

Значение витамина D для здоровья женщин перименопаузального периода

Л.А. Озолия[✉], ORCID: 0000-0002-2353-123X, e-mail: ozolinya@yandex.ru
 Т.Н. Савченко, ORCID: 0000-0001-7244-4944, e-mail: 12111944t@mail.ru
 М.С. Сафони́на, ORCID: 0000-0003-4252-4024, e-mail: marixie.s@gmail.com
 А.В. Оверко, ORCID: 0000-0002-4629-9074, e-mail: leha.overko@yandex.ru

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

В последние годы появились сообщения о влиянии витамина D на интенсивность ранневременных проявлений климактерического синдрома (приливы жара, нестабильности настроения и симптомов депрессии, нарушений сна) у женщин в перименопаузе. В данном обзоре отечественной и зарубежной литературы представлены последние данные о роли витамина D в поддержании физического и эмоционального здоровья женщин в этот период жизни. По результатам проведенных исследований было установлено, что назначение витамина D пациенткам с его дефицитом достоверно снижает интенсивность ранневременных проявлений климактерического синдрома. Профилактика дефицита витамина D оказывает положительное влияние на состояние здоровья женщин в перименопаузе, снижая выраженность проявлений климактерического синдрома. На основе изученных литературных данных показано, что действие кальциферола на метаболизм серотонина по своему результату сходно с действием ингибиторов обратного захвата серотонина, которые используются в терапии приливов жара. Включение в состав комплексной терапии витамина D (при его дефиците) помогает справиться с депрессиями и бессонницей. Нормальный запас витамина D обеспечивает поддержание оптимальной концентрации внутриклеточного кальция в нервных клетках, что снижает вероятность развития депрессии. В период перименопаузы, помимо нормализации физического состояния здоровья, необходимо поддержание психической его составляющей. Доказано, что прием витамина D в добавление к менопаузальной гормональной терапии позволяет быстрее улучшить эмоциональный фон, сексуальную функцию и качество жизни. Но все же есть случаи, когда прием витамина D не вызывает позитивных изменений. Чаще всего это связано с полиморфизмом рецепторов к витамину D. Проблема нуждается в дальнейшем изучении, так как четко сформулированной тактики лечения в таких ситуациях пока еще нет.

Ключевые слова: перименопауза, климактерический синдром, приливы жара, депрессия, нарушения сна, витамин D

Для цитирования: Озолия Л.А., Савченко Т.Н., Сафони́на М.С., Оверко А.В. Значение витамина D для здоровья женщин перименопаузального периода. *Медицинский совет*. 2020;(13):84–90. doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-84-90.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The value of vitamin D for the health of perimenopausal women

Lyudmila A. Ozolinya[✉], ORCID: 0000-0002-2353-123X, e-mail: ozolinya@yandex.ru
 Tatyana N. Savchenko, ORCID: 0000-0001-7244-4944, e-mail: 12111944t@mail.ru
 Marina S. Safonina, ORCID: 0000-0003-4252-4024, e-mail: marixie.s@gmail.com
 Aleksey V. Overko, ORCID: 0000-0002-4629-9074, e-mail: leha.overko@yandex.ru

Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

In recent years, there have been reports of the effect of vitamin D on the intensity of early manifestations of menopausal syndrome (hot flashes, mood instability and symptoms of depression, sleep disorders) in perimenopausal women. This review of Russian and foreign literature presents the latest data on the role of vitamin D in maintaining the physical and emotional health of women during this period of life. According to the results of the study, it was found that vitamin D significantly reduces the intensity of early manifestations of climacteric syndrome in perimenopausal women. Prevention of vitamin D deficiency has a positive effect on the health of women in perimenopause, reducing the severity of manifestations of menopausal syndrome. On the basis of the studied literature data it is shown that the effect of calciferol on serotonin metabolism is similar to the effect of serotonin reuptake inhibitors, which are used in therapy of fever episodes. Inclusion of vitamin D (if there is a deficiency of it) in the complex therapy helps to cope with depression and insomnia. A normal supply of vitamin D provides maintenance of an optimal concentration of intracellular calcium in nerve cells, which reduces the likelihood of depression. During the perimenopause, in addition to the normalization of physical health, it is necessary to maintain its mental component. It has been proven that taking vitamin D in addition to menopausal hormonal therapy can quickly improve the emotional background, sexual function and quality of life. But still, there are cases when taking vitamin D does not cause positive changes. Most often, this is due to polymorphism of vitamin D receptors. The problem needs further study, as there is no clearly formulated treatment tactics in such situations.

Keywords: perimenopause, menopausal syndrome, hot flashes, depression, sleep disorders, vitamin D

For citation: Ozolinya L.A., Savchenko T.N., Safonina M.S., Overko A.V. The value of vitamin D for the health of perimenopausal women. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(13):84–90. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-84-90.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Роль витамина D в регуляции обменных процессов, ежедневно происходящих в организме человека, без сомнения, можно назвать всеохватывающей и многогранной. Часть суточной потребности витамина D можно получить алиментарным путем, а другая часть синтезируется в коже под действием ультрафиолетовых лучей. Наиболее богаты витамином D печень морских рыб, рыбий жир и морепродукты. Также его значительное количество содержится в грибах (особенно облученных ультрафиолетовым излучением), сливочном масле, молоке, сметане, яичном желтке, сыре и говяжьей печени. До завершения последующего каскада реакций в организме присутствует только неактивная форма витамина D. К активации неактивной формы витамина D и образованию активной формы – кальцитриола [1,25(OH)₂D] приводит последовательное воспроизведение двух эпизодов гидроксирования. В свою очередь, содержание кальцитриола в крови отражает состояние работы почек и паращитовидных желез [1, с. 60–84]. Оценка статуса витамина D проводится путем определения уровня 25(OH)D-25-гидроксивитамина D (кальцидиол). Активность витамина D измеряется в международных единицах (МЕ). 1 МЕ соответствует 0,025 мкг холекальциферола. 1 мкг витамина = 40 МЕ.

КЛАССИЧЕСКИЕ И НЕКЛАССИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ВИТАМИНА D

Согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов, минимально допустимые значения концентрации 25(OH)D в крови составляют 30 нг/мл, недостаточность витамина D – от 20 до 30 нг/мл, а дефицит – при концентрации менее 20 нг/мл [1, с. 60–84].

Витамин D обладает большим спектром «неклассических» эффектов. Он вызывает замедление пролиферативной деятельности и ангиогенеза, усиление продукции инсулина и кателицидинов (противомикробных пептидов), снижение уровня ренина. Активная его форма выполняет противовоспалительную, антибактериальную и многие другие функции. Установлено, что кальцитриол оказывает ингибирующее действие на продукцию Т-хелперами 1-го типа цитокинов, индуцирующих воспалительные процессы. В то же время он повышает выработку Т-хелперами 2-го типа цитокинов с противовоспалительным действием [2, 3].

Немаловажно значение витамина D и в поддержании репродуктивного здоровья женщины. В первую очередь его влияние заключается в реализации синтеза гормонов стероидной природы, стимулирующих созревание фолликулов и эндометрия [3, 4]. Вместе с тем установлено, что витамин D играет значительную роль не только в обеспечении нормальной фертильности, но и влияет на состояние женского организма в период перименопаузы. В перименопаузальном периоде на фоне гипострогенемии у многих женщин появляются ранневременные климактерические расстройства в

виде вазомоторных (приливы жара, гипергидроз) и психосоматических (раздражительность, плаксивость, нарушения сна) симптомов. Причиной возникновения данных симптомов является дисфункция гипоталамических структур и изменения в лимбической системе, что приводит к появлению эмоциональных, поведенческих и когнитивных расстройств [5].

Патофизиологические аспекты приливов жара до сих пор до конца не изучены. Субъективно прилив ощущается как резко возникающее повышение температуры кожи груди, шеи и лица. Средняя продолжительность прилива – от 1 до 5 мин, при этом нередко отмечается потливость, озноб, тревожность, тахикардия. В основе развития приливов лежит дисфункция центра терморегуляции, расположенного в гипоталамусе. Гипоталамус, как известно, выделяет гормоны и нейропептиды и регулирует такие функции, как ощущение голода и жажды, терморегуляцию организма, половое поведение, сон и бодрствование (циркадные ритмы). Исследования последних лет показали, что гипоталамус играет важную роль и в регуляции высших функций, таких как память и эмоциональное состояние, и тем самым участвует в формировании различных аспектов поведения. Нейропептидами, которые влияют на процессы терморегуляции, являются норадреналин и серотонин. Увеличение уровня норадреналина и снижение уровня серотонина сопровождаются повышением температуры тела с развитием вазодилатации и ощущений, характерных для прилива жара. Установлено, что серотонин и эндорфины ингибируют продуцирование норадреналина в головном мозге, а уменьшение содержания эстрогенов в плазме крови вызывает падение концентрации серотонина и эндорфинов, что приводит к ослаблению их тормозного влияния на секрецию норадреналина [6].

Лечение приливов жара с использованием ингибиторов обратного захвата серотонина показало достаточно высокую эффективность, сопоставимую с назначением менопаузальной гормональной терапии (МГТ), что было доказано в клиническом исследовании Н.П. Лапочкиной и соавт. в 2015 г. с участием двух групп пациенток в возрасте 45–55 лет. Одна группа пациенток с климактерическим синдромом получала терапию ингибитором обратного захвата серотонина (препарат, содержащий пароксетин), а другая группа – МГТ (эстрадиол трансдермально). Сравнительная оценка динамики показателей ранневременных климактерических симптомов среди обследованных выявила клиническую эффективность пароксетина в виде снижения тяжести приливов и тревоги, уменьшения выраженности проявлений депрессии у обследованных пациенток. Однако эффект от назначения МГТ был более выраженным, что по-прежнему позволяет считать МГТ «золотым стандартом» в лечении климактерического синдрома. Вместе с тем полученные результаты подтверждают возможность лечения приливов жара с использованием ингибиторов обратного захвата серотонина у пациенток с климактерическим синдромом и противопоказаниями к МГТ, а также у пациенток, отвергающих гормонотерапию [7].

Уровень витамина D может влиять на интенсивность обратного захвата серотонина. Так, в эксперименте, проведенном на культуре серотонинергических нейронов крысы, было выявлено, что при оптимальном уровне витамина D интенсивность обратного захвата серотонина снижается, а также снижается экспрессия гена фермента моноаминоксидазы-A (MAO-A), разрушающего структуру серотонина [8]. А в исследовании R.P. Patrick, B.N. Ames в 2014 г. был установлен еще один механизм влияния витамина D на уровень серотонина: активная форма витамина D активирует транскрипцию гена синтеза серотонина, при этом происходит активация триптофан-гидроксилазы-2, катализирующей реакцию синтеза серотонина [9].

Заслуживает внимания исследование M. Askin et al. 2019 г., в котором после обследования женщин перименопаузального возраста, включающего определение уровня витамина D в крови в связи с выявленным его дефицитом, назначали терапию 25-ОН-кальцитриолом. При этом отмечено, что пациентки с наиболее выраженным дефицитом витамина D демонстрировали более интенсивные проявления климактерического синдрома: часто возникающие приливы жара и сокращение времени сна [10]. В данном исследовании также установлено, что при наличии достаточных ресурсов витамина D в организме женщины снижается риск возникновения расстройств сексуальной сферы, тогда как дефицит витамина D вызывает снижение либидо посредством подавления продукции эндотелиального оксида азота и тестостерон-ассоциированных гормонов [10].

Одним из характерных проявлений ранней перименопаузы являются изменения настроения и психического статуса. Известно, что возникновение депрессии часто приходится на моменты гормонального дисбаланса: предменструальное напряжение, беременность, климактерический период. По результатам опросов, многие женщины перименопаузального возраста отмечают у себя пессимистичное настроение, тревожность, негативные длительные размышления, тенденцию к хроническому переживанию негативных эмоций. Часто подобные симптомы коррелируют с проявлением соматических расстройств, появляющихся в период перименопаузы, и этой проблеме было посвящено исследование J.T. Bromberger, C.N. Epperson в 2018 г. Установлено, что эндокринные изменения, ведущие к менопаузе и влияющие на многие ткани и биологические системы, включают и изменения в головном мозге. Причиной возникновения депрессии оказываются генетически детерминированные изменения в эстрогеновых рецепторах, а также ферментах метаболизма половых стероидов [11].

Низкие значения содержания серотонина могут стать причиной развития болезни Альцгеймера. Поэтому нормализацию уровня кальциферола (витамина D) в перименопаузальном периоде можно рассматривать не только как профилактику ухудшения настроения, но и как профилактику серьезных неврологических заболеваний [7, 8].

Данные о значимости кальциферола подтверждают также исследования E.M. Brouwer-Brolsma et al. в 2018 г.,

в которых показано, что люди с генетическими нарушениями и полиморфизмом рецепторов к кальциферолу в большей мере подвержены депрессивным расстройствам по сравнению с неимеющими таких нарушений [11].

Согласно данным O.I. Okereke и A. Singh, 2016 г., кальциферол должен быть неотъемлемой частью витаминотерапии у больных с депрессией, так как существует несколько механизмов, посредством которых витамин D влияет на настроение человека. Рецепторы к активной форме витамина D обнаружены в более чем 30 типах клеток, в том числе и в нейронах, которые являются основной составляющей головного мозга, включая области, ответственные за регуляцию настроения и поведения: в лимбической системе, гиппокампе, префронтальном участке коры головного мозга [12].

Важную роль в патофизиологии депрессии играет и повышение концентрации внутриклеточных ионов кальция в тормозных нейронах путем активации сигнального пути инозитол-3-фосфата. Действие кальциферола при этом направлено на снижение концентрации свободных ионов кальция, при этом и уровень внутриклеточного кальция становится ниже. Факт нормализации функции нейронов в присутствии витамина D отмечен также в работе M.J. Berridge в 2017 г. [13]. Автор приводит данные о связи развития депрессии с наличием хронического воспаления в организме. Повышение уровней таких цитокинов, как интерлейкин-1, фактор некроза опухоли- α (TNF- α) и интерлейкин-6, может способствовать возникновению депрессии. Кроме того, повреждающее действие на нейроны оказывают и активные формы кислорода, образующиеся в процессе воспалительных реакций. Активные формы кислорода также снижают уровень глутатиона – одного из основных антиоксидантов, присутствующих в нейронах. Нормализация уровня витамина D оказывает ингибирующее действие на продукцию провоспалительных цитокинов путем редуцирования экспрессии генов провоспалительных цитокинов. Противовоспалительное действие витамина D проявляется и в фунгицидной его активности в отношении гриба *Candida albicans*, что может быть связано с жирорастворимостью витамина D и способностью изменять целостность клеточной мембраны [13, 14].

Заслуживают внимания результаты исследования Т.В. Ячинской в 2017 г., в котором обследовали три группы женщин в период ранней постменопаузы. У всех пациенток выявлен дефицит витамина D. Двум группам женщин был назначен ежедневный прием препарата, содержащего эргокальциферол, а пациентки из третьей группы по разным причинам витамин D во время проведения исследования не принимали. Одновременно с этим всем исследуемым назначили менопаузальную гормональную терапию. Изменения в своем эмоциональном и физическом состоянии пациентки фиксировали, самостоятельно заполняя шкалы русскоязычной версии опросника SF-361 (Health Status Survey), где собраны основные составляющие физического и психического здоровья человека [15].

По завершении исследования, длившегося более двух месяцев, были получены следующие результаты: в пер-

вых двух группах было замечено значительное улучшение по показателям физического самочувствия, социальных взаимоотношений и эмоционального состояния. Пациенткам третьей группы для значительного улучшения данных характеристик понадобилось более длительное время, чем пациенткам первой и второй групп. В результате уровни показателей жизненной активности и психологического спокойствия в первые три месяца от начала лечения значительно выросли у пациенток первой и второй групп, получавших МГТ и витамин D. У пациенток третьей группы, получавших только МГТ, показатели жизненной активности и психологического спокойствия были в течение всего периода наблюдения достоверно ниже. Авторы пришли к выводу, что добавление к МГТ витамина D особенно необходимо женщинам с повышенной утомляемостью, при сниженной оценке показателей своего здоровья, снижении физической активности, а также наличии депрессии и тревожных переживаний, так как нормализация уровня витамина D улучшает качество жизни на момент лечения и в перспективе [15].

М.Н. Vitaterna et al. в 2001 г. установили, что ежедневный цикл сна и бодрствования контролируется циркадными ритмами, различными видами нейронов, гормонами гипоталамуса и сигналами окружающей среды (смена времени суток). В норме взрослому человеку необходим сон в течение 7–8 ч в сутки [16]. А по данным исследований Я.И. Левина и соавт. в 2005 г., изучавших структуры сна у пациентов старше 50 лет, у женщин отмечается большее количество пробуждений за ночь, меньше представлены глубокие стадии в фазах быстрого и медленного сна, а первая стадия медленноволновой фазы увеличена. В целом в возрасте старше 50 лет отмечается ухудшение эффективности сна [17]. Большинство проявлений расстройств сна возникает в связи с низким уровнем эстрогенов у женщин в перименопаузальном периоде. Есть данные, что нормальный уровень эстрогенов влияет на качество фазы быстрого сна: удлиняет ее, ускоряет процесс засыпания, снижает количество внезапных пробуждений, продлевает общее время сна. Не стоит забывать и о роли эстрогенов в установлении здоровых терморегуляторных механизмов. При нарушениях терморегуляции отмечается фрагментация сна и увеличение поверхностных его стадий. Мелатонин выполняет гомеостатическую функцию в области терморегуляторных процессов, поэтому некоторые авторы рекомендуют мелатонин как вспомогательное средство при лечении приливов жара и как средство для нормализации сна в пери- и постменопаузе [17].

Нарушения сна (долгое засыпание, частые пробуждения, бессонница) многие женщины начинают ощущать в возрасте старше 40 лет. В 2015 г. E.W. Freeman et al. пришли к выводу, что часто эти нарушения бывают ассоциированы с приливами, которые могут влиять как на погружение в сон, так и на способность оставаться в состоянии сна [18]. Установлено, что витамин D участвует в нормализации процессов сна и бодрствования в тех случаях, когда нарушения сна были вызваны патологией в мелато-

нинергической регуляции. Более того, эти нарушения могут быть вызваны дефицитом кальциферола как важного звена метаболизма гормонов циркадных ритмов гипоталамуса. Так, согласно данным клинического исследования S. Slow et al. в 2014 г., участниками которого были пациенты, находящиеся в стрессовой ситуации, витамин D оказывает положительное терапевтическое действие только в тех случаях, когда нарушение сна вызвано органическими изменениями гомеостаза, но при этом не задействованы психогенные факторы [19]. Метаанализ, проведенный в 2018 г. в Китае, также подтвердил взаимосвязь между нарушениями сна и низким уровнем кальциферола. Исследование показало, что дефицит активной формы витамина D является фактором риска возникновения нарушений сна, однако все механизмы влияния витамина D на качество сна до конца не изучены. Вместе с тем доказано, что дефицит витамина D способен вызывать появление хронической боли, наличие которой также негативно влияет на качество сна [16].

В 2018 г. А.В. Самойлова и соавт. пришли к выводу, что рецепторы к витамину D (VDR) находятся во множестве тканей, в женской репродуктивной системе они широко представлены в тканях миометрия, эндометрия, овариальных тканях, плаценте, молочных железах [20]. VDR является стероидом ядерного рецептора и внутриклеточного фактора транскрипции. Регуляция его экспрессии представляет собой один из основных механизмов, посредством которых клетки-мишени реагируют на кальцитриол так, что полиморфизмы этого рецептора изменяют обычный режим функционирования. Изучение полиморфизма VDR в данный момент находится в состоянии прогресса, новые открытия в этой области еще совершаются.

Дефицит кальциферола в климактерическом периоде может значительно повлиять на раннее возникновение постменопаузального остеопороза. Заслуживает внимания публикация результатов клинического исследования D. Voroń et al. в 2015 г., в котором участвовали 505 женщин постменопаузального и 295 женщин репродуктивного возраста [21]. В группе женщин постменопаузального возраста 314 пациентки страдали от остеопороза, а у 110 обнаружена остеопения. Все пациентки были обследованы на предмет полиморфизма гена рецептора к витамину D посредством проведения ПЦР-диагностики, в результате были получены статистически значимые доказательства взаимосвязи возникновения остеопороза и остеопении с полиморфизмом VDR. Однако необходимо учитывать, что нарушения всасывания кальция в кишечнике также затрудняют выполнение функций кальциферола в регуляции фосфорно-кальциевого обмена [21].

Низкий уровень кальциферола в организме и полиморфизм VDR могут стать фактором риска для возникновения аутоиммунных заболеваний, т. к. активация рецептора к витамину D служит сигналом для запуска в иммунных клетках таких процессов, как пролиферация, апоптоз и активация иммунных клеток. Генетический полиморфизм VDR ассоциирован с такими патологиями, как рас-

сеянный склероз, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, аутоиммунные заболевания щитовидной железы, диабет 1-го типа. Поэтому, согласно мнению G. Bizzaro et al. в 2017 г., необходимы дальнейшие исследования по изучению полиморфизма VDR, которые позволят разработать стратегию терапии дефицита кальциферола [22].

Эффективность курсового приема витамина D для профилактики и лечения дефицита и недостаточности витамина D доказана многочисленными международными исследованиями. Чтобы предотвратить развитие дефицита витамина D, суточная норма его потребления для лиц в возрасте 18–50 лет должна составлять не менее 600–800 МЕ, а после достижения 50-летнего возраста желательнее увеличить суточную норму до 800–1000 МЕ. При лечении гиповитаминоза по витамину D предпочтительно назначение препаратов холекальциферола. В России доступными являются водорастворимые и жирорастворимые (масляные) формы препаратов, содержащие витамин D. Наиболее известными водорастворимыми формами витамина D являются Аквадетрим®, Космо-D3®, Компливит-АкваD3® и др., а среди масляных растворов – Вигантол®, Д-Сан®, Минисан® и др. Витамин D может применяться как для лечения, так и для профилактики. Водная форма – это мицеллированный раствор, а мицеллообразование (т. е. формирование нанодисперсной эмульсии) играет ключевую роль для усвоения витамина D из пищевых продуктов и фармакологических препаратов. Водорастворимые формы витамина D поступают в организм уже в готовом для усвоения виде, поэтому биодоступность их выше, чем масляного раствора. Водорастворимая форма весьма эффективна для коррекции гиповитаминоза витамина D, особенно у пациентов с нарушением всасывания жиров (при гипофункции печени, желчных путей, муковисцидозе). Эффект при применении водорастворимого препарата сохраняется до 3 мес., а масляного – до 1–1,5 мес. [23]. В состав 1 мл раствора Аквадетрим® (30 кап.) входит 15 000 МЕ активного вещества (т. е. в 1 капле – 500 МЕ)¹. Космо-D3 выпускается в таблетках (в 1 таб. – 1 000 МЕ) для рассасывания, которые можно не запивать водой². Масляные растворы витамина D – это растительный жир, в котором растворен холекальциферол. Любой препарат масляного раствора витамина D проходит все стадии переваривания жиров. Биодоступность масляной формы витамина D будет зависеть от состояния желудочно-кишечного тракта и приема пищи. В 1 мл раствора Вигантол® – 20 000 МЕ (в 1 капле – 500 МЕ)³. При дефиците витамина D (концентрация в сыворотке крови – менее 20 нг/мл) рекомендуется назначать в начале лечения суммарную насыщающую дозу холекальциферола, равную 400 000 МЕ, с дальнейшим переходом на поддерживающие дозы. Пациентам с недостаточностью витамина D (концентрация в сыворотке крови от 20 до 30 нг/мл) рекомендуют назначать суммарную дозу, равную 200 000 МЕ. Пациентам с нарушением пищеварения, когда мицелли-

рование в кишечнике резко снижено, рекомендуется назначать водорастворимые формы витамина D. Применение препаратов активных метаболитов витамина D, например альфакальцидола (1 α -гидроксивитамин D3), к которым относят препарат Альфа Д3-Тева®, рекомендуется пациентам, страдающим остеопорозом, остеодистрофией при хронической почечной недостаточности, гипопаратиреозом и др. Данный препарат рекомендуется применять только по назначению врача и с осторожностью при нефролитиазе, атеросклерозе, у пациентов с повышенным риском развития гиперкальциемии. Альфа Д3-Тева® противопоказан беременным и в период грудного вскармливания⁴. К препаратам, содержащим активные метаболиты витамина D, относятся также препараты, содержащие кальцитриол (Кальцитриол®, Остеотриол®, Рокальтрол® и др.), которые назначают пациентам с почечной остеодистрофией при хронической почечной недостаточности, при постменопаузальном остеопорозе, гипопаратиреозе и др.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исследования последних лет показали, что витамин D играет огромную роль в течении множества процессов, и недостаток его может повлечь за собой тяжелые последствия. Данный витамин принимает участие в регуляции иммунных процессов, терморегуляции, нормализации психических функций, регуляции цикла сна и бодрствования. Немаловажную роль в регуляции этих процессов играет серотонинергическая система, а витамин D принимает участие в синтезе серотонина и белка – транспортера серотонина, а также под его действием снижается экспрессия моноаминоксидазы-A – фермента, вызывающего деградацию серотонина. Действие кальциферола на метаболизм серотонина по своему результату сходно с действием ингибиторов обратного захвата серотонина, которые используются в терапии приливов жара. Включение в состав комплексной терапии витамина D (при его дефиците) помогает справиться с депрессиями и бессонницей. Нормальный запас витамина D обеспечивает поддержание оптимальной концентрации внутриклеточного кальция в нервных клетках, что снижает вероятность развития депрессии. В период перименопаузы, помимо нормализации физического состояния здоровья, необходимо поддержание психической его составляющей. Доказано, что прием витамина D в добавление к менопаузальной гормональной терапии позволяет быстрее улучшить эмоциональный фон, сексуальную функцию и качество жизни. Но все же есть случаи, когда прием витамина D не вызывает позитивных изменений. Чаще всего это связано с полиморфизмом рецепторов к витамину D. Проблема нуждается в дальнейшем изучении, так как четко сформулированной тактики лечения в таких ситуациях пока еще нет.



Поступила / Received 06.07.2020

Поступила после рецензирования / Revised 03.08.2020

Принята в печать / Accepted 15.09.2020

¹ Регистр лекарственных средств России. РЛС. 2000–2020.

² Там же.

³ Там же.

⁴ Регистр лекарственных средств России. РЛС. 2000–2020.

Список литературы

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К. и др. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика: клинические рекомендации. М.; 2015. Режим доступа: <https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoy-pomoshchi/D%2019042014.pdf>.
2. Савченко Т.Н., Держачёва И.А., Озолина Л.А. Современный взгляд на влияние витамина D на здоровье женщины. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2019;6(2):73–79. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=38246482>.
3. Баклейчева М.О., Ковалева И.В., Беспалова О.Н., Коган И.Ю. Влияние витамина D на репродуктивное здоровье женщины. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2018;6(7):3–19. doi: 10.17816/IOWD6734-19.
4. Аполихина И.А., Куликов И.А. Влияние гормона D на здоровье женщин. *Эффективная фармакология. Эндокринология*. 2018;4(4):44–46. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/vliyanie_gormona_d_na_zdorove_zhenshchin.html.
5. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Радзинский В.Е., Манухин И.Б. (ред.). *Гинекология: национальное руководство*. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 1008 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970441527.html>.
6. Дикке Г.Б. Менопаузальный синдром: симптомы и механизм их возникновения – ключ к пониманию альтернатив патогенетического лечения. *РМЖ. Мать и дитя*. 2019;1(1):57–64. doi: 10.32364/2618-8430-2019-2-1-57-64.
7. Лапочкина Н.П., Маташева А.В., Крупенина Е.А. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина при климактерическом синдроме. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2015;20(4):34–38. Режим доступа: <https://vestnik-ivgma.ru/issues/45/publications/997?locale=ru>.
8. Sabir M.S., Haussler M.R., Mallick S., Kaneko I., Lucas D.A., Haussler C.A. et al. Optimal vitamin D spurs serotonin: 1,25-dihydroxyvitamin D represses serotonin reuptake transport (SERT) and degradation (MAO-A) gene expression in cultured rat serotonergic neuronal cell lines. *Genes Nutr*. 2018;13(19). doi: 10.1186/s12263-018-0605-7.
9. Patrick R.P., Ames B.N. Vitamin D hormone regulates serotonin synthesis. Part 1: relevance for autism. *Faseb J*. 2014;28(6):2398–2413. doi: 10.1096/fj.13-246546.
10. Askin M., Koc E.M., Soyoz M., Aksun S., Aydogmus S., Sozmen K. Relationship between Postmenopausal Vitamin D Level, Menopausal Symptoms and Sexual Functions. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2019;29(9):823–827. doi: 10.29271/jcpsp.2019.09.823.
11. Bromberger J.T., Epperson C.N. Depression During and after the Perimenopause: Impact of Hormones, Genetics, and Environmental Determinants of Disease. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2018;45(4):663–678. doi: 10.1016/j.ogc.2018.07.007.
12. Okereke O.I., Singh A. The role of vitamin D in the prevention of late-life depression. *J Affect Disord*. 2016;198:1–14. doi: 10.1016/j.jad.2016.03.022.
13. Berridge M.J. Vitamin D and Depression: Cellular and Regulatory Mechanisms. *Pharmacol Rev*. 2017;69(2):80–92. doi: 10.1124/pr.116.013227.
14. Морозова Ю.Е., Тарасова М.А. Физиологическая роль витамина D и значение его дефицита в патогенезе климактерического синдрома. *Акушерство и женские болезни*. 2018;6(7):3–19. doi: 10.17816/IOWD6734-19.
15. Ячинская Т.В. Менопаузальная гормональная терапия и витамин D у женщин в постменопаузе: качество жизни сегодня и завтра. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2017;3(3):28–31. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30079661>.
16. Gao Q., Kou T., Zhuang B., Ren Y., Dong X., Wang Q. The Association between Vitamin D Deficiency and Sleep Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2018;10(10):1395. doi: 10.3390/nu10101395.
17. Мадаева И.М., Семенова Н.В., Данусевич И.Н., Колесникова Л.И. Климактерический синдром, расстройства сна и мелатонин. *Эффективная фармакология*. 2016;19(9):86–93. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26512650>.
18. Santoro N. Perimenopause: From Research to Practice. *J Womens Health*. 2016;25(4):332–339. doi: 10.1089/jwh.2015.5556.
19. Фильченко И.А., Коростовцева Л.С., Свиричев Ю.В. Возможности применения препаратов витамина D в коррекции нарушений сна. *Эффективная фармакология*. 2018;35(5):24–33. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36415172&>.
20. Самойлова А.В., Васильева Э.Н., Мальцева Л.И., Гунин А.Г., Денисова Т.Г., Герасимова Л.И. Экспрессия рецепторов к витамину D в клетках эндометрия у пациенток с преэклампсией. *Проблемы репродукции*. 2018;24(4):108–111. doi: 10.17116/repro201824041108.
21. Boroń D., Kamiński A., Kotrych D., Bogacz A., Uzar I., Mrozikiewicz P.M., Czerny B. Polymorphism of vitamin D₃ receptor and its relation to mineral bone density in perimenopausal women. *Osteoporos Int*. 2015;26(3):1045–1052. doi: 10.1007/s00198-014-2947-3.
22. Bizzaro G., Antico A., Fortunato A., Bizzaro N. Vitamin D and Autoimmune Diseases: Is Vitamin D Receptor (VDR) Polymorphism the Culprit? *Isr Med Assoc J*. 2017;19(7):438–443. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28786260>.
23. Громова О.А., Торшин И.Ю., Пронин А.В. Особенности фармакологии водорастворимой формы витамина D на основе мицелл. *Фарматека*. 2015;1(1):28–35. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=2291170>.

References

1. Dedov I.I., Melnichenko G.A., Pigarova E.A., Rozhinskaya L.YA., Belaya ZH.E., Dzeranova L.K. et al. *Vitamin D deficiency in adults: diagnosis, treatment and prevention: clinical recommendations*. Moscow; 2015. (In Russ.) Available at: <https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoy-pomoshchi/D%2019042014.pdf>.
2. Savchenko T.N., Dergacheva I.A., Ozolinya L.A. Actual view on the vitamin D effect on women's health. *Arkhiv akusherstva i ginekologii im. V.F. Snegireva = V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2019;6(2):73–79. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=38246482>.
3. Bakleicheva M.O., Kovaleva I.V., Bepalova O.N., Kogan I.Yu. The effect of vitamin d on women's reproductive health. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei = Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2018;6(7):3–19. (In Russ.) doi: 10.17816/IOWD6734-19.
4. Apolikhina I.A., Kulikov I.A. Influence of Hormone D on Women's Health. *Effektivnaya farmakoterapiya. Endokrinologiya = Effective Pharmacotherapy. Endocrinology*. 2018;4(4):44–46. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/vliyanie_gormona_d_na_zdorove_zhenshchin.html.
5. Savel'eva G.M., Sukhikh G.T., Serov V.N., Radzinskiy V.E., Manukhin I.B. (eds.) *Gynecology: National Guidelines*. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 1008 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970441527.html>.
6. Dikke G.B. Menopausal syndrome: associated symptoms and their mechanisms are the keys to comprehend alternative pathogenic treatment. *RMZh. Mat i ditya = Russian Journal of Woman and Child Health*. 2019;1(1):57–64. (In Russ.) doi: 10.32364/2618-8430-2019-2-1-57-64.
7. Lapochkina N.P., Matasheva A.V., Krupenina E.A. Selective inhibitors of serotonin reverse capture in the correction of psycho-vegetative disorders in women with climacteric syndrome. *Vestnik Ivanovskoy meditsinskoy akademii = Bulletin of the Ivanovo Medical Academy*. 2015;20(4):34–38. (In Russ.) Available at: <https://vestnik-ivgma.ru/issues/45/publications/997?locale=ru>.
8. Sabir M.S., Haussler M.R., Mallick S., Kaneko I., Lucas D.A., Haussler C.A. et al. Optimal vitamin D spurs serotonin: 1,25-dihydroxyvitamin D represses serotonin reuptake transport (SERT) and degradation (MAO-A) gene expression in cultured rat serotonergic neuronal cell lines. *Genes Nutr*. 2018;13(19). doi: 10.1186/s12263-018-0605-7.
9. Patrick R.P., Ames B.N. Vitamin D hormone regulates serotonin synthesis. Part 1: relevance for autism. *Faseb J*. 2014;28(6):2398–2413. doi: 10.1096/fj.13-246546.
10. Askin M., Koc E.M., Soyoz M., Aksun S., Aydogmus S., Sozmen K. Relationship between Postmenopausal Vitamin D Level, Menopausal Symptoms and Sexual Functions. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2019;29(9):823–827. doi: 10.29271/jcpsp.2019.09.823.
11. Bromberger J.T., Epperson C.N. Depression During and after the Perimenopause: Impact of Hormones, Genetics, and Environmental Determinants of Disease. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2018;45(4):663–678. doi: 10.1016/j.ogc.2018.07.007.
12. Okereke O.I., Singh A. The role of vitamin D in the prevention of late-life depression. *J Affect Disord*. 2016;198:1–14. doi: 10.1016/j.jad.2016.03.022.
13. Berridge M.J. Vitamin D and Depression: Cellular and Regulatory Mechanisms. *Pharmacol Rev*. 2017;69(2):80–92. doi: 10.1124/pr.116.013227.
14. Morozova Yu.E., Tarasova M.A. The physiological role of vitamin d and the significance of its deficiency in the pathogenesis of climacteric syndrome. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei = Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. (In Russ.) 2018;6(7):3–19. doi: 10.17816/IOWD6734-19.
15. Yachinskaya T.V. Menopausal hormone therapy and vitamin d in postmenopausal women: the quality of life today and in future. *Dalnevostochnyy meditsinskyy zhurnal = Far East Medical Journal*. 2017;3(3):28–31. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30079661>.
16. Gao Q., Kou T., Zhuang B., Ren Y., Dong X., Wang Q. The Association between Vitamin D Deficiency and Sleep Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2018;10(10):1395. doi: 10.3390/nu10101395.
17. Madayeva I.M., Semenova N.V., Danusevich I.N., Kolesnikova L.I. Climacteric Syndrome, Sleep Disorders and Melatonin. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2016;19(9):86–93. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26512650>.

18. Santoro N. Perimenopause: From Research to Practice. *J Womens Health*. 2016;25(4):332–339. doi: 10.1089/jwh.2015.5556.
19. Filchenko I.A., Korostovtseva L.S., Sviryaev Yu.V. Opportunities of pharmacological therapy with vitamin d for management of sleep disorders. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2018;(35):24–33. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36415172&>.
20. Samoylova A.V., Vasilyeva E.N., Maltseva L.I., Gunin A.G., Denisova T.G., Gerasimova L.I. Vitamin D receptors expression in endometrial cells in patients with preeclampsia. *Problemy reproduktivnoy = Russian Journal of Human Reproduction*. 2018;24(4):108–111. (In Russ.) doi: 10.17116/repro201824041108.
21. Boroń D., Kamiński A., Kotrych D., Bogacz A., Uzar I., Mrozikiewicz P.M., Czerny B. Polymorphism of vitamin D₃ receptor and its relation to mineral bone density in perimenopausal women. *Osteoporos Int*. 2015;26(3):1045–1052. doi: 10.1007/s00198-014-2947-3.
22. Bizzaro G., Antico A., Fortunato A., Bizzaro N. Vitamin D and Autoimmune Diseases: Is Vitamin D Receptor (VDR) Polymorphism the Culprit? *Isr Med Assoc J*. 2017;19(7):438–443. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28786260>.
23. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Pronin A.V. Features of pharmacology of the micelle-based water-soluble form of vitamin D. *Farmateka*. 2015;(1):28–35. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=2291170>.

Вклад авторов

Концепция статьи – **Озолина Л.А., Савченко Т.Н.**

Написание текста – **Озолина Л.А.**

Обзор литературы – **Озолина Л.А., Сафонова М.А., Оверко А.В.**

Перевод на английский язык – **Оверко А.В., Сафонова М.А.**

Contribution of authors

Concept of article – **Lyudmila A. Ozolinya, Tatyana N. Savchenko**

Text development – **Lyudmila A. Ozolinya**

Literature review – **Lyudmila A. Ozolinya, Marina S. Safonina, Aleksey V. Overko**

Translation into English – **Aleksey V. Overko, Marina S. Safonina**

Информация об авторах:

Озолина Людмила Анатольевна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: ozolinya@yandex.ru

Савченко Татьяна Николаевна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: 12111944t@mail.ru

Сафонова Марина Сергеевна, студентка 4-го курса лечебного факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: marixie.s@gmail.com

Оверко Алексей Вячеславович, студент 4-го курса лечебного факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: leha.overko@yandex.ru

Information about the authors:

Lyudmila A. Ozolinya, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: ozolinya@yandex.ru

Tatyana N. Savchenko, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: 12111944t@mail.ru

Marina S. Safonina, 4th year student of the Faculty of Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: marixie.s@gmail.com

Aleksey V. Overko, 4th year student of the Faculty of Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: leha.overko@yandex.ru