

Влияние витамина D на ранние клинические проявления климактерического синдрома и продукцию цитокинов, участвующих в костном ремоделировании

Э.А. Майлян¹, Д.А. Лесниченко^{1✉}, lesnichenko.da@yandex.com, Е.С. Джеломанова², Н.А. Резниченко³, А.С. Прилуцкий¹, А.Э. Багрий¹, О.А. Трунова¹, Е.В. Прохоров¹

¹ Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького; 283003, Россия, Донецк, проспект Ильича, д. 16

² Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение; 283003, Россия, Донецк, проспект Ильича, д. 14

³ Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского; 295007, Россия, Симферополь, проспект Академика Вернадского, д. 4

Резюме

Введение. Проблема ранних проявлений климактерического синдрома обусловлена высокой распространенностью среди женщин в постменопаузе, широким спектром клинических проявлений, резким снижением качества жизни, не всегда достаточной эффективностью менопаузальной гормональной терапии (МГТ) при наличии ограничений на ее проведение.

Цель. Оценить динамику клинических проявлений климактерического синдрома и определить патогенетические эффекты препарата витамина D при использовании его в комплексе с МГТ у женщин раннего постменопаузального возраста с климактерическим синдромом.

Материалы и методы. Обследовано 154 женщины, из которых 81 характеризовалась наличием клинических проявлений климактерического синдрома. Все женщины с климактерическим синдромом в течение 6 месяцев получали МГТ препаратом эстрадиола и дидрогестерона, при этом 39 женщин дополнительно также принимали препарат витамина D. До и после терапии у пациентов с климактерическим синдромом проводилась оценка распространенности симптомов шкалы Грина. В сыворотке крови всех женщин определяли концентрации 25(OH)D, остеопротегерина (OPG) и лиганда активатора рецептора ядерного фактора κB (RANKL).

Результаты и обсуждение. Использование МГТ женщинами с климактерическим синдромом приводит к снижению частоты регистрации ряда симптомов шкалы Грина ($p < 0,05$). При этом уменьшение частоты регистрации отдельных жалоб обнаруживается только в группе женщин, которые наряду с МГТ получали препарат витамина D ($p < 0,05$). Прием препарата витамина D сопровождается нарастанием исходно сниженных его сывороточных концентраций до нормальных значений ($p < 0,001$). Добавление холекальциферола в комплексную терапию климактерического синдрома обеспечивает нормализацию уровня RANKL за счет снижения его продукции в динамике лечения ($p < 0,05$). Уменьшение концентрации RANKL в ответ на комплексный прием гормонального препарата и холекальциферола обусловило к концу терапии более высокие значения индекса OPG/RANKL в основной группе, чем у женщин группы сравнения ($p < 0,01$).

Выводы. Полученные эффекты препарата витамина D при назначении его в комплексе с менопаузальной гормонотерапией (снижение частоты симптомов климактерического синдрома, уменьшение исходно повышенных уровней RANKL) свидетельствуют о целесообразности его использования в лечении ранних проявлений климактерического синдрома.

Ключевые слова: климактерический синдром, постменопауза, шкала Грина, витамин D, остеопротегерин, RANKL

Для цитирования: Майлян ЭА, Лесниченко ДА, Джеломанова ЕС, Резниченко НА, Прилуцкий АС, Багрий АЭ, Трунова ОА, Прохоров ЕВ. Влияние витамина D на ранние клинические проявления климактерического синдрома и продукцию цитокинов, участвующих в костном ремоделировании. *Медицинский совет.* 2023;17(15):134–143. <https://doi.org/10.21518/ms2023-369>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The effect of vitamin D on the early clinical manifestations of menopausal syndrome and the production of cytokines, involved in bone remodeling

Eduard A. Maylyan¹, Denis A. Lesnichenko^{1✉}, lesnichenko.da@yandex.com, Ekaterina S. Dzhelomanova², Natalia A. Reznichenko³, Aleksandr S. Prilutskii¹, Andrey E. Bagriy¹, Olga A. Trunova¹, Evgeniy V. Prokhorov¹

¹ Gorky Donetsk National Medical University; 16, Illich Ave., Donetsk, 283003, Russia

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

³ Medical Academy named after S.I. Georgievsky Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky; 4, Vernadsky Ave., Simferopol, 295007, Russia

Abstract

Introduction. The problem of early manifestations of menopausal syndrome is due to the high prevalence among postmenopausal women, a wide range of clinical manifestations, a sharp decrease in the quality of life, not always sufficient effectiveness of menopausal hormone therapy (MHT) in the presence of restrictions on its use.

The aim. To evaluate the dynamics of clinical manifestations of menopausal syndrome and to determine the pathogenetic effects of vitamin D preparation when used in combination with menopausal hormone therapy in women of early postmenopausal age with menopausal syndrome.

Materials and methods. 154 women were examined, of which 81 were characterized by the presence of clinical manifestations of menopausal syndrome. All women with menopausal syndrome received menopausal hormone therapy with estradiol and didrogestosterone drug for 6 months, while 39 women additionally also took the vitamin D drug. Before and after therapy in patients with menopausal syndrome, the prevalence of symptoms of the Green scale was assessed. Concentrations of 25(OH) D, osteoprotegerin (OPG) and receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL) were determined in the blood serum of all women.

Results and discussion. The use of MHT by women with menopausal syndrome leads to a decrease in the frequency of registration of a number of symptoms of the Green scale ($p < 0.05$). At the same time, a decrease in the frequency of registration of individual complaints is found only in the group of women who, along with MHT, received a vitamin D preparation ($p < 0.05$). Taking the vitamin D preparation is accompanied by an increase in its initially reduced serum concentrations to normal values ($p < 0.001$). The addition of cholecalciferol to the complex therapy of menopausal syndrome ensures the normalization of RANKL levels by reducing its production in the dynamics of treatment ($p < 0.05$). A decrease in the concentration of RANKL in response to the complex intake of a hormonal drug and cholecalciferol caused higher OPG/RANKL index values in the basic group by the end of therapy than in women of the comparison group ($p < 0.01$).

Conclusions. The obtained effects of vitamin D preparation when prescribed in combination with menopausal hormone therapy (reduction of the frequency of symptoms of menopausal syndrome, reduction of initially elevated levels of RANKL) indicate the expediency of its use in the treatment of early manifestations of menopausal syndrome.

Keywords: menopausal syndrome, postmenopause, Green scale, vitamin D, osteoprotegerin, RANKL

For citation: Maylyan EA, Lesnichenko DA, Dzhelomanova ES, Reznichenko NA, Prilutskii AS, Bagriy AE, Trunova OA, Prokhorov EV. The effect of vitamin D on the early clinical manifestations of menopausal syndrome and the production of cytokines, involved in bone remodeling. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(15):134–143. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-369>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Климактерический синдром (КС) является совокупностью обменно-эндокринных, вегетативно-сосудистых и психических нарушений, возникающих в результате угасания гормональной функции яичников на фоне общего старения организма, резко снижающих качество жизни и выступающих в качестве предикторов широкого спектра более поздних нарушений, таких как сердечно-сосудистые и обменно-метаболические [1].

Типы нарушений, характеризующих ранний период КС, представлены вазомоторными симптомами (ВМС), наиболее частыми проявлениями которых являются приливы [2], и эмоционально-психическими симптомами, к которым относятся депрессивные состояния, раздражительность, нарушение сна и др. [3].

В этиологии приливов важную роль отводят как скорости снижения уровня эстрогенов, так и ряду других факторов нарушения механизмов терморегуляции гипоталамусом [4]. Следует отметить, что частоту и тяжесть ранних клинических проявлений КС ряд авторов также связывают с наличием у женщин выраженного системного воспаления. В частности, наличие приливов в постменопаузальном периоде сопровождается повышением концентраций провоспалительных интерлейкинов (IL-1 β , -8, фактора некроза опухолей- α (TNF- α) [5, 6].

Существуют также данные, что член семейства факторов некроза опухоли – лиганд активатора рецептора ядерного фактора κ B (RANKL), помимо ключевого значения в возникновении позднего симптома постменопаузы – остеопороза, играет важную роль и в терморегуляции [7], в связи с чем отдельные исследователи рассматривают его как новый биомаркер вазомоторных симптомов во время менопаузы [8]. Также клинические исследования ряда авторов указывают на роль воспаления или увеличения количества воспалительных молекул в возникновении депрессии [9, 10]. В исследовании L. Guo et al. в 2018 г. было установлено, что уровни воспалительных факторов (С-реактивный белок, IL-6, TNF- α) в сыворотке периферической крови женщин в перименопаузе с депрессией были значительно выше, чем в группе лиц без депрессии [11].

Для уменьшения симптомов КС в настоящее время наиболее эффективным вариантом является менопаузальная гормональная терапия (МГТ) [12]. Однако использование ее у женщин в постменопаузе не всегда позволяет достичь нивелирования симптомов КС и связано с повышенным риском рака молочной железы и противопоказано женщинам, перенесшим рак молочной железы [13, 14].

Одним из малоисследованных направлений в купировании ранних проявлений климактерического синдрома

является использование витамина D, дефицит которого связан с клиническими проявлениями климактерического синдрома [15]. При этом существует большое число исследований, посвященных использованию препаратов витамина D в терапии поздних проявлений КС, в первую очередь остеопороза [16], а также вагинальной атрофии [17], сердечно-сосудистых заболеваний [18], метаболического синдрома [19]. Вместе с тем сведения о влиянии витамина D на ранние симптомы КС единичны и противоречивы [20, 21].

Цель исследования – оценить динамику клинических проявлений КС и сывороточные уровни остеопротегерина (OPG) и RANKL при использовании препарата витамина D в комплексе с МГТ у женщин раннего постменопаузального возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнялась в Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького». Все женщины, участвовавшие в исследовании, предоставляли письменное добровольное информированное согласие. На этапе предварительного отбора все обследованные были ознакомлены с целью 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 ГОУ ВПО ДОННМУ имени М. Горького (протокол № 27/5-1 от 14.04.2021).

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 мес.) продолжительностью до 5 лет, письменное добровольное информированное согласие пациента.

Критерии исключения: наличие аутоиммунной (системная красная волчанка, системная склеродермия, ревматоидный артрит), эндокринной патологии (сахарный диабет, заболевания щитовидной и паращитовидных желез), метаболических расстройств (ожирение); хронических заболеваний почек и печени; онкологических, гематологических и психических заболеваний; хронических воспалительных заболеваний (неспецифический язвенный колит, остеоартрит); прием гормональных препаратов и иммунодепрессантов (глюкокортикоиды и др.).

На начальном этапе для изучения связи климактерического синдрома с содержанием 25(OH)D в сыворотке крови все обследованные женщины (n = 154) были распределены по сывороточному содержанию 25(OH)D на 2 группы: норма и недостаточность (20 нг/мл и более) – 71 женщина, дефицит (ниже 20 нг/мл) – 83 женщины.

На следующем этапе для оценки клинической и патогенетической эффективности различных схем терапии

154 лица, принявших участие в исследовании, были распределены в 3 группы. 73 женщины, которые характеризовались отсутствием клинических проявлений климактерического синдрома, составили контрольную группу. Остальные пациенты (n = 81) с наличием клинических проявлений КС образовали еще 2 группы, равноценные по клиническим и лабораторным показателям. Первая группа (группа сравнения, n = 42) получала в течение 6 мес. МГТ препаратом, содержащим 1,03 мг эстрадиола гемигидрата, что соответствует содержанию эстрадиола 1 мг, и 10 мг дидрогестерона. Препарат 1/10 женщины обеих групп принимали внутрь ежедневно в непрерывном режиме по 1 таблетке в сут. 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. Во вторую группу (основная группа, n = 39) вошли женщины, которым в дополнение к аналогичному 6-месячному курсу лечения препаратом эстрадиола и дидрогестерона 1/10 был назначен прием препарата холекальциферола в виде мягких желатиновых капсул, содержащих 4000 МЕ (0,10 мг) или 10000 МЕ (0,25 мг) холекальциферола. Если сывороточное содержание 25-гидроксикальциферола (25(OH)D) перед началом терапии у женщины оценивалось как нормальное (30 нг/мл и более), пациенты принимали 1 раз в нед. поддерживающую дозу холекальциферола 10 000 МЕ. В случае наличия недостаточности содержания витамина D в сыворотке крови (от 20 до 29 нг/мл), женщины в течение 4 нед. принимали по насыщающей схеме по 8000 МЕ ежедневно, а затем переходили на поддерживающую дозу. В случае наличия дефицита содержания витамина D в сыворотке крови (≤ 20 нг/мл), длительность приема насыщающей дозы витамина по 8000 МЕ ежедневно составляла 8 нед., после чего продолжался прием препарата в поддерживающей дозировке.

По истечении 6 мес. описанного лечения повторно было обследовано 66 пациентов. Из них 36 женщин входили в группу сравнения, 30 женщин – в основную группу.

Все женщины с подтвержденным КС проходили анкетирование с помощью опросника оценки тяжести симптомов менопаузальных расстройств по шкале Грина [22]. 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 4-балльной системе: 0 баллов – отсутствие симптома, 1 балл – слабое проявление симптома, 2 балла – умеренное проявление симптома и 3 балла – тяжелое проявление симптома.

Для лабораторных исследований биологическим материалом служила сыворотка периферической крови.

Содержание 25(OH)D определяли с использованием иммуноферментных тест-систем производства «DRG Instruments GmbH» (Германия), концентрации остеопротегерина и лиганда активатора рецептора ядерного фактора κ B – с помощью иммуноферментных тест-систем производства «Biomedica Medizinprodukte» (GmbH & Co KG, Австрия).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием электронной таблицы «Microsoft Excel» и статистических пакетов программ MedCalc® Statistical Software version 20 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium) и «MedStat» V 5.2. Описательная статистика включала расчет медианы, 25% и 75% квартилей [Q1; Q3]. Корреляционный анализ осуществлялся с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (rs).

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. Для сравнения частот признака в 2 группах использовали расчет углового преобразования Фишера с учетом поправки Йейтса.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ частоты регистрации КС в зависимости от содержания витамина D показал наличие достоверного ($p = 0,041$) повышения удельного веса женщин с климактерическим синдромом в группе обследованных с наличием умеренного и тяжелого дефицита 25(OH)D. Частота регистрации КС в данной группе составила $60,7 \pm 5,3\%$, в то время как среди женщин с нормальным сывороточным содержанием 25(OH)D или недостаточностью его клинические проявления климактерического синдрома регистрировались у $42,9 \pm 5,9\%$ обследованных. Следует также отметить, что при обследовании женщин с наличием клинических проявлений КС, нами была выявлена отрицательная корреляционная связь содержания 25(OH)D с выраженностью симптомов психоэмоциональной сферы ($rs = -0,254$; $p = 0,0220$), а также итоговой суммой баллов по климактерической шкале Грина ($rs = -0,295$; $p = 0,0076$). Кроме того, зарегистрирована тенденция отрицательной корреляции уровня витамина D с суммарной выраженностью вазомоторных симптомов ($rs = -0,187$; $p = 0,0950$).

В то же время уровень 25(OH)D в сыворотке крови женщин в ранней постменопаузе с наличием климактерического синдрома достоверно не отличался ($p = 0,351$) от аналогичного показателя, зарегистрированного в группе обследованных женщин без КС (табл. 1). 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

● **Таблица 1.** Уровни исследуемых лабораторных показателей среди женщин с климактерическим синдромом перед началом менопаузальной гормонотерапии

● **Table 1.** The levels of the studied laboratory parameters among women with menopausal syndrome before starting menopausal hormone therapy

Показатель	Контрольная группа (n = 73)	Женщины с КС (n = 81)	p
25(OH)D, нг/мл	20,60 [13,53; 26,34]	19,12 [11,99; 26,39]	0,351
RANKL, пг/мл	2,6 [1,8; 3,5]	3,1 [2,4; 4,4]	0,017
OPG, пг/мл	77,0 [66,4; 93,0]	75,2 [62,1; 88,3]	0,251
OPG/RANKL	26,6 [21,0; 44,3]	23,1 [15,2; 33,0]	0,019

на симптомы, характерные для КС, значения медианы и интерквартильного размаха сывороточной концентрации RANKL достоверно ($p = 0,017$) превышали аналогичные показатели, зарегистрированные среди женщин контрольной группы. Проведенный нами анализ сывороточной концентрации остеопротегерина показал, что наличие климактерического синдрома достоверно не влияло на значения цитокина, одной из функций которого является способность ингибировать остеокластогенез ($p = 0,251$). В то же время КС у женщин сопровождался значимым снижением показателя соотношения концентрации в сыворотке крови OPG и RANKL ($p = 0,019$).

Нами также были зарегистрированы корреляционные связи сывороточного уровня RANKL с отдельными клиническими показателями КС. В частности, содержание RANKL продемонстрировало достоверную прямую корреляцию с общей суммой баллов по шкале Грина ($rs = 0,415$; $p = 0,0001$), а также суммарной выраженностью нарушений психосоциальной сферы ($rs = 0,390$; $p = 0,0003$) и вазомоторных симптомов ($rs = 0,397$; $p = 0,0002$). Кроме того, зарегистрирована тенденция отрицательной корреляции уровня сывороточного содержания RANKL с содержанием в сыворотке витамина D ($rs = -0,189$; $p = 0,0918$).

Использование МГТ привело к снижению частоты регистрации ряда симптомов КС как в группе с изолированным приемом гормональных препаратов, так и в группе с использованием комплекса МГТ и холекальциферола (табл. 2). В частности, изолированное использование МГТ обусловило достоверное снижение 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, МГТ в комплексе с препаратом холекальциферола сопровождалась ($p < 0,05 - < 0,01$) не только снижением частоты вышеперечисленных симптомов, но и значимым уменьшением частоты регистрации жалоб на чувство напряженности и нервозности, приступы тревоги и паники, чувство усталости или недостатка энергии, приливы ($p < 0,05$). Кроме того, в данной группе женщин зарегистрирована тенденция ($p < 0,1$) к снижению частоты потери интереса ко многим вещам.

- **Таблица 2.** Частота симптомов по шкале Грина среди женщин с климактерическим синдромом в динамике менопаузальной гормонотерапии
- **Table 2.** The frequency of symptoms on the Green scale among women with menopausal syndrome in the dynamics of menopausal hormone therapy

Номер и наименование симптома	Группа сравнения					Основная группа				
	До лечения (n = 42)		После лечения (n = 36)		P	До лечения (n = 39)		После лечения (n = 30)		P
	Абс	%	Абс	%		Абс	%	Абс	%	
1. Быстрое или сильное сердцебиение	3	7,1	1	2,8	0,720	3	7,7	1	3,3	0,952
2. Чувство напряженности, нервозности	23	54,8	15	41,7	0,355	21	53,8	8	26,7	0,043
3. Нарушения сна	32	76,2	18	50,0	0,032	30	76,9	15	50,0	0,041
4. Возбудимость	8	19,0	5	13,9	0,757	6	15,4	3	10,0	0,765
5. Приступы тревоги, паники	23	54,8	15	41,7	0,355	23	59,0	9	30,0	0,033
6. Трудности в концентрации внимания	12	28,6	8	22,2	0,705	15	38,5	9	30,0	0,633
7. Чувство усталости или недостатка энергии	22	52,4	16	44,4	0,640	30	76,9	15	50,0	0,041
8. Потеря интереса ко многим вещам	22	52,4	16	44,4	0,640	12	30,8	3	10,0	0,067
9. Чувство недовольства или депрессия	32	76,2	18	61,1	0,032	31	79,5	12	40,0	0,002
10. Плаксивость	5	11,9	2	5,6	0,557	4	10,3	1	3,3	0,518
11. Раздражительность	27	64,3	16	44,4	0,130	25	64,1	12	43,3	0,144
12. Чувство головокружения или обморок	17	40,5	11	30,6	0,499	18	46,2	8	26,7	0,160
13. Давление или напряжение в голове, теле	13	31,0	8	22,2	0,544	17	43,6	9	30,0	0,366
14. Чувство онемения и дрожь в различных частях тела	5	11,9	3	8,3	0,889	10	25,6	5	16,7	0,544
15. Головные боли	35	83,3	21	58,3	0,030	35	89,7	17	56,7	0,005
16. Мышечные и суставные боли	7	16,7	3	8,3	0,444	10	25,6	6	20,0	0,796
17. Слабость в руках или ногах	12	28,6	8	22,2	0,705	13	33,3	6	20,0	0,336
18. Затрудненное дыхание	10	23,8	5	13,9	0,409	3	7,7	2	6,7	0,765
19. Приливы	28	66,7	19	52,8	0,311	31	79,5	14	46,7	0,011
20. Ночная потливость	26	61,9	13	36,1	0,043	26	66,7	11	36,7	0,027
21. Потеря интереса к сексу	10	23,8	7	19,4	0,850	11	28,2	6	20,0	0,612
Наличие симптомов психосоциальной сферы	42	100,0	36	100,0	1,000	39	100,0	28	93,3	0,361
Наличие соматических симптомов	42	100,0	32	88,9	0,171	37	94,9	25	83,3	0,246
Наличие вазомоторных симптомов	34	81,0	20	55,6	0,032	35	89,7	19	63,3	0,021
ВСЕГО	42	100,0	36	100,0	1,000	39	100,0	30	100,0	1,000

Примечание. Группа сравнения – женщины с КС, терапия которых в течение 6 месяцев включала только прием МГТ; основная группа – женщины с КС, терапия которых в течение 6 месяцев включала прием МГТ и препарата витамина D.

Сочетание МГТ с терапией дефицита витамина D привело к закономерному повышению сывороточного содержания 25(ОН)D (рис. 1).

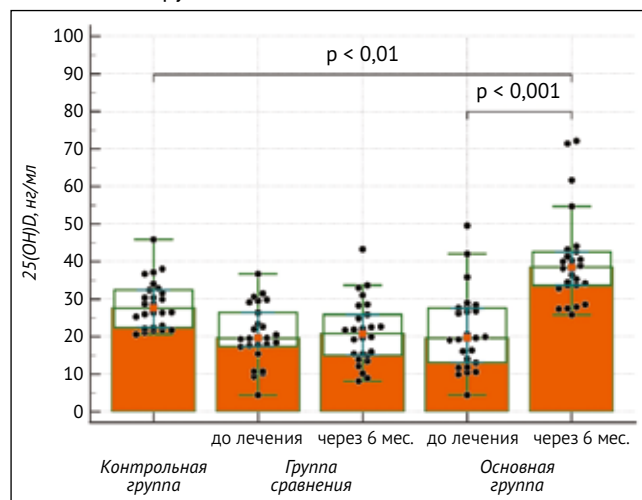
Если в группе женщин, принимавших только МГТ сывороточные уровни витамина D не изменялись, составив до и после терапии 19,01 [13,23; 23,41] и 19,80 [14,41; 26,31] нг/мл соответственно, то сочетание МГТ с приемом холекальциферола обеспечило достоверный ($p < 0,001$) рост концентрации 25(ОН)D в сыворотке крови с 19,12

[11,74; 26,70] нг/мл до уровня 37,30 [33,59; 41,05] нг/мл, который значимо ($p < 0,01$) превысил показатель контрольной группы, составивший 20,60 [13,53; 26,34] нг/мл.

Изменение концентраций RANKL в сыворотке крови на фоне МГТ характеризовалось достоверным снижением исходно повышенных значений цитокина только в случае сочетания гормонотерапии с приемом витамина D (рис. 2). Так, уровень RANKL до проведения МГТ в комплексе с приемом холекальциферола был равен

● **Рисунок 1.** Уровни 25(OH)D в сыворотке крови женщин с климактерическим синдромом в динамике менопаузальной гормонотерапии

● **Figure 1.** Levels of 25(OH)D in the blood serum of women with menopausal syndrome in the dynamics of menopausal hormone therapy



Примечание. Контрольная группа – женщины в период ранней постменопаузы без клинических признаков КС (n = 73); группа сравнения – женщины с КС, терапия которых в течение 6 месяцев включала только прием МГТ (n = 42/36); основная группа – женщины с КС, терапия которых в течение 6 месяцев включала прием МГТ и препарата витамина D (n = 39/30).

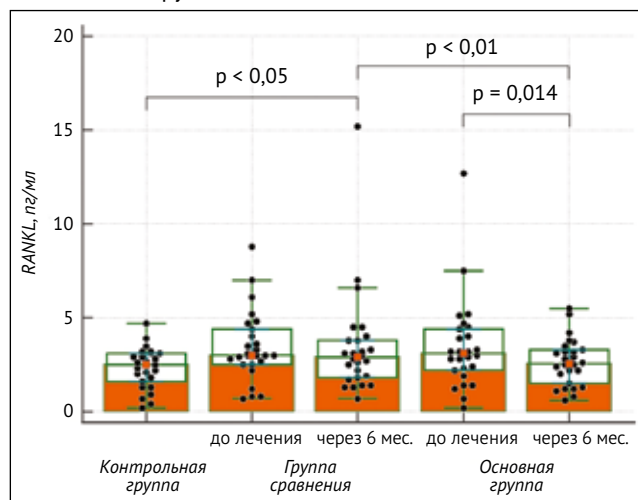
3,2 [2,3; 4,7] пг/мл, а спустя 6 мес. терапии снизился до значений 2,5 [1,2; 3,2] пг/мл ($p = 0,014$). Концентрации же данного маркера до и после изолированной МГТ (3,0 [2,5; 4,3] пг/мл и 3,3 [2,6; 4,8] пг/мл соответственно) свидетельствуют об отсутствии влияния проводимой терапии на продукцию цитокина ($p > 0,05$). Следует также отметить, что через 6 мес. МГТ значение медианы концентрации RANKL в группе сравнения достоверно превышало аналогичный показатель контрольной группы, составлявший 2,6 [1,8; 3,5] пг/мл ($p < 0,05$), а также основной группы ($p < 0,01$).

Изолированный прием гормональных препаратов не сопровождался изменениями сывороточного уровня OPG (рис. 3). При значениях данного цитокина до начала терапии 76,4 [62,7; 88,4] пг/мл содержание его через 6 мес. было равно 72,9 [66,5; 88,6] пг/мл. Установленные к концу лечения концентрации 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 ($p > 0,05$). Аналогичная картина наблюдалась и в основной группе – включение в схему лечения холекальциферола сопровождалось динамикой содержания OPG со значений 74,0 [58,2; 88,3] пг/мл до уровня 76,2 [66,3; 94,7] пг/мл.

Анализ значений индекса OPG/RANKL показал отсутствие их значимых изменений в динамике лечения у женщин обеих анализируемых групп (рис. 4). Величина соотношения OPG/RANKL после 6 мес. изолированной гормонотерапии была равна 21,7 [15,6; 35,1] против 22,4 [17,2; 31,7] перед началом лечения ($p > 0,05$). В свою очередь, показатели указанного индекса до и после МГТ в комплексе с приемом холекальциферола были равны 24,6 [12,9; 36,2] и 31,4 [26,1; 51,7] ($p > 0,05$). Достигнутые в процессе гормональной терапии значения в группе

● **Рисунок 2.** Уровни RANKL в сыворотке крови женщин с климактерическим синдромом в динамике менопаузальной гормонотерапии

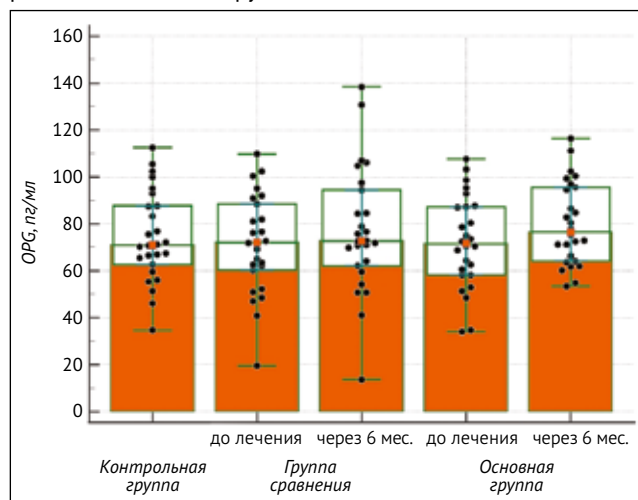
● **Figure 2.** Levels of RANKL in the blood serum of women with menopausal syndrome in the dynamics of menopausal hormone therapy



Примечание. Контрольная группа – женщины в период ранней постменопаузы без клинических признаков КС (n = 73); группа сравнения – женщины с КС, терапия которых в течение 6 месяцев включала только прием МГТ (n = 42/36); основная группа – женщины с КС, терапия которых в течение 6 месяцев включала прием МГТ и препарата витамина D (n = 39/30).

● **Рисунок 3.** Уровни остеопротегерина в сыворотке крови женщин с климактерическим синдромом в динамике менопаузальной гормонотерапии

● **Figure 3.** Levels of osteoprotegerin in the blood serum of women with menopausal syndrome in the dynamics of menopausal hormone therapy

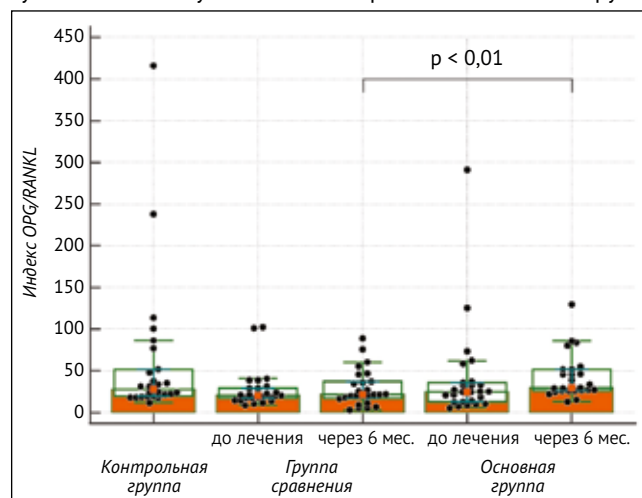


Примечание. Контрольная группа – женщины в период ранней постменопаузы без клинических признаков КС (n = 73); группа сравнения – женщины с КС, терапия которых в течение 6 месяцев включала только прием МГТ (n = 42/36); основная группа – женщины с КС, терапия которых в течение 6 месяцев включала прием МГТ и препарата витамина D (n = 39/30).

сравнения и основной группе не отличались ($p > 0,05$) от показателя контрольной группы, составившего 26,6 [21,0; 44,3]. В то же время после проведенной терапии значения индекса OPG/RANKL в основной группе достоверно ($p < 0,01$) превысили аналогичный показатель женщин группы сравнения.

Таким образом, наличие дефицита витамина D в сыворотке сопровождается повышенной ($p < 0,05$) частотой

● **Рисунок 4.** Индекс OPG/RANKL у женщин с климактерическим синдромом в динамике менопаузальной гормонотерапии
 ● **Figure 4.** The OPG/RANKL index in women with menopausal syndrome in the dynamics of menopausal hormone therapy



Примечание. Контрольная группа – женщины в период ранней постменопаузы без клинических признаков КС ($n = 73$); группа сравнения – женщины с КС, терапия которых в течение 6 месяцев включала только прием МГТ ($n = 42/36$); основная группа – женщины с КС, терапия которых в течение 6 месяцев включала прием МГТ и препарата витамина D ($n = 39/30$).

регистрации клинических проявлений климактерического синдрома, что также подтверждается достоверными отрицательными корреляционными связями уровня 25(OH)D с суммой баллов как в отдельных кластерах шкалы Грина, так и с итоговой суммой баллов указанного опросника ($p < 0,05$ – $p < 0,01$).

При этом сывороточная концентрация RANKL также демонстрирует достоверную ($p < 0,001$ – $p = 0,0001$) связь (положительной направленности) с итоговой суммой баллов шкалы Грина и балльной оценкой отдельных ее кластеров. Регистрируется также тенденция ($p < 0,1$) обратной взаимосвязи сывороточной концентрации RANKL и витамина D.

Использование менопаузальной гормонотерапии вне зависимости от приема холекальциферола приводит к снижению частоты регистрации ряда симптомов и кластеров шкалы Грина ($p < 0,05$ – $p < 0,01$). При этом необходимо указать, что только в группе, представители которой наряду с МГТ получали препарат витамина D, было отмечено уменьшение частоты регистрации жалоб на такие признаки КС, как чувство напряженности и нервозности, приступы тревоги и паники, чувство усталости или недостатка энергии, приливы ($p < 0,05$).

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

Преимуществом использования холекальциферола в комплексной терапии с МГТ является его способность обеспечивать снижение исходно повышенной продукции RANKL в динамике лечения ($p < 0,05$) до значений, регистрируемых у женщин без симптомов КС. При этом значения индекса OPG/RANKL в динамике лечения значимо не изменялись независимо от используемой терапии. Однако зарегистрированное достоверное снижение

концентрации RANKL в основной группе обусловило более высокие ($p < 0,01$) показатели индекса к концу терапии при использовании холекальциферола, чем в группе сравнения.

Выявленное достоверное повышение удельного веса женщин с климактерическим синдромом в группе женщин с умеренным или тяжелым дефицитом 25(OH)D согласуется с результатами отдельных авторов, свидетельствующих о том, что дефицит витамина D выступает одним из факторов возникновения клинических проявлений климактерического синдрома [23].

При этом выраженность клинических проявлений КС коррелирует также с концентрацией RANKL. Следует отметить, что в доступной литературе свидетельства о влиянии данного цитокина на развитие ранних клинических проявлений климактерия практически отсутствуют, ограничиваясь единичными исследованиями, подтверждающими участие RANKL в возникновении вазомоторных симптомов при менопаузе [7, 8].

Полученные данные о снижении частоты симптомов КС в результате МГТ подтверждаются многочисленными исследованиями других авторов. В частности, указывается, что эстрогены являются наиболее эффективным средством для лечения ВМС [24, 25]. Что касается выявленного снижения частоты депрессии, то сведения об эффективности влияния МГТ на данное проявление КС достаточно противоречивы [26, 27]. Следует подчеркнуть, что влияние МГТ на настроение, а также качество сна у женщин с КС в определенной мере может быть опосредовано через снижение тяжести вазомоторных проявлений [28, 29].

Зарегистрированная более выраженная благоприятная динамика частоты симптомов КС на фоне использования препарата витамина D подтверждается немногочисленными работами о влиянии холекальциферола на ранние симптомы КС. В частности, на фоне приема витамина D как изолированно, так и в комплексе с МГТ было зарегистрировано достоверное снижение выраженности приливов [21], нейровегетативных и психоэмоциональных проявлений КС, включая нарушения сна, депрессию, тревожность и др. [30, 31].

Выявленное снижение в процессе менопаузальной гормонотерапии сывороточных концентраций RANKL, как медиатора системного воспаления, подтверждается некоторыми исследованиями, зарегистрировавшими снижение уровня отдельных провоспалительных цитокинов на фоне МГТ [32] и отрицательную корреляцию их уровня с сывороточным содержанием эстрадиола [33]. Выявленное снижение RANKL при сочетании МГТ с приемом холекальциферола согласуется с данными о снижении сывороточной концентрации провоспалительных цитокинов на фоне использования витамина D, в том числе у женщин в постменопаузальный период [34].

Полученные результаты расширяют наши знания об эффектах МГТ как самостоятельного подхода в лечении заболевания, так и в комплексе с приемом холекальциферола, на клиническое течение и патогенетические механизмы КС. Кроме того, сделанные выводы обосновывают целесообразность назначения в клинической

практике препарата холекальциферола при лечении женщин с КС. Прием холекальциферола позволяет стабилизировать патологический процесс, добиваться снижения частоты клинических проявлений КС, уменьшения выраженности системного воспаления. Полученные эффекты витамина D при назначении его в комплексном лечении ранних проявлений КС свидетельствуют о целесообразности его использования, а также необходимости дальнейших исследований с целью совершенствования методики применения холекальциферола в комплексном лечении КС (использование индивидуального подхода, испытание различных схем приема препарата и т. д.).

ВЫВОДЫ

Использование МГТ женщинами с КС вне зависимости от приема холекальциферола приводит к снижению частоты регистрации ряда симптомов шкалы Грина ($p < 0,05$). 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 гормональной заместительной терапией получали препарат витамина D ($p < 0,05$).

Прием женщинами с КС препарата витамина D сопровождается нарастанием исходно сниженных его сыровоточных концентраций до нормальных значений ($p < 0,01$). Преимуществом добавления холекальциферола в комплексную терапию является его способность обеспечивать нормализацию уровня RANKL за счет снижения его продукции в динамике лечения ($p < 0,05$), что обуславливает более высокие ($p < 0,01$) итоговые значения индекса OPG/RANKL в сравнении с изолированным приемом гормонального препарата.



Поступила / Received 17.07.2023

Поступила после рецензирования / Revised 18.08.2023

Принята в печать / Accepted 18.08.2023

Список литературы / References

1. Сметник ВП (ред.). *Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста: клинические рекомендации (протокол лечения)*. М.; 2015. Режим доступа: http://zdrav.spb.ru/media/filebrowser/менопаузальная_гормонотерапия_и_сохранение_здоровья_женщин_в_зрелом_возрасте.pdf.
2. Nappi RE, Kroll R, Siddiqui E, Stoykova B, Rea C, Gemmen E, Schultz NM. Global cross-sectional survey of women with vasomotor symptoms associated with menopause: prevalence and quality of life burden. *Menopause*. 2021;28(8):875–882. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001793>.
3. Palacios S, Stevenson JC, Schaudig K, Lukasiewicz M, Graziottin A. Hormone therapy for first-line management of menopausal symptoms: Practical recommendations. *Womens Health (Lond)*. 2019;15:1745506519864009. <https://doi.org/10.1177/1745506519864009>.
4. Bansal R, Aggarwal N. Menopausal Hot Flashes: A Concise Review. *J Midlife Health*. 2019;10(1):6–13. https://doi.org/10.4103/jmhJMH_7_19.
5. Майлян ЭА, Чурилов АВ, Джеломанова ЕС, Лесниченко ДА. Уровни отдельных цитокинов у женщин с климактерическим синдромом. В: *Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии: сборник научных трудов*. Луганск, 2022. Выпуск 1, с. 33–41. Режим доступа: https://ecoproblemulug.ucoz.ua/1_169.pdf.
6. Huang WY, Hsin IL, Chen DR, Chang CC, Kor CT, Chen TY, Wu HM. Circulating interleukin-8 and tumor necrosis factor- α are associated with hot flashes in healthy postmenopausal women. *PLoS ONE*. 2017;12(8):e0184011. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184011>.
7. Levine ME, Lu AT, Chen BH, Hernandez DG, Singleton AB, Ferrucci L et al. Menopause accelerates biological aging. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(33):9327–9332. <https://doi.org/10.1073/pnas.1604558113>.
8. Kalkan R, Altarda M, Tosun O. RANKL is a new Epigenetic Biomarker for the Vasomotor Symptom During Menopause. *Balkan J Med Genet*. 2020;23(1):51–56. <https://doi.org/10.2478/bjmg-2020-0001>.
9. Lotrich FE. Inflammatory cytokine-associated depression. *Brain Res*. 2015;1617:113–125. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.06.032>.
10. Hodes GE, Pfau ML, Leboeuf M, Golden SA, Christoffel DJ, Bregman D et al. Individual differences in the peripheral immune system promote resilience versus susceptibility to social stress. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(45):16136–16141. <https://doi.org/10.1073/pnas.1415191111>.
11. Guo L, Ren L, Zhang C. Relationship between depression and inflammatory factors and brain-derived neurotrophic factor in patients with perimenopause syndrome. *Exp Ther Med*. 2018;15(5):4436–4440. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.5985>.
12. Abdi F, Mobedi H, Mosaffa N, Dolatian M, Ramezani Tehrani F. Hormone Therapy for Relieving Postmenopausal Vasomotor Symptoms: A Systematic Review. *Arch Iran Med*. 2016;19(2):141–146. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26838086>.
13. Holmberg L, Anderson H; HABITS steering and data monitoring committees. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer – is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet*. 2004;363(9407):453–455. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)15493-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)15493-7).
14. Madalinska JB, van Beurden M, Bleiker EM, Valdimarsdottir HB, Hollenstein J, Massuger LF et al. The impact of hormone replacement therapy on menopausal symptoms in younger high-risk women after prophylactic salpingo-oophorectomy. *J Clin Oncol*. 2006;24(22):3576–3582. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.1896>.
15. Чурилов АВ, Майлян ЭА, Джеломанова ЕС, Лесниченко ДА. Ассоциации дефицита витамина D с клиническими проявлениями климактерического синдрома. *Медико-социальные проблемы семьи*. 2022;27(2):20–27. Режим доступа: <https://journal.lak-gin.org/index.php/mspf/article/view/389>.
16. Churilov AV, Maylyan EA, Dzhelomanova ES, Lesnichenko DA. Associations of vitamin D deficiency with clinical manifestations of climacteric syndrome. *Medical and Social Problems of Family*. 2022;27(2):20–27. (In Russ.) Available at: <https://journal.lak-gin.org/index.php/mspf/article/view/389>.
17. Catalano A, Bellone F, Santoro D, Schwarz P, Gaudio A, Basile G et al. Vitamin D Boosts Alendronate Tail Effect on Bone Mineral Density in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *Nutrients*. 2021;13(6):1878. <https://doi.org/10.3390/nu13061878>.
18. Riazi H, Ghazanfarpour M, Taebi M, Abdolalian S. Effect of Vitamin D on the Vaginal Health of Menopausal Women: A Systematic Review. *J Menopausal Med*. 2019;25(3):109–116. <https://doi.org/10.6118/jmm.19194>.
19. Schnatz PF, Jiang X, Aragaki AK, Nudy M, O'Sullivan DM, Williams M et al. Effects of Calcium, Vitamin D, and Hormone Therapy on Cardiovascular Disease Risk Factors in the Women's Health Initiative: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol*. 2017;129(1):121–129. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001774>.
20. Pérez-López FR, Chedraui P, Pilz S. Vitamin D supplementation after the menopause. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2020;11:2042018820931291. <https://doi.org/10.1177/2042018820931291>.
21. LeBlanc ES, Hedlin H, Qin F, Desai M, Wactawski-Wende J, Perrin N et al. Calcium and vitamin D supplementation do not influence menopause-related symptoms: Results of the Women's Health Initiative Trial. *Maturitas*. 2015;81(3):377–383. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.04.007>.
22. Polisseni AF, Andrade AT, Ribeiro LC, Castro IQ, Brandão M, Polisseni F, Guerra Mde O. Effects of a continuous-combined regimen of low-dose hormone therapy (oestradiol and norethindrone acetate) and tibolone on the quality of life in symptomatic postmenopausal women: a double-blind, randomised study. *Maturitas*. 2013;74(2):172–178. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2012.11.001>.
23. Абусева ЗА, Тетехаева АМ, Хашаева ТК, Гейбатова ЛГ, Алиева ИМ. Особенности менопаузальных расстройств у пациенток с эпилепсией. *Медицинский алфавит*. 2019;2(14):45–46. [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-14\(389\)-45-46](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-14(389)-45-46).
24. Абусева ЗА, Тетехаева АМ, Хашаева ТК, Гейбатова ЛГ, Алиева ИМ. Severity of menopausal disorders of patients with epilepsy. *Medical Alphabet*. 2019;2(14):45–46. (In Russ.) [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-14\(389\)-45-46](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-14(389)-45-46).
25. Озолина ЛА, Савченко ТН, Сафоница МС, Оверко АВ. Значение витамина D для здоровья женщин перименопаузального периода. *Медицинский совет*. 2020;(13):84–90. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-13-84-90>.

- Ozoliny LA, Savchenko TN, Safonina MS, Overko AV. The value of vitamin D for the health of perimenopausal women. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(13):84–90. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-13-84-90>.
24. Pinkerton JV. Hormone Therapy for Postmenopausal Women. *N Engl J Med*. 2020;382(5):446–455. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1714787>.
 25. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2017;24(7):728–753. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000921>.
 26. Gordon JL, Rubinow DR, Eisenlohr-Moul TA, Leserman J, Girdler SS. Estradiol variability, stressful life events, and the emergence of depressive symptomatology during the menopausal transition. *Menopause*. 2016;23(3):257–266. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000528>.
 27. Maki PM, Kornstein SG, Joffe H, Bromberger JT, Freeman EW, Athappilly G et al. Guidelines for the evaluation and treatment of perimenopausal depression: summary and recommendations. *Menopause*. 2018;25(10):1069–1085. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001174>.
 28. Muka T, Oliver-Williams C, Colpani V, Kunutsor S, Chowdhury S, Chowdhury R et al. Association of Vasomotor and Other Menopausal Symptoms with Risk of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2016;11(6):e0157417. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157417>.
 29. Cinton D, Lahr BD, Bailey KR, antoro N, Lloyd R, Manson JE et al. 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). *Menopause*. 2018;25(2):145–153. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000971>.
 30. Пестрикова ТЮ, Ячинская ТВ. Оценка эффективности комплексного подхода к лечению менопаузальных симптомов у женщин периода ранней постменопаузы на фоне дефицита витамина D. *Медицинский алфавит*. 2017;4(37):6–9. Режим доступа: <https://www.med-alphabet.com/jour/article/view/411>.
 31. Ячинская ТВ. Менопаузальная гормональная терапия и витамин D у женщин в постменопаузе: качество жизни сегодня и завтра. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2017;(3):28–31. Режим доступа: <https://elibrary.ru/zigbkj>.
 32. Saucedo R, Rico G, Basurto L, Ochoa R, Zárate A. Transdermal estradiol in menopausal women depresses interleukin-6 without affecting other markers of immune response. *Gynecol Obstet Invest*. 2002;53(2):114–117. <https://doi.org/10.1159/000053005>.
 33. Yasui T, Uemura H, Tomita J, Miyatani Y, Yamada M, Kuwahara A et al. Association of interleukin-8 with hot flashes in premenopausal, perimenopausal, and postmenopausal women and bilateral oophorectomized women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(12):4805–4808. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1100>.
 34. Bueloni-Dias FN, Orsatti CL, Cangussu LM, Poloni PF, Spadoto-Dias D, Nahas-Neto J, Nahas EAP. Isolated vitamin D supplementation improves the immune-inflammatory biomarkers in younger postmenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Menopause*. 2018;25(8):897–903. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001106>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Э.А. Майлян
 Концепция и дизайн исследования – Э.А. Майлян, Н.А. Резниченко
 Написание текста – Э.А. Майлян, Д.А. Лесниченко, Е.С. Джеломанова
 Сбор и обработка материала – Е.С. Джеломанова, А.С. Прилуцкий
 Обзор литературы – Э.А. Багрий
 Анализ материала – О.А. Трунова, Е.В. Прохоров
 Статистическая обработка – Е.С. Джеломанова, А.С. Прилуцкий
 Редактирование – Э.А. Багрий
 Утверждение окончательного варианта статьи – Э.А. Майлян, Н.А. Резниченко

Contribution of authors:

Concept of the article – Eduard A. Maylyan
 Study concept and design – Eduard A. Maylyan, Natalia A. Reznichenko
 Text development – Eduard A. Maylyan, Denis A. Lesnichenko, Ekaterina S. Dzhelomanova
 Collection and processing of material – Ekaterina S. Dzhelomanova, Aleksandr S. Prilutskii
 Literature review – Andrey E. Bagriy
 Material analysis – Olga A. Trunova, Evgeniy V. Prokhorov
 Statistical processing – Ekaterina S. Dzhelomanova, Aleksandr S. Prilutskii
 Editing – Andrey E. Bagriy
 Approval of the final version of the article – Eduard A. Maylyan, Natalia A. Reznichenko

Информация об авторах:

Майлян Эдуард Апетнакович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии и аллергологии, Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького; 283003, Россия, Донецк, проспект Ильича, д. 16; <https://orcid.org/0000-0003-2845-7750>; maylyan.ea@yandex.com

Лесниченко Денис Александрович, к.м.н., доцент, доцент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и аллергологии, Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького; 283003, Россия, Донецк, проспект Ильича, д. 16; <https://orcid.org/0000-0003-4465-261X>; lesnichenko.da@yandex.com

Джеломанова Екатерина Сергеевна, врач-эндокринолог, Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение; 283003, Россия, Донецк, проспект Ильича, д. 14; <https://orcid.org/0009-0002-4198-1741>; katya.dzhelomanova@mail.ru

Резниченко Наталья Анатольевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии №1, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского; 295007, Россия, Симферополь, проспект Академика Вернадского, д. 4; <https://orcid.org/0000-0003-3396-1046>; professorreznichenko@mail.ru

Прилуцкий Александр Сергеевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и аллергологии, Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького; 283003, Россия, Донецк, проспект Ильича, д. 16; <https://orcid.org/0000-0003-1409-504X>; aspr@mail.ru

Багрий Андрей Эдуардович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней №2, Донецкий государственный медицинский университет; 283003, Россия, Донецк, пр. Ильича, д. 16; <https://orcid.org/0000-0003-2592-0906>; bagriyae@mail.ru

Трунова Ольга Арнольдовна, д.м.н., профессор, профессор кафедры организации высшего образования, управления здравоохранением и эпидемиологии, Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького; 283003, Россия, Донецк, проспект Ильича, д. 16; <https://orcid.org/0000-0003-0125-1349>; olgatrunov@yandex.ru

Прохоров Евгений Викторович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии №1, Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького; 283003, Россия, Донецк, проспект Ильича, д. 16; <https://orcid.org/0009-0005-5675-1529>; evg-pro-17@yandex.ua

Information about the authors:

Eduard A. Maylyan, Dr. Sci. (Med.), Professor, head of the Department of Microbiology, Virology, Immunology and Allergology, Gorky Donetsk National Medical University; 16, Illich Ave., Donetsk, 283003, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2845-7750>; maylyan.ea@yandex.com

Denis A. Lesnichenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Assoc. Professor of the Department of Microbiology, Virology, Immunology and Allergology, Gorky Donetsk National Medical University; 16, Illich Ave., Donetsk, 283003, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4465-261X>; lesnichenko.da@yandex.com

Ekaterina S. Dzhelomanova, Endocrinologist, Donetsk Clinical Territorial Medical Association; 14, Illich Ave., Donetsk, 283003, Russia; <https://orcid.org/0009-0002-4198-1741>; katya.dzhelomanova@mail.ru

Natalia A. Reznichenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology No 1, Medical Academy named after S.I. Georgievsky Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky; 4, Vernadsky Ave., Simferopol, 295007, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3396-1046>; professorreznichenko@mail.ru

Aleksandr S. Prilutskii, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Microbiology, Virology, Immunology and Allergology, Gorky Donetsk National Medical University; 16, Illich Ave., Donetsk, 283003, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1409-504X>; aspr@mail.ru

Andrey E. Bagriy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal Medicine No 2, Gorky Donetsk National Medical University; 16, Illich Ave., Donetsk, 283003, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2592-0906>; bagriyae@mail.ru

Olga A. Trunova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Higher Education Organization, Health Management and Epidemiology, Gorky Donetsk National Medical University; 16, Illich Ave., Donetsk, 283003, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0125-1349>; olgatrunov@yandex.ru

Evgeniy V. Prokhorov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics No 1, Gorky Donetsk National Medical University; 16, Illich Ave., Donetsk, 283003, Russia; <https://orcid.org/0009-0005-5675-1529>; evg-pro-17@yandex.ua