Chilumuri, A. The Role of Neurotransmitters in Protection against Amyloid- β

- Toxicity by KiSS-1 Overexpression in SH-SY5Y Neurons [Text] / A. Chilumuri, N.G. Milton // *ISRN Neurosci.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 253210.
- 65 Circulating interleukin-8 and tumor necrosis factor- α are associated with hot flashes in healthy postmenopausal women [Text] / W.Y. Huang, I.L. Hsin, D.R. Chen et al. // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12, № 8. – P. e0184011.
- 66 Climacteric symptoms are related to thyroid status in euthyroid menopausal women [Text] / R. Slopian, M. Owecki, A. Slopian et al. // *J Endocrinol Invest.* – 2020. – Vol. 43, № 1. – P. 75-80.
- 67 Cobin, R.H. AACE Reproductive Endocrinology Scientific Committee. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology position statement on menopause-2017 update [Text] / R.H. Cobin, N.F. Goodman // *Endocr Pract.* – 2017. – Vol. 23, № 7. – P. 869-880.
- 68 Colotta, F. Modulation of inflammatory and immune responses by vitamin D [Text] / F. Colotta, B. Jansson, F. Bonelli // *J Autoimmun.* – 2017. – Vol. 85. – P. 78-97.
- 69 Combined Red Clover isoflavones and probiotics potently reduce menopausal vasomotor symptoms [Text] / M.N.T. Lambert, A.C. Thorup, E.S.S. Hansen, P.B. Jeppesen // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12, № 6. – P. e0176590.
- 70 Comparative effects of estrogen, raloxifene and tamoxifen on endothelial dysfunction, inflammatory markers and oxidative stress in ovariectomized rats [Text] / A.Z. Lamas, I.F. Caliman, P.L. Dalpiaz et al. // *Life Sci.* – 2015. – Vol. 124. – P. 101-109.
- 71 Concentrations of calcitonin gene-related peptide and neuropeptide Y in plasma increase during flushes in postmenopausal women [Text] / Y.A. Wyon, A.C. Spetz, G.E. Theodorsson, M.L. Hammar // *Menopause.* – 2000. – Vol. 7, № 1. – P. 25-30.
- 72 Correlation between the vitamin D levels and asthma attacks in children: Evaluation of the effects of combination therapy of atomization inhalation of budesonide, albuterol and vitamin D supplementation on asthmatic patients [Text] / Q. Kang, X. Zhang, S. Liu, F. Huang // *Exp Ther Med.* – 2018. – Vol.

- 15, № 1. – P. 727-732.
- 73 Daidzein-rich isoflavone aglycones are potentially effective in reducing hot flashes in menopausal women [Text] / L. Khaodhlar, H.A. Ricciotti, L. Li et al. // *Menopause*. – 2008. – Vol. 15, № 1. – P. 125-132.
 - 74 Depression, anxiety, and fear of death in postmenopausal women [Text] / K. Ozdemir, S. Sahin, D.S. Guler et al. // *Menopause*. – 2020. – Vol. 27, № 9. – P. 1030-1036.
 - 75 Depression, cortisol, and suppressed cell-mediated immunity in metastatic breast cancer [Text] / S.E. Sephton, F.S. Dhabhar, A.S. Keuroghlian et al. // *Brain Behav Immun*. – 2009. – Vol. 23, № 8. – P. 1148-1155.
 - 76 Depressive symptoms in Taiwanese women during the peri- and post-menopause years: associations with demographic, health, and psychosocial characteristics [Text] / H.L. Wang, C. Booth-LaForce, S.M. Tang et al. // *Maturitas*. – 2013. – Vol. 75, № 4. – P. 355-360.
 - 77 Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain [Text] / D.W. Eyles, S. Smith, R. Kinobe et al. // *J Chem Neuroanat*. – 2005. – Vol. 29, № 1. – P. 21-30.
 - 78 Diurnal rhythm of plasma 1,25-dihydroxyvitamin D and vitamin D-binding protein in postmenopausal women: relationship to plasma parathyroid hormone and calcium and phosphate metabolism [Text] / L. Rejnmark, A.L. Lauridsen, P. Vestergaard et al. // *Eur J Endocrinol*. – 2002. – Vol. 146, № 5. – P. 635-642.
 - 79 Diurnal rhythms of vitamin D binding protein and total and free vitamin D metabolites [Text] / K.S. Jones, J. Redmond, A.J. Fulford et al. // *J Steroid Biochem Mol Biol*. – 2017. – Vol. 172. – P. 130-135.
 - 80 Does escitalopram reduce neurotoxicity in major depression? [Text] / A. Halaris, A.M. Myint, V. Savant et al. // *J Psychiatr Res*. – 2015. – Vol. 66-67. – P. 118-126.
 - 81 Dose-dependent effects of genistein on bone homeostasis in rats' mandibular subchondral bone [Text] / Y. Li, X. Xing, H. Wang et al. // *Acta Pharmacol Sin*. – 2012. – Vol. 33. – P. 66–74.

- 82 Duvernoy, H.M. The circumventricular organs: an atlas of comparative anatomy and vascularization [Text] / H.M. Duvernoy, P.Y. Risold // Brain Res Rev. – 2007. – Vol. 56, № 1. – P. 119-147.
- 83 Dysregulation of kynurenine metabolism is related to proinflammatory cytokines, attention, and prefrontal cortex volume in schizophrenia [Text] / J. Kindler, C.K. Lim, C.S. Weickert et al. // Mol Psychiatry. – 2020. – Vol. 25, № 11. – P. 2860-2872.
- 84 Effect of escitalopram on insomnia symptoms and subjective sleep quality in healthy perimenopausal and postmenopausal women with hot flashes: a randomized controlled trial [Text] / K.E. Ensrud, H. Joffe, K.A. Guthrie et al. // Menopause. – 2012. – Vol. 19, № 8. – P. 848-855.
- 85 Effect of soy isoflavone supplementation on menopausal quality of life [Text] / P. Amato, R.L. Young, F.M. Steinberg et al. // Menopause. – 2013. – Vol. 20, № 4. – P. 443-447.
- 86 Effect of soy protein supplementation on serum lipoproteins, blood pressure, and menopausal symptoms in perimenopausal women [Text] / S. Washburn, G.L. Burke, T. Morgan, M. Anthony // Menopause. – 1999. – Vol. 6, № 1. – P. 7-13.
- 87 Effect of the neurokinin 3 receptor antagonist fezolinetant on patient-reported outcomes in postmenopausal women with vasomotor symptoms: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind, dose-ranging study (VESTA) [Text] / N. Santoro, A. Waldbaum, S. Lederman et al. // Menopause. – 2020. – Vol. 27, № 12. – P. 1350-1356.
- 88 Effect of Vitamin D on the Vaginal Health of Menopausal Women: A Systematic Review [Text] / H. Riazi, M. Ghazanfarpour, M. Taebi, S. Abdollahian // J Menopausal Med. – 2019. – Vol. 25, № 3. – P. 109-116.
- 89 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 [Text] / A.F. Polisseni, A.T. Andrade, L.C. Ribeiro et al. // Maturitas. – 2013. – Vol. 74, № 2. – P. 172-178.

- 90 Effects of Calcium, Vitamin D, and Hormone Therapy on Cardiovascular Disease Risk Factors in the Women's Health Initiative: A Randomized Controlled Trial [Text] / P.F. Schnatz, X. Jiang, A.K. Aragaki et al. // *Obstet Gynecol.* – 2017. – Vol. 129, № 1. – P. 121-129.
- 91 Effects of combined calcium and vitamin D supplementation on osteoporosis in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [Text] / C. Liu, X. Kuang, K. Li et al. // *Food Funct.* – 2020. – Vol. 11, № 12. – P. 10817-10827.
- 92 Effects of estradiol and venlafaxine on insomnia symptoms and sleep quality in women with hot flashes [Text] / K.E. Ensrud, K.A. Guthrie, C. Hohensee // *Sleep.* – 2015. – Vol. 38, № 1. – P. 97-108.
- 93 Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence [Text] / S.L. Hendrix, B.B. Cochrane, I.E. Nygaard et al. // *JAMA.* – 2005. – Vol. 293, № 8. – P. 935-948.
- 94 Effects of estrogen-progestin therapy on serum levels of RANKL, osteoprotegerin, osteocalcin, leptin, and ghrelin in postmenopausal women [Text] / C. Di Carlo, G.A. Tommaselli, V. Gargano et al. // *Menopause.* – 2007. – Vol. 14, № 1. – P. 38-44.
- 95 Effects of Hormone Therapy on Cognition and Mood in Recently Postmenopausal Women: Findings from the Randomized, Controlled KEEPS-Cognitive and Affective Study [Text] / C.E. Gleason, N.M. Dowling, W. Wharton et al. // *PLoS Med.* – 2015. – Vol. 12, № 6. – P. e1001833.
- 96 Effects of isoflavones and amino acid therapies for hot flashes and co-occurring symptoms during the menopausal transition and early postmenopause: a systematic review [Text] / A.J. Thomas, R. Ismail, L. Taylor-Swanson et al. // *Maturitas.* – 2014. – Vol. 78, № 4. – P. 263-276.
- 97 Effects of low-dose paroxetine 7.5 mg on weight and sexual function during treatment of vasomotor symptoms associated with menopause [Text] / D.J. Portman, A.M. Kaunitz, K. Kazempour et al. // *Menopause.* – 2014. – Vol. 21, № 10. – P. 1082-1090.

- 98 Effects of NT-814, a dual neurokinin 1 and 3 receptor antagonist, on vasomotor symptoms in postmenopausal women: a placebo-controlled, randomized trial [Text] / M. Trower, R.A. Anderson, E. Ballantyne et al. // *Menopause*. – 2020. – Vol. 27, № 5. – P. 498-505.
- 99 Effects of One Year of Vitamin D and Marine Omega-3 Fatty Acid Supplementation on Biomarkers of Systemic Inflammation in Older US Adults [Text] / K.H. Costenbader, L.A. MacFarlane, I.M. Lee et al. // *Clin Chem*. – 2019. – Vol. 65, № 12. – P. 1508-1521.
- 100 Effects of oral versus transdermal menopausal hormone treatments on self-reported sleep domains and their association with vasomotor symptoms in recently menopausal women enrolled in the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) [Text] / D. Cintron, B.D. Lahr, K.R. Bailey et al. // *Menopause*. – 2018. – Vol. 25, № 2. – P. 145-153.
- 101 Efficacy of menopausal hormone therapy on sleep quality: systematic review and meta-analysis [Text] / D. Cintron, M. Lipford, L. Larrea-Mantilla et al. // *Endocrine*. – 2017. – Vol. 55, № 3. – P. 702-711.
- 102 Efficacy of vitamin D supplementation in depression in adults: a systematic review [Text] / G. Li, L. Mbuagbaw, Z. Samaan et al. // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2014. – Vol. 99, № 3. – P. 757-767.
- 103 Efficacy on menopausal neurovegetative symptoms and some plasma lipids blood levels of an herbal product containing isoflavones and other plant extracts [Text] / F. Cancellieri, V. De Leo, A.D. Genazzani et al. // *Maturitas*. – 2007. – Vol. 56, № 3. – P. 249-256.
- 104 Eichling, P.S. Menopause related sleep disorders [Text] / P.S. Eichling, J. Sahni // *J Clin Sleep Med*. – 2005. – Vol. 1, № 3. – P. 291-300.
- 105 ELITE Research Group. Vascular Effects of Early versus Late Postmenopausal Treatment with Estradiol [Text] / H.N. Hodis, W.J. Mack, V.W. Henderson et al. // *N Engl J Med*. – 2016. – Vol. 374, № 13. – P. 1221-1231.
- 106 Endogenous subclinical thyroid disorders, physical and cognitive function, depression, and mortality in older individuals [Text] / R.T. de Jongh, P. Lips,

- N.M. van Schoor et al. // *Eur J Endocrinol.* – 2011. – Vol. 165, № 4. – P. 545-554.
- 107 Essential Role of Mesolimbic Brain-Derived Neurotrophic Factor in Chronic Social Stress-Induced Depressive Behaviors [Text] / J. Wook Koo, B. Labonté, O. Engmann et al. // *Biol Psychiatry.* – 2016. – Vol. 80, № 6. – P. 469-478.
- 108 Estradiol variability, stressful life events, and the emergence of depressive symptomatology during the menopausal transition [Text] / J.L. Gordon, D.R. Rubinow, T.A. Eisenlohr-Moul et al. // *Menopause.* – 2016. – Vol. 23, № 3. – P. 257-266.
- 109 Estrogen administration negatively alters mood following monoaminergic depletion and psychosocial stress in postmenopausal women [Text] / P.A. Newhouse, J. Dumas, C. Hancur-Bucci et al. // *Neuropsychopharmacology.* – 2008. – Vol. 33, № 7. – P. 1514-1527.
- 110 Estrogen receptor β deficiency impairs BDNF-5-HT_{2A} signaling in the hippocampus of female brain: A possible mechanism for menopausal depression [Text] / A. Chhibber, S.K. Woody, M.A. Karim Rumi et al. // *Psychoneuroendocrinology.* – 2017. – Vol. 82. – P. 107-116.
- 111 Ewies, A.A. Phytoestrogens in the management of the menopause: up-to-date [Text] / A.A. Ewies // *Obstet Gynecol Surv.* – 2002. – Vol. 57, № 5. – P. 306-313.
- 112 Expression of the kynurenine pathway enzymes in human microglia and macrophages [Text] / G.J. Guillemin, D.G. Smith, G.A. Smythe et al. // *Adv Exp Med Biol.* – 2003. – Vol. 527. – P. 105-112.
- 113 Eyles, D.W. Vitamin D, effects on brain development, adult brain function and the links between low levels of vitamin D and neuropsychiatric disease [Text] / D.W. Eyles, T.H. Burne, J.J. McGrath // *Front Neuroendocrinol.* – 2013. – Vol. 34, № 1. – P. 47-64.
- 114 Eyre, H. Neuroplastic changes in depression: a role for the immune system [Text] / H. Eyre, B.T. Baune // *Psychoneuroendocrinology.* – 2012. – Vol. 37, № 9. – P. 1397-1416.

- 115 Feeding-related immune responsive brain stem neurons: association with CGRP [Text] / J. Paues, D. Engblom, L. Mackerlova et al. // *Neuroreport*. – 2001. – Vol. 12, № 11. – P. 2399-2403.
- 116 Felger, J.C. Inflammatory cytokines in depression: neurobiological mechanisms and therapeutic implications [Text] / J.C. Felger, F.E. Lotrich // *Neuroscience*. – 2013. – Vol. 246. – P. 199-229.
- 117 Fernstrom, J.D. Role of precursor availability in control of monoamine biosynthesis in brain [Text] / J.D. Fernstrom // *Physiol Rev*. – 1983. – Vol. 63, № 2. – P. 484-546.
- 118 Fibromyalgia and Bipolar Disorder: Emerging Epidemiological Associations and Shared Pathophysiology [Text] / B. Bortolato, M. Berk, M. Maes et al. // *Curr Mol Med*. – 2016. – Vol. 16, № 2. – P. 119-136.
- 119 Forebrain projections of arcuate neurokinin B neurons demonstrated by anterograde tract-tracing and monosodium glutamate lesions in the rat [Text] / S.J. Krajewski, M.C. Burke, M.J. Anderson et al. // *Neuroscience*. – 2010. – Vol. 166, № 2. – P. 680-697.
- 120 Freedman, R.R. Estrogen raises the sweating threshold in postmenopausal women with hot flashes [Text] / R.P. Freedman, C.M. Blacker // *Fertil Steril*. – 2002. – Vol. 77, № 3. – P. 487-490.
- 121 Freedman, R.R. Menopausal hot flashes: mechanisms, endocrinology, treatment [Text] / R.R. Freedman // *J Steroid Biochem Mol Biol*. – 2014. – Vol. 142. – P. 115-120.
- 122 Freedman, R.R. Pathophysiology and treatment of menopausal hot flashes [Text] / R.R. Freedman // *Semin Reprod Med*. – 2005. – Vol. 23, № 2. – P. 117-125.
- 123 Freeman, E.W. Risk of long-term hot flashes after natural menopause: evidence from the Penn Ovarian Aging Study cohort [Text] / E.W. Freeman, M.D. Sammel, R.J. Sanders // *Menopause*. – 2014. – Vol. 21, № 9. – P. 924-932.
- 124 French, C.B. 25-Hydroxyvitamin D variability within-person due to diurnal rhythm and illness: a case report [Text] / C.B. French, S.L. McDonnell, R. Vieth // *J Med Case Rep*. – 2019. – Vol. 13, № 1. – P. 29.

- 125 Frequency and severity of vasomotor symptoms among peri- and postmenopausal women in the United States [Text] / R.E. Williams, L. Kalilani, D.B. DiBenedetti et al. // *Climacteric*. – 2008. – Vol. 11, № 1. – P. 32-43.
- 126 Gabapentin for the treatment of hot flushes in menopause: a meta-analysis [Text] / S.H. Yoon, J.Y. Lee, C. Lee et al. // *Menopause*. – 2020. – Vol. 27, № 4. – P. 485-493.
- 127 Gabapentin's effects on hot flashes in postmenopausal women: a randomized controlled trial [Text] / T. Guttuso Jr, R. Kurlan, M.P. McDermott, K. Kiebertz // *Obstet Gynecol*. – 2003. – Vol. 101, № 2. – P. 337-345.
- 128 Ganis Siregar, F. Estradiol Serum Levels in Menopausal Women With and Without Vasomotor Syndrome in Medan [Text] / F. Ganis Siregar // *KnE Medicine*. – 2016. – Vol. 1, № 1. – P. 89-98.
- 129 Gardner, A. Beyond the serotonin hypothesis: mitochondria, inflammation and neurodegeneration in major depression and affective spectrum disorders [Text] / A. Gardner, R.G. Boles // *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. – 2011. – Vol. 35, № 3. – P. 730-743.
- 130 Global cross-sectional survey of women with vasomotor symptoms associated with menopause: prevalence and quality of life burden [Text] / R.E. Nappi, R. Kroll, E. Siddiqui et al. // *Menopause*. – 2021. – Vol. 28, № 8. – P. 875-882.
- 131 Gombart, A.F. A Review of Micronutrients and the Immune System-Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection [Text] / A.F. Gombart, A. Pierre, S. Maggini // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12, № 1. – P. 236.
- 132 Goodman, E.C. Calcitonin gene-related peptide: novel neuropeptide / E.C. Goodman, L.L. Iversen // *Life Sci*. – 1986. – Vol. 38, № 24. – P. 2169-2178.
- 133 Guillemin, G.J. Quinolinic acid, the inescapable neurotoxin [Text] / G.J. Guillemin // *FEBS J*. – 2012. – Vol. 279, № 8. – P. 1356-1365.
- 134 Guo, L. Relationship between depression and inflammatory factors and brain-derived neurotrophic factor in patients with perimenopause syndrome [Text] / L. Guo, L. Ren, C. Zhang // *Exp Ther Med*. – 2018. – Vol. 15, № 5. – P. 4436-4440.

- 135 Gupte, A.A. Estrogen: an emerging regulator of insulin action and mitochondrial function [Text] / A.A. Gupte, H.J. Pownall, D.J. Hamilton // J Diabetes Res. – 2015. – Vol. 2015. – P. 916585.
- 136 Gursoy, A.Y. Melatonin in aging women [Text] / A.Y. Gursoy, M. Kiseli, G.S. Caglar // Climacteric. – 2015. – Vol. 18, № 6. – P. 790-796.
- 137 Guttuso T.J. Jr. Gabapentin's effects on hot flashes and hypothermia [Text] / T.J. Guttuso Jr. // Neurology. – 2000. – Vol. 54, № 11. – P. 2161-2163.
- 138 Health-related quality of life in women with or without hot flashes: a randomized placebo-controlled trial with hormone therapy [Text] / H. Savolainen-Peltonen, H. Hautamäki, P. Tuomikoski et al. // Menopause. – 2014. – Vol. 21, № 7. – P. 732-739.
- 139 Higher levels of endogenous estradiol are associated with frailty in postmenopausal women from the toledo study for healthy aging [Text] / L. Carcaillon, F.J. García-García, J.A. Tresguerres et al. // J Clin Endocrinol Metab. – 2012. – Vol. 97, № 8. – P. 2898-2906.
- 140 Holmberg, L. HABITS steering and data monitoring committees. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer--is it safe?), a randomised comparison: trial stopped [Text] / L. Holmberg, H. Anderson // Lancet. – 2004. – Vol. 363, № 9407. – P. 453-455.
- 141 Hormone therapy for first-line management of menopausal symptoms: Practical recommendations [Text] / S. Palacios, J.C. Stevenson, K. Schaudig et al. // Womens Health (Lond). – 2019. – Vol. 15. – P. 1745506519864009.
- 142 Hormone Therapy for Relieving Postmenopausal Vasomotor Symptoms: A Systematic Review [Text] / F. Abdi, H. Mobedi, N. Mosaffa et al. // Arch Iran Med. – 2016. – Vol. 19, № 2. – P. 141-146.
- 143 Hunter, M.S. A cognitive model of menopausal hot flushes and night sweats [Text] / M.S. Hunter, E. Mann // J Psychosom Res. – 2010. – Vol. 69, № 5. – P. 491-501.
- 144 Hypertrophy and increased kisspeptin gene expression in the hypothalamic infundibular nucleus of postmenopausal women and ovariectomized monkeys

- [Text] / A.M. Rometo, S.J. Krajewski, M.L. Voytko, N.E. Rance // J Clin Endocrinol Metab. – 2007. – Vol. 92, № 7. – P. 2744-2750.
- 145 Impact of Estradiol Variability and Progesterone on Mood in Perimenopausal Women With Depressive Symptoms [Text] / H. Joffe, A. de Wit, J. Coborn et al. // J Clin Endocrinol Metab. – 2020. – Vol. 105, № 3. – P. e642–e650.
- 146 Impact of Vitamin D Supplementation on Influenza Vaccine Response and Immune Functions in Deficient Elderly Persons: A Randomized Placebo-Controlled Trial [Text] / N. Goncalves-Mendes, J. Talvas, C. Dualé et al. // Front Immunol. – 2019. – Vol. 10. – P. 65.
- 147 Inactivating KISS1 mutation and hypogonadotropic hypogonadism [Text] / A.K. Topaloglu, J.A. Tello, L.D. Kotan et al. // N Engl J Med. – 2012. – Vol. 366, № 7. – P. 629-635.
- 148 Individual differences in the peripheral immune system promote resilience versus susceptibility to social stress [Text] / G.E. Hodes, M.L. Pfau, M. Leboeuf et al. // Proc Natl Acad Sci USA. – 2014. – Vol. 111, № 45. – P. 16136-16141.
- 149 Inflammation-associated depression: from serotonin to kynurenine [Text] / R. Dantzer, J.C. O'Connor, M.A. Lawson, K.W. Kelley // Psychoneuroendocrinology. – 2011. – Vol. 36, № 3. – P. 426-436.
- 150 Influence of hormone replacement therapy on osteoprotegerin and receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand concentrations in menopausal women [Text] / M. Rahnema, I. Jastrzębska-Jamrogiewicz, R. Jamrogiewicz et al. // J Interferon Cytokine Res. – 2013. – Vol. 33, № 9. – P. 485-492.
- 151 Influence of Supplementary Vitamin D on Bone Mineral Density When Used in Combination with Selective Estrogen Receptor Modulators [Text] / H.J. Liu, S.A. Kim, D.J. Shim et al. // J Menopausal Med. – 2019. – Vol. 25, № 2. – P. 94-99.
- 152 Interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha mediate the upregulation of indoleamine 2,3-dioxygenase and the induction of depressive-like behavior in mice in response to bacillus Calmette-Guerin [Text] / J.C. O'Connor, C. André, Y. Wang et al. // J Neurosci. – 2009. – Vol. 29, № 13. – P. 4200-4209.

- 153 Interleukin-1 β : a new regulator of the kynurenine pathway affecting human hippocampal neurogenesis [Text] / P.A. Zunszain, C. Anacker, A. Cattaneo et al. // *A Neuropsychopharmacology*. – 2012. – Vol. 37, № 4. – P. 939-949.
- 154 Interleukin-8 and vasomotor symptoms in natural and surgically induced menopause [Text] / A. Malutan, N. Costin, I. Duncea et al. // *Acta Endocrinologica*. – 2013. – Vol. 9, № 1. – P. 133–144.
- 155 International Menopause Society. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health [Text] / T.J. de Villiers, A. Pines, N. Panay et al. // *Climacteric*. – 2013. – Vol. 16, № 3. – P. 316-337.
- 156 Intrahippocampal transplantation of transgenic neural precursor cells overexpressing interleukin-1 receptor antagonist blocks chronic isolation-induced impairment in memory and neurogenesis [Text] / O. Ben Menachem-Zidon, I. Goshen, T. Kreisel et al. // *Neuropsychopharmacology*. – 2008. – Vol. 33, № 9. – P. 2251-2262.
- 157 Investigation of the relationship between hot flashes, sweating and sleep quality in perimenopausal and postmenopausal women: the mediating effect of anxiety and depression [Text] / Q. Zhou, B. Wang, Q. Hua et al. // *BMC Womens Health*. – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 293.
- 158 Isoflavone treatment for acute menopausal symptoms [Text] / G. Cheng, B. Wilczek, M. Warner et al. // *Menopause*. – 2007. – Vol. 14, № 3, Pt. 1. – P. 468-473.
- 159 Isoflavones from the seedpods of *Tephrosia vogelii* and pyrazoisopongaflavone with anti-inflammatory effects [Text] / R.O. Owor, S. Derese, K.G. Bedane et al. // *Fitoterapia*. – 2020. – Vol. 146. – P. 104695.
- 160 Isolated vitamin D supplementation improves the immune-inflammatory biomarkers in younger postmenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [Text] / F.N. Bueloni-Dias, C.L. Orsatti, L.M. Cangussu et al. // *Menopause*. – 2018. – Vol. 25, № 8. – P. 897-903.
- 161 Italian Menopause Society (SIM). Menopause and hormone replacement therapy:

- the 2017 Recommendations of the Italian Menopause Society [Text] / M. Gambacciani, N. Biglia, A. Cagnacci et al. // *Minerva Ginecol.* – 2018. – Vol. 70, № 1. – P. 27-34.
- 162 Jensen, C.J. Immune players in the CNS: the astrocyte [Text] / C.J. Jensen, A. Massie, J. De Keyser // *J Neuroimmune Pharmacol.* – 2013. – Vol. 8, № 4. – P. 824-839.
- 163 Ju, S.Y. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of depression: a systematic review and meta-analysis [Text] / S.Y. Ju, Y.J. Lee, S.N. Jeong // *J Nutr Health Aging.* – 2013. – Vol. 17, № 5. – P. 447-455.
- 164 Kim, G.L. Kisspeptin directly regulates neuropeptide Y synthesis and secretion via the ERK1/2 and p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathways in NPY-secreting hypothalamic neurons [Text] / G.L. Kim, S.S. Dhillon, D.D. Belsham // *Endocrinology.* – 2010. – Vol. 151, № 10. – P. 5038-5047.
- 165 KNDy Cells Revisited [Text] / A.M. Moore, L.M. Coolen, D.T. Porter et al. // *Endocrinology.* – 2018. – Vol. 159, № 9. – P. 3219-3234.
- 166 Kozisek, M.E. Brain-derived neurotrophic factor and its receptor tropomyosin-related kinase B in the mechanism of action of antidepressant therapies [Text] / M.E. Kozisek, D. Middlemas, D.B. Bylund // *Pharmacol Ther.* – 2008. – Vol. 117, № 1. – P. 30-51.
- 167 Kravitz, H.M. Sleep during the perimenopause: a SWAN story [Text] / H.M. Kravitz, H. Joffe // *Obstet Gynecol Clin North Am.* – 2011. – Vol. 38, № 3. – P. 567-586.
- 168 Krystal, J.H. Rapid-acting glutamatergic antidepressants: the path to ketamine and beyond [Text] / J.H. Krystal, G. Sanacora, R.S. Duman // *Biol Psychiatry.* – 2013. – Vol. 73, № 12. – P. 1133-1141.
- 169 Kynurenines in the mammalian brain: when physiology meets pathology [Text] / R. Schwarcz, J.P. Bruno, P.J. Muchowski, H.Q. Wu // *Nat Rev Neurosci.* – 2012. – Vol. 13, № 7. – P. 465-477.
- 170 Lambrinoudaki, I. Progestogens in postmenopausal hormone therapy and the risk of breast cancer [Text] / I. Lambrinoudaki // *Maturitas.* – 2014. – Vol. 77, № 4. –

- P. 311-317.
- 171 Lapin, I.P. Kynurenines as probable participants of depression [Text] / I.P. Lapin // *Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol.* – 1973. – Vol. 6, № 6. – P. 273-279.
 - 172 Lemmer, B. Circadian rhythms in blood pressure, heart rate, hormones, and on polysomnographic parameters in severe obstructive sleep apnea syndrome patients: effect of continuous positive airway pressure [Text] / B. Lemmer, J. Scholtze, J. Schmitt // *Blood Press Monit.* – 2016. – Vol. 21, № 3. – P. 136-143.
 - 173 Leonard, B. Mechanistic explanations how cell-mediated immune activation, inflammation and oxidative and nitrosative stress pathways and their sequels and concomitants play a role in the pathophysiology of unipolar depression [Text] / B. Leonard, M. Maes // *Neurosci Biobehav Rev.* – 2012. – Vol. 36, № 2. – P. 764-785.
 - 174 Lifestyle and demographic factors in relation to vasomotor symptoms: baseline results from the Study of Women's Health Across the Nation [Text] / E.B. Gold, G. Block, S. Crawford et al. // *Am J Epidemiol.* – 2004. – Vol. 159, № 12. – P. 1189-1199.
 - 175 Longitudinal analysis of the association between vasomotor symptoms and race/ethnicity across the menopausal transition: study of women's health across the nation [Text] / E.B. Gold, A. Colvin, N. Avis et al. // *Am J Public Health.* – 2006. – Vol. 96, № 7. – P. 1226-1235.
 - 176 Longitudinal changes in menopausal symptoms comparing women randomized to low-dose oral conjugated estrogens or transdermal estradiol plus micronized progesterone versus placebo: the Kronos Early Estrogen Prevention Study [Text] / N. Santoro, A. Allshouse, G. Neal-Perry et al. // *Menopause.* – 2017. – Vol. 24, № 3. – P. 238-246.
 - 177 Lotrich, F.E. Inflammatory cytokine-associated depression [Text] / F.E. Lotrich // *Brain Res.* – 2015. – Vol. 1617. – P. 113-125.
 - 178 Low-dose paroxetine (7.5 mg) improves sleep in women with vasomotor symptoms associated with menopause [Text] / J.V. Pinkerton, H. Joffe, K.

- Kazempour et al. // *Menopause*. – 2015. – Vol. 22, № 1. – P. 50-58.
- 179 Low-dose paroxetine 7.5 mg for menopausal vasomotor symptoms: two randomized controlled trials [Text] / J.A. Simon, D.J. Portman, A.M. Kaunitz et al. // *Menopause*. – 2013. – Vol. 20, № 10. – P. 1027-1035.
- 180 Lumsden, M.A. Guideline Development Group for Menopause: Diagnosis and Management (NICE Clinical Guideline No. 23). Diagnosis and Management of Menopause: The National Institute of Health and Care Excellence (NICE) Guideline [Text] / M.A. Lumsden, M. Davies, G. Sarri // *JAMA Intern Med*. – 2016. – Vol. 176, № 8. – P. 1205-1206.
- 181 Lumsden, M.A. The NICE Guideline – Menopause: diagnosis and management [Text] / M.A. Lumsden // *Climacteric*. – 2016. – Vol. 19, № 5. – P. 426-429.
- 182 Magnitude of the impact of hot flashes on sleep in perimenopausal women [Text] / M. de Zambotti, I.M. Colrain, H.S. Javitz, F.C. Baker // *Fertil Steril*. – 2014. – Vol. 102, № 6. – P. 1708-1715.
- 183 Major depression during and after the menopausal transition: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) [Text] / J.T. Bromberger, H.M. Kravitz, Y.F. Chang et al. // *Psychol Med*. – 2011. – Vol. 41, № 9. – P. 1879-1888.
- 184 Manson, J.E. Menopause Management--Getting Clinical Care Back on Track [Text] / J.E. Manson, A.M. Kaunitz // *N Engl J Med*. – 2016. – Vol. 374, № 9. – P. 803-806.
- 185 Martínez, R.V. Trastornos del sueño y climaterio [Text] / R.V. Martínez // *Rev Cubana Obstet Ginecol*. – 2010. – Vol. 36. – №. 4. – P. 585-593.
- 186 Melatonin osteoporosis prevention study (MOPS): a randomized, double-blind, placebo-controlled study examining the effects of melatonin on bone health and quality of life in perimenopausal women [Text] / M.P. Kotlarczyk MP, H.C. Lassila, C.K. O'Neil et al. // *J Pineal Res*. – 2012. – Vol. 52, № 4. – P. 414-426.
- 187 Menopausal hormone therapy and women's health: An umbrella review [Text] / G.Q. Zhang, J.L. Chen, Y. Luo et al. // *PLoS Med*. – 2021. – Vol. 18, № 8. – P. e1003731.
- 188 Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-

- analysis of 52 epidemiological studies [Text] / V. Beral, K. Gaitskell, C. Hermon et al. // *Lancet*. – 2015. – Vol. 385, № 9980. – P. 1835-1842.
- 189 Menopausal Symptoms and Associated Social and Environmental Factors in Midlife Chinese Women [Text] / L. Zhang, X. Ruan, Y. Cui et al. // *Clin Interv Aging*. – 2020. – Vol. 15. – P. 2195-2208.
- 190 Menopause after breast cancer: a survey on breast cancer survivors [Text] / N. Biglia, M. Cozzarella, F. Cacciari et al. // *Maturitas*. – 2003. – Vol. 45, № 1. – P. 29-38.
- 191 Menown, S.J. Neurokinin 3 Receptor Antagonists Compared With Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors for Non-Hormonal Treatment of Menopausal Hot Flushes: A Systematic Qualitative Review [Text] / S.J. Menown, J.A. Tello // *Adv Ther*. – 2021. – Vol. 38, № 10. – P. 5025-5045.
- 192 Microglia development follows a stepwise program to regulate brain homeostasis [Text] / O. Matcovitch-Natan, D.R. Winter, A. Giladi et al. // *Science*. – 2016. – Vol. 353, № 6301. – P. aad8670.
- 193 Microglia sculpt postnatal neural circuits in an activity and complement-dependent manner [Text] / D.P. Schafer, E.K. Lehrman, A.G. Kautzman et al. // *Neuron*. – 2012. – Vol. 74, № 4. – P. 691-705.
- 194 Migraine in menopausal women: a systematic review [Text] / P. Ripa, R. Ornello, D. Degan et al. // *Int J Womens Health*. – 2015. – Vol. 7. – P. 773-782.
- 195 Miller, A.H. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression [Text] / A.H. Miller, V. Maletic, C.L. Raison // *Biol Psychiatry*. – 2009. – Vol. 65, № 9. – P. 732-741.
- 196 Miller, A.H. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target [Text] / A.H. Miller, C.L. Raison // *Nat Rev Immunol*. – 2016. – Vol. 16, № 1. – P. 22-34.
- 197 Misiak B, Stańczykiewicz B, Kotowicz K, Rybakowski JK, Samochowiec J, Frydecka D. Cytokines and C-reactive protein alterations with respect to cognitive impairment in schizophrenia and bipolar disorder: A systematic review [Text] / *Schizophr Res*. – 2018. – Vol. 192. – P. 16-29.

- 198 Modulation of body temperature and LH secretion by hypothalamic KNDy (kisspeptin, neurokinin B and dynorphin) neurons: a novel hypothesis on the mechanism of hot flushes [Text] / N.E. Rance, P.A. Dacks, M.A. Mittelman-Smith et al. // *Front Neuroendocrinol.* – 2013. – Vol. 34, № 3. – P. 211-227.
- 199 Molecular and Cellular Mechanisms of Rapid-Acting Antidepressants Ketamine and Scopolamine [Text] / E.S. Wohleb, D. Gerhard, A. Thomas, R.S. Duman // *Curr Neuropsychopharmacol.* – 2017. – Vol. 15, № 1. – P. 11-20.
- 200 Molecular dynamics of ultradian glucocorticoid receptor action [Text] / B.L. Conway-Campbell, J.R. Pooley, G.L. Hager, S.L. Lightman // *Mol Cell Endocrinol.* – 2012. – Vol. 348, № 2. – P. 383-393.
- 201 Monterrosa-Castro, A. Insomnia and sexual dysfunction associated with severe worsening of the quality of life in sexually active hysterectomized women [Text] / A. Monterrosa-Castro, A. Monterrosa-Blanco, T. Beltrán-Barrios // *Sleep Sci.* – 2018. – Vol. 11, № 2. – P. 99-105.
- 202 Monthly variation of hot flashes, night sweats, and trouble sleeping: effect of season and proximity to the final menstrual period (FMP) in the SWAN Menstrual Calendar substudy [Text] / S.D. Harlow, M.R. Elliott, I. Bondarenko et al. // *Menopause.* – 2020. – Vol. 27, № 1. – P. 5-13.
- 203 Mulhall, S. Variation in symptoms of depression and anxiety in midlife women by menopausal status [Text] / S. Mulhall, R. Andel, K.J. Anstey // *Maturitas.* – 2018. – Vol. 108. – P. 7-12.
- 204 Myint, A.M. Kynurenines: from the perspective of major psychiatric disorders [Text] / A.M. Myint // *FEBS J.* – 2012. – Vol. 279, № 8. – P. 1375-1385.
- 205 Myint, A.M. The role of the kynurenine metabolism in major depression [Text] / A.M. Myint, M.J. Schwarz, N. Müller // *J Neural Transm (Vienna).* – 2012. – Vol. 119, № 2. – P. 245-251.
- 206 Nakamura, K. A thermosensory pathway that controls body temperature [Text] / K. Nakamura, S.F. Morrison // *Nat Neurosci.* – 2008. – Vol. 11, № 1. – P. 62-71.
- 207 Neurokinin 3 receptor antagonism as a novel treatment for menopausal hot flushes: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial [Text] /

- J.K. Prague, R.E. Roberts, A.N. Comninou et al. // *Lancet*. – 2017. – Vol. 389, № 10081. – P. 1809-1820.
- 208 Neurokinin 3 receptor antagonism rapidly improves vasomotor symptoms with sustained duration of action [Text] / J.K. Prague, R.E. Roberts, A.N. Comninou et al. // *Menopause*. – 2018. – Vol. 25, № 8. – P. 862-869.
- 209 Newsholme, P. The fat cell senescence hypothesis: a mechanism responsible for abrogating the resolution of inflammation in chronic disease [Text] / P. Newsholme, P.I. de Bittencourt Jr. // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. – 2014. – Vol. 17, № 4. – P. 295-305.
- 210 Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of The North American Menopause Society [Text] / *Menopause*. – 2015. – Vol. 22, № 11. – P. 1155-1172
- 211 NT-814, a Non-Hormonal Dual Neurokinin 1,3 Receptor Antagonist Markedly Improves Vasomotor Symptoms in Post-Menopausal Women; Results of a Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Finding Study (SWITCH-1) [Text] / J. Simon, R.A. Anderson, E. Ballantyne et al. // *Journal of the Endocrine Society*. – 2020. – Vol. 4, Suppl. 1. – P. OR11–03.
- 212 Obesity, smoking, and risk of vasomotor menopausal symptoms: a pooled analysis of eight cohort studies [Text] / D.J. Anderson, H.F. Chung, C.A. Seib et al. // *Am J Obstet Gynecol*. – 2020. – Vol. 222, № 5. – P. 478.
- 213 Optimization of Novel Antagonists to the Neurokinin-3 Receptor for the Treatment of Sex-Hormone Disorders (Part II) [Text] / H.R. Hoveyda, G.L. Fraser, G. Dutheil et al. // *ACS Med Chem Lett*. – 2015. – Vol. 6, № 7. – P. 736-740.
- 214 Overview of the Effect of Herbal Medicines and Isoflavones on the Treatment of Cognitive Function [Text] / N. Roozbeh, R. Kashef, M. Ghazanfarpour et al. // *J Menopausal Med*. – 2018. – Vol. 24, № 2. – P. 113-118.
- 215 Oxybutynin vs Placebo for Hot Flashes in Women With or Without Breast Cancer: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial (ACCRU SC-1603) [Text] / R.A. Leon-Ferre, P.J. Novotny, E.G. Wolfe et al. // *JNCI Cancer Spectr*. – 2019.

- Vol. 4, № 1. – P. pkz088.
- 216 Palacios, S. Progestogen safety and tolerance in hormonal replacement therapy [Text] / S. Palacios, A. Mejía // *Expert Opin Drug Saf.* – 2016. – Vol. 15, № 11. – P. 1515-1525.
 - 217 Patel, P.D. Robust and tissue-specific expression of TPH2 versus TPH1 in rat raphe and pineal gland [Text] / P.D. Patel, C. Pontrello, S. Burke // *Biol Psychiatry.* – 2004. – Vol. 55, № 4. – P. 428-433.
 - 218 Patrick, R.P. Vitamin D and the omega-3 fatty acids control serotonin synthesis and action, part 2: relevance for ADHD, bipolar disorder, schizophrenia, and impulsive behavior [Text] / R.P. Patrick, B.N. Ames // *FASEB J.* – 2015. Vol. 29, № 6. – P. 2207-2222.
 - 219 Patrick, R.P. Vitamin D hormone regulates serotonin synthesis. Part 1: relevance for autism [Text] / R.P. Patrick, B.N. Ames // *FASEB J.* – 2014. – Vol. 28, № 6. – P. 2398-2413.
 - 220 Patterson, S.L. Immune dysregulation and cognitive vulnerability in the aging brain: Interactions of microglia, IL-1 β , BDNF and synaptic plasticity [Text] / S.L. Patterson // *Neuropharmacology.* – 2015. – Vol. 96, Pt. A. – P. 11-18.
 - 221 Pengo, M.F. Sleep in Women Across the Life Span [Text] / M.F. Pengo, C.H. Won, G. Bourjeily // *Chest.* – 2018. – Vol. 154, № 1. – P. 196-206.
 - 222 Pérez-López, F.R. Vitamin D supplementation after the menopause [Text] / F.R. Pérez-López, P. Chedraui, S. Pilz // *Ther Adv Endocrinol Metab.* – 2020. – Vol. 11. – P. 2042018820931291.
 - 223 Physiological regulation of the heat shock response by glutamine: implications for chronic low-grade inflammatory diseases in age-related conditions [Text] / J.S.M. Leite, V.F. Cruzat, M.S. Krause, P.I. Homem de Bittencourt Jr. // *Nutrire.* – 2016. – Vol. 41. – P. 17.
 - 224 Phytoestrogens: a viable option? [Text] / L. Russell, G.S. Hicks, A.K. Low et al. // *Am J Med Sci.* – 2002. – Vol. 324, № 4. – P. 185-188.
 - 225 Pinkerton, J.V. Hormone Therapy for Postmenopausal Women [Text] / J.V. Pinkerton // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol. 382, № 5. – P. 446-455.

- 226 Pinkerton, J.V. Managing vasomotor symptoms in women after cancer [Text] / J.V. Pinkerton, R.J. Santen // *Climacteric*. – 2019. – Vol. 22, № 6. – P. 544-552.
- 227 Polo-Kantola, P. Dealing with menopausal sleep disturbances [Text] / P. Polo-Kantola // *Sleep Medicine Clinics*. – 2008. – T. 3. – №. 1. – C. 121-131.
- 228 Pooled Analysis of Six Pharmacologic and Nonpharmacologic Interventions for Vasomotor Symptoms [Text] / K.A. Guthrie, A.Z. LaCroix, K.E. Ensrud et al. // *Obstet Gynecol*. – 2015. – Vol. 126, № 2. – P. 413-422.
- 229 Prevalence and risk factors for menopausal symptoms in middle-aged Chinese women: a community-based cross-sectional study [Text] / X. Wang, L. Wang, J. Di et al. // *Menopause*. – 2021. – Vol. 28, № 11. – P. 1271-1278.
- 230 Prevalence of menopausal symptoms in Asian midlife women: a systematic review [Text] / M.R. Islam, P. Gartoulla, R.J. Bell et al. // *Climacteric*. – 2015. – Vol. 18, № 2. – P. 157-176.
- 231 Prevalence of vitamin d deficiency among Indian menopausal women and its correlation with diabetes: A first Indian cross sectional data [Text] / V.R. Tandon, S. Sharma, S. Mahajan et al. // *J Midlife Health*. – 2014. – Vol 5, № 3. – P. 121-125.
- 232 Prevalence, frequency and problem rating of hot flushes persist in older postmenopausal women: impact of age, body mass index, hysterectomy, hormone therapy use, lifestyle and mood in a cross-sectional cohort study of 10,418 British women aged 54-65 [Text] / M.S. Hunter, A. Gentry-Maharaj, A. Ryan et al. // *BJOG*. – 2012. – Vol. 119, № 1. – P. 40-50.
- 233 Prevention of diseases after menopause [Text] / R.A. Lobo, S.R. Davis, T.J. De Villiers et al. // *Climacteric*. – 2014. – Vol. 17, № 5. – P. 540-556.
- 234 Progesterone reduces wakefulness in sleep EEG and has no effect on cognition in healthy postmenopausal women [Text] / P. Schüssler, M. Kluge, A. Yassouridis et al. // *Psychoneuroendocrinology*. – 2008. – Vol. 33, № 8. – P. 1124-1131.
- 235 Progestogens used in postmenopausal hormone therapy: differences in their pharmacological properties, intracellular actions, and clinical effects [Text] / F.Z. Stanczyk, J.P. Hapgood, S. Winer, D.R. Mishell Jr. // *Endocr Rev*. – 2013. – Vol.

- 34, № 2. – P. 171-208.
- 236 Pro-inflammatory cytokine levels in postmenopausal women with the metabolic syndrome [Text] / P. Chedraui, W. Jaramillo, F.R. Pérez-López et al. // *Gynecol Endocrinol.* – 2011. – Vol. 27, № 9. – P. 685-691.
- 237 Psychological behavior patterns and coping with menopausal symptoms among users and non-users of hormone replacement therapy in Finnish cohorts of women aged 52-56 years [Text] / J. Jalava-Broman, N. Junttila, L. Sillanmäki et al. // *Maturitas.* – 2020. – Vol. 133. – P. 7-12.
- 238 Psychosocial and occupational functioning of women in menopause [Text] / E. Barnas, A. Krupinska, E. Krasnianin, R. Ras // *Przegląd Menopauzalny.* – 2012. – Vol. 16, № 4. – P. 296.
- 239 Racagni, G. Cellular and molecular mechanisms in the long-term action of antidepressants [Text] / G. Racagni, M. Popoli // *Dialogues Clin Neurosci.* – 2008. – Vol. 10, № 4. – P. 385-400.
- 240 Rarick, L. United States regulatory considerations for intrauterine progestins for hormone replacement therapy [Text] / L. Rarick // *Contraception.* – 2007. – Vol. 75, Suppl. 6. – P. S140-S143.
- 241 Relations of depressive symptoms and antidepressant use to body mass index and selected biomarkers for diabetes and cardiovascular disease [Text] / Y. Ma, R. Balasubramanian, S.L. Pagoto et al. // *Am J Public Health.* – 2013. – Vol. 103, № 8. – P. e34-e43.
- 242 Relationship between changes in vasomotor symptoms and changes in menopause-specific quality of life and sleep parameters [Text] / J.V. Pinkerton, L. Abraham, A.G. Bushmakin et al. // *Menopause.* – 2016. – Vol. 23, № 10. – P. 1060-1066.
- 243 Response of Vitamin D after Magnesium Intervention in a Postmenopausal Population from the Province of Granada, Spain [Text] / H. Vázquez-Lorente, L. Herrera-Quintana, J. Molina-López et al. // *Nutrients.* – 2020. – Vol. 12, № 8. – P. 2283.
- 244 Risk for new onset of depression during the menopausal transition: the Harvard

- study of moods and cycles [Text] / L.S. Cohen, C.N. Soares, A.F. Vitonis et al. // Arch Gen Psychiatry. – 2006. – Vol. 63, № 4. – P. 385-390.
- 245 Risk of breast cancer by type of menopausal hormone therapy: a case-control study among post-menopausal women in France [Text] / E. Cordina-Duverger, T. Truong, A. Anger et al. // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, № 11. – P. e78016.
- 246 Sahni, S. Contemporary Non-hormonal Therapies for the Management of Vasomotor Symptoms Associated with Menopause: A Literature Review [Text] / S. Sahni, A. Lobo-Romero, T. Smith // touchREV Endocrinol. – 2021. – Vol. 17, № 2. – P. 133-137.
- 247 Salter, M.W. Microglia emerge as central players in brain disease [Text] / M.W. Salter, B. Stevens // Nat Med. – 2017. – Vol. 23, № 9. – P. 1018-1027.
- 248 Santoro, N. Menopausal Symptoms and Their Management [Text] / N. Santoro, C.N. Epperson, S.B. Mathews // Endocrinol Metab Clin North Am. – 2015. – Vol. 44, № 3. – P. 497-515.
- 249 Sassi, F. Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator [Text] / F. Sassi, C. Tamone, P. D'Amelio // Nutrients. – 2018. – Vol. 10, № 11. – P. 1656.
- 250 Schaechter, J.D. Serotonin release varies with brain tryptophan levels [Text] / J.D. Schaechter, R.J. Wurtman // Brain Res. – 1990. – Vol. 532, № 1-2. – P. 203-210.
- 251 Schiepers, O.J. Cytokines and major depression [Text] / O.J. Schiepers, M.C. Wichers, M. Maes // Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. – 2005. – Vol. 29, № 2. – P. 201-217.
- 252 Self-reported menopausal symptoms in a racially diverse population and soy food consumption [Text] / S.D. Reed, J.W. Lampe, C. Qu et al. // Maturitas. – 2013. – Vol. 75, № 2. – P. 152-158.
- 253 Sex differences in the effect of chronic mild stress on mouse prefrontal cortical BDNF levels: A role of major ovarian hormones [Text] / B.C. Karisetty, P.C. Joshi, A. Kumar, S. Chakravarty // Neuroscience. – 2017. – Vol. 356. – P. 89-101.
- 254 Shaver, J.L. Sleep and menopause: a narrative review [Text] / J.L. Shaver, N.F.

- Woods // Menopause. – 2015. – Vol. 22, № 8. – P. 899-915.
- 255 Sievert, L.L. Subjective and objective measures of hot flashes [Text] / L.L. Sievert // Am J Hum Biol. – 2013. – Vol. 25, №5. – P. 573-580.
- 256 Simon, J.A. Extended-Release Oxybutynin Therapy for VMS Study Group. Extended-release oxybutynin therapy for vasomotor symptoms in women: a randomized clinical trial [Text] / J.A. Simon, T. Gaines, K.D. LaGuardia // Menopause. – 2016. – Vol. 23, № 11. – P. 1214-1221.
- 257 Skorupskaite, K. The kisspeptin-GnRH pathway in human reproductive health and disease [Text] / K. Skorupskaite, J.T. George, R.A. Anderson // Hum Reprod Update. – 2014. – Vol. 20, № 4. – P. 485-500.
- 258 Sleep and Sleep Disorders in the Menopausal Transition [Text] / F.C. Baker, L. Lampio, T. Saaresranta, P. Polo-Kantola // Sleep Med Clin. – 2018. – Vol. 13, № 3. – P. 443-456.
- 259 Sleep difficulty in women at midlife: a community survey of sleep and the menopausal transition [Text] / H.M. Kravitz, P.A. Ganz, J. Bromberger et al. // Menopause. – 2003. – Vol. 10, № 1. – P. 19-28.
- 260 Sleep Disorders and Menopause [Text] / J. Lee, Y. Han, H.H. Cho, M.R. Kim // J Menopausal Med. – 2019. – Vol. 25, № 2. – P. 83-87.
- 261 Sleep Disorders in Postmenopausal Women [Text] / S. Jehan, A. Masters-Isarilov, I. Salifu et al. // J Sleep Disord Ther. – 2015. – Vol. 4, № 5. – P. 212.
- 262 Sleep Quality and Associated Factors in Premenopausal, Perimenopausal, and Postmenopausal Women in Korea: Findings from the K-Stori 2016 [Text] / J.H. Hwang, K. Lee, E. Choi et al. // Nat Sci Sleep. – 2021. – Vol. 13. – P. 1137-1145.
- 263 Smith, T. Postmenopausal Hormone Therapy-Local and Systemic: A Pharmacologic Perspective [Text] / T. Smith, S. Sahni, H.L. Thacker // J Clin Pharmacol. – 2020. – Vol. 60, Suppl. 2. – P. S74-S85.
- 264 Socioeconomic position, lifestyle factors and age at natural menopause: a systematic review and meta-analyses of studies across six continents [Text] / D.A. Schoenaker, C.A. Jackson, J.V. Rowlands, G.D. Mishra // Int J Epidemiol.

- 2014. – Vol. 43, № 5. – P. 1542-1562.
- 265 Somatic symptoms and psychological characteristics associated with insomnia in postmenopausal women [Text] / A. Hartz, J.J. Ross, R. Noyes, P. Williams // *Sleep Med.* – 2013. – Vol. 14, № 1. – P. 71-78.
- 266 Soymilk supplementation does not alter plasma markers of inflammation and oxidative stress in postmenopausal women [Text] / K.M. Beavers, M.C. Serra, D.P. Beavers et al. // *Nutr Res.* – 2009. – Vol. 29, № 9. – P. 616-622.
- 267 Study 3353 Investigators. Desvenlafaxine compared with placebo for treatment of menopausal vasomotor symptoms: a 12-week, multicenter, parallel-group, randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy trial [Text] / J.V. Pinkerton, G. Constantine, E. Hwang, R.F. Cheng // *Menopause.* – 2013. – Vol. 20, № 1. – P. 28-37.
- 268 Study of Women's Health Across the Nation. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition [Text] / N.E. Avis, S.L. Crawford, G. Greendale et al. // *JAMA Intern Med.* – 2015. – Vol. 175, № 4. – P. 531-539.
- 269 Suicide and Microglia: Recent Findings and Future Perspectives Based on Human Studies [Text] / H. Suzuki, M. Ohgidani, N. Kuwano et al. // *Front Cell Neurosci.* – 2019. – Vol. 13. – P. 31.
- 270 Symptoms of menopause - global prevalence, physiology and implications [Text] / P. Monteleone, G. Mascagni, A. Giannini et al. // *Nat Rev Endocrinol.* – 2018. – Vol. 14, № 4. – P. 199-215.
- 271 Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants [Text] / R.S. Duman, G.K. Aghajanian, G. Sanacora, J.H. Krystal // *Nat Med.* – 2016. – Vol. 22, № 3. – P. 238-249.
- 272 Synaptic pruning by microglia is necessary for normal brain development [Text] / R.C. Paolicelli, G. Bolasco, F. Pagani et al. // *Science.* – 2011. – Vol. 333, № 6048. – P. 1456-1458.
- 273 Synergistic anti-inflammatory activities of a new flavone and other flavonoids from *Tephrosia hildebrandtii* vatke [Text] / R.O. Owor, K.G. Bedane, Y.I. Openda et al. // *Nat Prod Res.* – 2021. – Vol. 35, № 22. – P. 4486-4493.

- 274 The association between soy nut consumption and decreased menopausal symptoms [Text] / F.K. Welty, K.S. Lee, N.S. Lew et al. // J Womens Health (Larchmt). – 2007. – Vol. 16, № 3. – P. 361-369.
- 275 The Association between Vitamin D Deficiency and Sleep Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis [Text] / Q. Gao, T. Kou, B. Zhuang et al. // Nutrients. – 2018. – Vol. 10, № 10. – P. 1395.
- 276 The effect of different progestogens on sleep in postmenopausal women: a randomized trial [Text] / E. Leeangkoonsathian, T. Pantasri, S. Chaovitsere, N. Morakot // Gynecol Endocrinol. – 2017. – Vol. 33, № 12. – P. 933-936.
- 277 The effect of oral capsule of curcumin and vitamin E on the hot flashes and anxiety in postmenopausal women: A triple blind randomised controlled trial [Text] / K. Ataei-Almanghadim, A. Farshbaf-Khalili, A.R. Ostadrahimi et al. // Complement Ther Med. – 2020. – Vol. 48. – P. 102267.
- 278 The Effect of Reduced Dietary Fat and Soy Supplementation on Circulating Adipocytokines in Postmenopausal Women: A Randomized Controlled 2-Month Trial [Text] / M. Nadadur, F.Z. Stanczyk, C.C. Tseng et al. // Nutr Cancer. – 2016. – Vol. 68, № 4. – P. 554-559.
- 279 The Effects of Isoflavone Supplementation Plus Combined Exercise on Lipid Levels, and Inflammatory and Oxidative Stress Markers in Postmenopausal Women [Text] / J.S. Giolo, J.G. Costa, J.P. da Cunha-Junior et al. // Nutrients. – 2018. – Vol. 10, № 4. – P. 424.
- 280 The effects of vitamin D supplementation on mental health, and biomarkers of inflammation and oxidative stress in patients with psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [Text] / H. Jamilian, E. Amirani, A. Milajerdi et al. // Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. – 2019. – Vol. 94. – P. 109651.
- 281 The heat shock transcription factor Hsf1 is downregulated in DNA damage-associated senescence, contributing to the maintenance of senescence phenotype [Text] / G. Kim, A.B. Meriin, V.L. Gabai et al. // Aging Cell. – 2012. – Vol. 11, № 4. – P. 617-627.

- 282 The impact of hormone replacement therapy on menopausal symptoms in younger high-risk women after prophylactic salpingo-oophorectomy [Text] / J.B. Madalinska, M. van Beurden, E.M. Bleiker et al. // J Clin Oncol. – 2006. – Vol. 24, № 22. – P. 3576-3582.
- 283 The inflammatory & neurodegenerative (I&ND) hypothesis of depression: leads for future research and new drug developments in depression [Text] / M. Maes, R. Yirmiya, J. Noraberg et al. // Metab Brain Dis. – 2009. – Vol. 24, № 1. – P. 27-53.
- 284 The menopausal hot flush: a review [Text] / D.W. Sturdee, M.S. Hunter, P.M. Maki et al. // Climacteric. – 2017. – Vol. 20, № 4. – P. 296-305.
- 285 The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society [Text] // Menopause. – 2017. – Vol. 24, № 7. – P. 728-753.
- 286 The new '5-HT' hypothesis of depression: cell-mediated immune activation induces indoleamine 2,3-dioxygenase, which leads to lower plasma tryptophan and an increased synthesis of detrimental tryptophan catabolites (TRYCATs), both of which contribute to the onset of depression [Text] / M. Maes, B.E. Leonard, A.M. Myint et al. // Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. – 2011. – Vol. 35, № 3. – P. 702-721.
- 287 The North American Menopause Society: From abstract to publication [Text] / P.F. Schnatz, A. Romegialli, J. Abrantes et al. // Menopause. – 2008. – Vol. 15, № 5. – P. 996–1001.
- 288 The prevalence of depression in menopausal women in China: A meta-analysis of observational studies [Text] / L.N. Zeng, Y. Yang, Y. Feng et al. // J Affect Disord. – 2019. – Vol. 256. – P. 337-343.
- 289 The Relationship between Vitamin D and Vasomotor Symptoms During the Postmenopausal Period [Text] / T. Arslanca, H. Korkmaz, S.B. Arslanca et al. // Clin Lab. – 2020. – Vol. 66, № 7.
- 290 The Role of BDNF in the Neuroimmune Axis Regulation of Mood Disorders [Text] / Y. Jin, L.H. Sun, W. Yang et al. // Front Neurol. – 2019. – Vol. 10. – P.

- 515.
- 291 The role of cytokines and hot flashes in perimenopausal depression [Text] / S.E. Karaoulanis, A. Daponte, K.A. Rizouli et al. // *Ann Gen Psychiatry*. – 2012. – Vol. 11. – P. 9.
- 292 The role of the neuroendocrine and immune systems in the pathogenesis of depression [Text] / E. Ogłodek, A. Szota, M. Just et al. // *Pharmacol Rep*. – 2014. – Vol. 66, № 5. – P. 776-781.
- 293 The study of vitamin D administration effect on CRP and Interleukin-6 as prognostic biomarkers of ventilator associated pneumonia [Text] / A.E. Miroliaee, J. Salamzadeh, S. Shokouhi, Z. Sahraei // *J Crit Care*. – 2018. – Vol. 44. – P. 300-305.
- 294 The timing hypothesis for coronary heart disease prevention with hormone therapy: past, present and future in perspective [Text] / H.N. Hodis, P. Collins, W.J. Mack, L.L. Schierbeck // *Climacteric*. – 2012. – Vol. 15, № 3. – P. 217-228.
- 295 The Women's Study for the Alleviation of Vasomotor Symptoms (WAVS): a randomized, controlled trial of a plant-based diet and whole soybeans for postmenopausal women [Text] / N.D. Barnard, H. Kahleova, D.N. Holtz et al. // *Menopause*. – 2021. – Vol. 28, № 10. – P. 1150-1156.
- 296 Therapeutic regimens for vitamin D deficiency in postmenopausal women: a systematic review [Text] / Y. Tayem, R. Alotaibi, R. Hozayen, A. Hassan // *Prz Menopauzalny*. – 2019. – Vol. 18, № 1. – P. 57-62.
- 297 Tibolone has anti-inflammatory effects in estrogen-deficient female rats on the natriuretic peptide system and TNF-alpha [Text] / A.R. de Medeiros, A.Z. Lamas, I.F. Caliman et al. // *Regul Pept*. – 2012. – Vol. 179, № 1-3. – P. 55-60.
- 298 Timur, S. The prevalence of depression symptoms and influencing factors among perimenopausal and postmenopausal women [Text] / S. Timur, N.H. Sahin // *Menopause*. – 2010. – Vol. 17, № 3. – P. 545-551.
- 299 Transdermal estradiol in menopausal women depresses interleukin-6 without affecting other markers of immune response [Text] / R. Saucedo, G. Rico, L. Basurto et al. // *Gynecol Obstet Invest*. – 2002. – Vol. 53, № 2. – P. 114-117.

- 300 Treatment of chronic insomnia disorder in menopause: evaluation of literature [Text] / H. Attarian, H. Hachul, T. Guttuso, B. Phillips // Menopause. – 2015. – Vol. 22, № 6. – P. 674-684.
- 301 Treatment of generalized hyperhidrosis with oxybutynin in post-menopausal patients [Text] / W.O. Kim, H.K. Kil, K.B. Yoon, J.H. Yoo // Acta Derm Venereol. – 2010. – Vol. 90, № 3. – P. 291-293.
- 302 Treatment of Menopausal Vasomotor Symptoms With Fezolinetant, a Neurokinin 3 Receptor Antagonist: A Phase 2a Trial [Text] / H. Depypere, D. Timmerman, G. Donders et al. // J Clin Endocrinol Metab. – 2019. – Vol. 104, № 12. – P. 5893-5905.
- 303 Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence [Text] / Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer // Lancet. – 2019. – Vol. 394, № 10204. – P. 1159-1168.
- 304 United Nations. World population prospects 2019 [Text] // Vol (ST/ESA/SE. A/424) Department of Economic and Social Affairs: Population Division. – 2019.
- 305 Use of Plant-Based Therapies and Menopausal Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis [Text] / O.H. Franco, R. Chowdhury, J. Troup et al. // JAMA. – 2016. – Vol. 315, № 23. – P. 2554-2563.
- 306 Vasomotor symptoms resulting from natural menopause: a systematic review and network meta-analysis of treatment effects from the National Institute for Health and Care Excellence guideline on menopause [Text] / G. Sarri, H. Pedder, S. Dias et al. // BJOG. – 2017. – Vol. 124, № 10. – P. 1514-1523.
- 307 Vitamin D and Depression in Women: A Mini-review [Text] / M.S. Boulkrane, J. Fedotova, V. Kolodyaznaya et al. // Curr Neuropharmacol. – 2020. – Vol. 18, № 4. – P. 288-300.
- 308 Vitamin D Boosts Alendronate Tail Effect on Bone Mineral Density in Postmenopausal Women with Osteoporosis [Text] / A. Catalano, F. Bellone, D. Santoro et al. // Nutrients. – 2021. – Vol. 13, № 6. – P. 1878.

- 309 Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis [Text] / R.E. Anglin, Z. Samaan, S.D. Walter, S.D. McDonald // Br J Psychiatry. – 2013. – Vol. 202. – P. 100-107.
- 310 Vitamin D deficiency is associated with hepatic decompensation and inflammation in patients with liver cirrhosis: A prospective cohort study [Text] / A. Kubesch, L. Quenstedt, M. Saleh et al. // PLoS One. – 2018. – Vol. 13, № 11. – P. e0207162.
- 311 Vitamin D levels and menopause-related symptoms [Text] / E.S. LeBlanc, M. Desai, N. Perrin et al. // Menopause. – 2014. – Vol. 21, № 11. – P. 1197-1203.
- 312 Vitamin D regulation of the immune system and its implications for COVID-19: A mini review [Text] / L. Bui, Z. Zhu, S. Hawkins et al. // SAGE Open Med. – 2021. – Vol. 9. – P. 20503121211014073.
- 313 Vitamin D supplementation for depressive symptoms: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [Text] / J.A. Shaffer, D. Edmondson, L.T. Wasson et al. // Psychosom Med. – 2014. – Vol. 76, № 3. – P. 190-196.
- 314 Vitamin D supplementation improves the metabolic syndrome risk profile in postmenopausal women [Text] / P.P. Ferreira, L. Cangussu, F.N. Bueloni-Dias et al. // Climacteric. – 2020. – Vol. 23, № 1. – P. 24-31.
- 315 Vitamin D supplementation to reduce depression in adults: meta-analysis of randomized controlled trials [Text] / U. Gowda, M.P. Mutowo, B.J. Smith et al. // Nutrition. – 2015. – Vol. 31, № 3. – P. 421-429.
- 316 Vural, P. Effects of menopause and postmenopausal tibolone treatment on plasma TNFalpha, IL-4, IL-10, IL-12 cytokine pattern and some bone turnover markers [Text] / P. Vural, M. Canbaz, C. Akgul // Pharmacol Res. – 2006. – Vol. 53, № 4. – P. 367-371.
- 317 Wong, B.J. Neurokinin-1 receptor desensitization attenuates cutaneous active vasodilatation in humans [Text] / B.J. Wong, C.T. Minson // J Physiol. – 2006. – Vol. 577, Pt. 3. – P. 1043-1051.
- 318 Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and

- benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial [Text] / J.E. Rossouw, G.L. Anderson, R.L. Prentice et al. // JAMA. – 2002. – Vol. 288, № 3. – P. 321-333.
- 319 Xu, Q. Examining the relationship between subjective sleep disturbance and menopause: a systematic review and meta-analysis [Text] / Q. Xu, C.P. Lang // Menopause. – 2014. – Vol. 21, № 12. – P. 1301-1318.