

D-гиповитаминоз в клинике менопаузальных расстройств: возможности коррекции

Н.В. Изможерова¹, <https://orcid.org/0000-0001-7826-9657>, nadezhda_izm@mail.ru

А.А. Попов¹, <https://orcid.org/0000-0001-6216-2468>, art_popov@mail.ru

А.В. Рябина², <https://orcid.org/0000-0003-1536-8126>, uro_ran1@mail.ru

А.А. Вихарева¹, <https://orcid.org/0000-0002-5951-2110>, anna1993vi@gmail.com

¹ Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

² Институт высокотемпературной электрохимии Уральского отделения Российской академии наук; 620990, Россия, Екатеринбург, ул. Академическая, д. 20

Резюме

Введение. Значимую часть жизни современной женщины занимает постменопаузальный период. Персистирование клиники менопаузальных расстройств может сочетаться с состоянием гиповитаминоза D, которое в свою очередь может дополнительно усугублять имеющиеся симптомы. Одним из фармакологических подходов к коррекции менопаузальных расстройств может являться дотация витамина D.

Цель. Оценить вклад гиповитаминоза D в клинику менопаузальных расстройств; определить клиническую эффективность применения колекальциферола у пациенток поздней постменопаузы, проживающих в Екатеринбурге.

Материалы и методы. В исследовании в период с 2018 по 2021 г. приняли участие 144 пациентки в поздней постменопаузе – от 56 до 79 лет, проживающие на территории Екатеринбурга и не нуждающиеся в посторонней помощи в повседневной жизни. Изучены параметры антропометрии, выраженность модифицированного менопаузального индекса, госпитальная шкала тревоги и депрессии, краткая шкала оценки психического статуса, оценка уровня 25(ОН)D сыворотки (хемилюминесцентный иммунный анализ; Access 2, Beckman Coulter, США). Оценка клинической эффективности применения колекальциферола проведена у 68 пациенток в дизайне проспективного когортного исследования. Использовалась мицеллированная водорастворимая форма колекальциферола в стандартных дозах, рекомендованных Российской ассоциацией эндокринологов.

Результаты. Дефицит и недостаточность витамина D ассоциируются с повышенными параметрами массы тела ($p = 0,048$), окружности талии ($p = 0,018$) и бедер ($p = 0,016$), повышением случаев регистрации снижения работоспособности ($p = 0,046$) и субклинически выраженных симптомов тревоги ($p = 0,033$). Дотация стандартных лечебных и поддерживающих доз колекальциферола в течение 6 мес. способствовала значимой редукции нейровегетативного компонента модифицированного менопаузального индекса в 54,4% случаев ($p = 0,035$) и улучшению параметров когнитивной функции в 50,0% случаев ($p = 0,023$) у пациенток в поздней постменопаузе.

Заключение. Применение адекватных доз колекальциферола может рассматриваться как важный компонент комплексной терапии женщин в позднем постменопаузальном периоде.

Ключевые слова: дефицит витамина D, постменопауза, колекальциферол, оценка симптомов

Для цитирования: Изможерова НВ, Попов АА, Рябина АВ, Вихарева АА. D-гиповитаминоз в клинике менопаузальных расстройств: возможности коррекции. *Медицинский совет*. 2024;18(17):120–128. <https://doi.org/10.21518/ms2024-370>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

D-hypovitaminosis in menopausal disorders clinic: Correction possibilities

Nadezhda V. Izmozherova¹, <https://orcid.org/0000-0001-7826-9657>, nadezhda_izm@mail.ru

Artem A. Popov¹, <https://orcid.org/0000-0001-6216-2468>, art_popov@mail.ru

Alla V. Ryabinina², <https://orcid.org/0000-0003-1536-8126>, uro_ran1@mail.ru

Anna A. Vikhareva¹, <https://orcid.org/0000-0002-5951-2110>, anna1993vi@gmail.com

¹ Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia

² Institute of High-Temperature Electrochemistry of Ural Branch of the RAS; 20, Akademicheskaya St., Ekaterinburg, 620990, Russia

Abstract

Introduction. The postmenopausal period being a significant part of a modern woman's life. The persistence of menopausal disorders clinic can be combined with the hypovitaminosis D state, which, in turn, can further aggravate the existing symptoms. Vitamin D supplementation may be one of the pharmacological approaches to correct menopausal disorders.

Aim. To evaluate the contribution of hypovitaminosis D to the clinic of menopausal disorders; to determine the clinical efficacy of using cholecalciferol in late postmenopausal residents of Yekaterinburg.

Materials and methods. During the period from 2018 to 2021, 144 late postmenopausal patients from 56 to 79 years old living in Yekaterinburg and do not need outside help in everyday life took part. The following parameters of anthropometry,

the severity of modified menopausal index (MMI), hospital anxiety and depression scales (HADS), Mini-Mental State Examination (MMSE), an assessment of serum 25(OH)D level (chemiluminescent immunoassay; Access 2, Beckman Coulter, USA) were studied. Clinical efficacy of cholecalciferol was evaluated in 68 patients in the prospective cohort study design. Micellated water-soluble form of cholecalciferol in standard doses recommended by the Russian Association of Endocrinologists (RAE) was used.

Results. Vitamin D deficiency and insufficiency are associated with increased parameters of body weight ($p = 0.048$), waist circumference ($p = 0.018$) and hips ($p = 0.016$), increased cases of decreased performance ($p = 0.046$) and subclinical symptoms anxiety ($p = 0.033$). Supplementation of standard therapeutic and maintenance doses of cholecalciferol for 6 months contributed to a significant reduction in neurovegetative component of modified menopausal index in 54.4% of cases ($p = 0.035$) and improvement in cognitive function parameters in 50.0% of cases ($p = 0.023$) in late postmenopausal patients.

Conclusions. The use of cholecalciferol in adequate doses can be considered as an important component of complex therapy for women in late postmenopausal period.

Keywords: vitamin D deficiency, postmenopause, cholecalciferol, symptom assessment

For citation: Izmozherova NV, Popov AA, Ryabinina AV, Vikhareva AA. D-hypovitaminosis in menopausal disorders clinic: Correction possibilities. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(17):120–128. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-370>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Согласно Глобальной стратегии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по проблемам старения и здоровья, в период с 2020 по 2030 г. ожидается увеличение численности населения в возрасте 60 лет и старше на 34%: с 1 млрд чел. в 2019 г. до 1,4 млрд чел. в 2030 г. К 2050 г. численность женщин в возрасте 60 лет и старше приблизится к 1 млрд. Около 1/3 жизни современных женщин приходится на постменопаузальный период, во время которого на первый план выходят соматическое старение, потеря здоровья и общего благополучия [1, 2]. Тем не менее в позднем постменопаузальном периоде длительное персистирование ассоциированных с гипоестрогенной ранневременных вазомоторных симптомов (приливов и ночной потливости) возможно в 10–15% случаев [3–5]. Эти данные поднимают вопросы сохранения, поддержания здоровья и качества жизни женщин как во все периоды жизни в целом, так и в период климактерия в частности и приобретают все большее медицинское и социально-экономическое значение.

По данным литературы, группу высокого риска в отношении дефицита витамина D и его геномных и эпигеномных эффектов представляют женщины, находящиеся в состоянии пери- и постменопаузального снижения уровня эстрогенов [6]. Это может быть обусловлено следующими особенностями: нарушением эстрогензависимой активации 1 α -гидроксилазы, участвующей в синтезе кальцитриола [7–9]; снижением экспрессии гена рецептора витамина D (VDR), связанного с нарушением активации ERK-сигнального пути [10]. Немаловажным фактором является возраст-ассоциированное снижение способности кожи к выработке витамина D₃ [11, 12]. При этом дотация эстрогенов животным в экспериментальной модели способствовала повышению экспрессии VDR в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки и повышению чувствительности к эндогенному кальцитриолу [13].

VDR представлен в центральных и периферических органах, тканях и клетках репродуктивной системы женщин: гипоталамусе, гипофизе, яичниках, гранулезных клетках и эндометрии. Ферменты, необходимые

для метаболизма 25-гидроксивитамина D в гормонально активный кальцитриол, представлены в гипоталамусе, мозжечке и субстанции *nigra*. Накапливаются научные данные, демонстрирующие эффективность дотации витамина D в клинике менопаузальных расстройств и воздействии на качество жизни женщин, находящихся в условиях дефицита эстрогенов [14, 15]. Изучение потенциальных механизмов и эффектов D-гормона в отношении модуляции клиники менопаузальных расстройств, формирования коморбидной патологии является актуальным направлением для женщин как раннего, так и позднего периода постменопаузы [16, 17].

Особое значение в сохранении клиники менопаузальных расстройств может приобретать сочетанное влияние D-гиповитаминоза и дефицита эстрогенов в позднем периоде постменопаузы, когда назначение менопаузальной гормональной терапии (МГТ) уже нецелесообразно с целью нивелирования симптомов климактерического синдрома и коррекции последствий отдаленного дефицита эстрогенов, а дотация витамина D может обуславливать потенциально благоприятный эффект.

Цель исследования – оценить вклад дефицита и недостаточности витамина D в клинику менопаузальных расстройств; определить клиническую эффективность применения колекальциферола у пациенток поздней постменопаузы, проживающих в Екатеринбурге.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 144 пациентки от 56 до 79 лет в позднем периоде постменопаузы, обратившиеся на прием с проблемами соматической патологии на базе Центральной городской клинической больницы №6 в период с 2018 по 2021 г. Все участницы ранее наблюдались на специализированном приеме по проблемам климактерического периода на базе Городского центра планирования семьи и репродукции. Работа выполнена в дизайне одномоментного исследования с группой динамического наблюдения: на первом этапе проведено одномоментное исследование 144 пациенток, на втором – проспективное когортное исследование 68 пациенток.

Критерии включения в исследование:

- длительность периода постменопаузы – 5 лет и более;
- способность к самостоятельному обслуживанию в повседневной жизни.

Критерии исключения:

- скорость клубочковой фильтрации – менее 60 мл/мин/1,73м²;
- применение МГТ на момент включения;
- психические и когнитивные расстройства, затрудняющие контакт;
- резекция желудка или проксимальных отделов кишечника в анамнезе.

Все участницы дали письменное информированное добровольное согласие.

Проведен унифицированный сбор жалоб и анамнеза, стандартный общеклинический осмотр. Индекс массы тела (ИМТ) оценивали согласно классификации ВОЗ¹ по формуле Кетле: $ИМТ = m/h^2$, где m – масса тела (кг), h – рост (м). Окружность талии и бедер измеряли сантиметровой лентой дважды и регистрировали с точностью до 0,1 см. Абдоминальному ожирению соответствовало увеличение показателя окружности талии ≥ 80 см.

Выраженность менопаузальных расстройств определяли с использованием модифицированного менопаузального индекса (ММИ) [18], включающего определение трех групп симптомокомплексов: нейровегетативных, обменно-эндокринных и психоэмоциональных. Каждый симптом оценивали по 4-балльной системе (от 0 до 3). Суммарный ММИ определяли общим количеством баллов каждой группы. Значение нейровегетативных расстройств до 10 баллов принимали как отсутствие клинических проявлений, 11–20 баллов – как легкую, 21–30 – среднюю, 31 и более – тяжелую степень выраженности. Обменно-эндокринные и психоэмоциональные нарушения в пределах 1–7 баллов определяли как легкие, 8–14 – средние, 15 баллов и более – как тяжелые проявления климактерического синдрома.

Первичный скрининг когнитивных нарушений проводили с помощью краткой шкалы оценки психического статуса – MMSE (Mini Mental State Examination) [19]. Выраженность тревоги и депрессии оценивали с помощью шкалы HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) [20]. Полученные значения до 7 баллов принимали за отсутствие достоверно выраженных симптомов, 8–10 баллов – за субклинически выраженные симптомы, 11 и более – за клинически выраженные симптомы тревоги и депрессии.

Материалом для лабораторных исследований служила сыворотка венозной крови, забор образцов которой проводился натощак после 8-часового голодания. Лабораторная диагностика уровня 25(ОН)D (общего 25-гидроксивитамина D) проводилась в лаборатории Helix (Екатеринбург) с помощью хемилюминесцентного иммунного анализа (Access 2, Beckman Coulter, США). Прием профилактических и поддерживающих доз колекальциферола не прекращался перед исследованием. Интерпретация концентрации 25(ОН)D в крови проводилась

согласно классификации Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) [21]: адекватным уровнем витамина D считали концентрацию 25(ОН)D сыворотки ≥ 30 нг/мл; недостаточным – ≥ 20 , но < 30 нг/мл; дефициту витамина D соответствовала концентрация 25(ОН)D < 20 нг/мл, выраженному дефициту – < 10 нг/мл.

Оценка динамики клинико-лабораторных данных была проведена у 68 пациенток (группа динамического наблюдения), получавших нагрузочные и поддерживающие дозы колекальциферола согласно рекомендациям РАЭ [21] в течение 6 мес. Для коррекции уровня 25(ОН)D сыворотки крови применялась мицеллированная водорастворимая форма колекальциферола (водный раствор 10 мл (15 000 МЕ/мл)). При уровне 25(ОН)D сыворотки крови < 20 нг/мл пациенткам назначалась схема коррекции дефицита ($n = 45$): нагрузочная доза колекальциферола, соответствующая 7000 МЕ/сут, продолжительностью 8 нед. с последующим переходом на поддерживающую дозу 2000 МЕ/сут до 6 мес. При уровне 25(ОН)D сыворотки крови в диапазоне ≥ 20 , но < 30 нг/мл пациенткам назначалась схема коррекции недостаточности ($n = 23$): нагрузочная доза колекальциферола, соответствующая 7000 МЕ/сут, продолжительностью 4 нед. с последующим переходом на поддерживающую дозу 2000 МЕ/сут до 6 мес. Вышеуказанные схемы не предусматривали перемены на летние месяцы.

Исследование выполнено в соответствии с положениями Хельсинской декларации. Проведение научно-исследовательской работы одобрено локальным этическим комитетом Уральского государственного медицинского университета (протокол №8 от 19.10.2018 г.).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного пакета Statistica 13.0 (лицензия №JPZ9041805602ARCN25ACD-6). Проверка статистических гипотез о виде распределения проводилась с помощью критериев Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Учитывая, что распределение признаков не соответствовало закону нормального распределения, использовались непараметрические методы статистики: критерий Манна – Уитни (U-критерий) для сравнения несвязанных совокупностей и критерий Уилкоксона (W-test) для сравнения связанных совокупностей. Значимость различия бинарных категориальных параметров оценивалась с помощью точного критерия Фишера с двусторонней доверительной вероятностью. Количественные параметры представлены в виде медианы (Me), интерквартильного размаха ($Q_1 - Q_3$), категориальные – абсолютных значений и процентных долей. Различия данных считали статистически значимыми при значениях $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все пациентки находились в позднем постменопаузальном периоде (табл. 1). Высшее образование имели 76 женщин (52,7%), среднее специальное – 59 (40,9%), среднее общее – 5 (3,4%), основное общее – 4 (2,7%). На момент обследования 73 пациентки (50,6%) состояли в зарегистрированном браке, 43 (29,8%) – вдовы,

¹ Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. Available at: <https://iris.who.int/handle/10665/63854>.

● **Таблица 1.** Общая характеристика клинических и анамнестических данных пациенток (n = 144)

● **Table 1.** General characteristics of clinical and anamnestic data of patients (n = 144)

Параметр	Me (Q ₁ –Q ₃)
Возраст, лет	68,0 (65,0–70,0)
Возраст наступления менопаузы, лет	50,0 (46,0–52,0)
Длительность менопаузы, лет	18,0 (15,0–21,0)
Рост, см	156,0 (153,0–160,0)
Масса тела, кг	72,9 (62,9–82,2)
Индекс массы тела, кг/м ²	29,6 (25,9–33,0)
Окружность талии, см	91,0 (84,5–103,0)
Окружность бедер, см	106,0 (100,0–114,0)

14 (9,7%) – разведены, 14 (9,8%) – одинокие. В 14 случаях (9,7%) длительность менопаузы составила 6–10 лет; в 24 случаях (16,6%) – 11–15 лет; в 64 случаях (44,4%) – 16–20 лет; в 42 случаях (29,1%) – более 20 лет. Преждевременная менопауза установлена у 8 женщин (5,5%), среди которых в 4 случаях (50%) – хирургическая. Ранняя менопауза установлена у 25 женщин (17,3%), среди которых в 6 случаях (24%) – хирургическая. МГТ в анамнезе получали 70 женщин (48,6%), среди которых в 62 случаях (88,5%) – пероральный путь введения, в 8 случаях (11,4%) – парентеральный. Медиана продолжительности МГТ составила 3 года (1,0–8,0). Естественную менопаузу отметили 122 женщины (84,7%), среди них анамнез применения МГТ имели 56 (45,9%), хирургическую – 22 женщины (15,2%), среди которых анамнез применения МГТ имели 14 (63,6%).

Нейровегетативные, обменно-эндокринные и психоэмоциональные симптомы различной выраженности отметили от 35,4 до 87,5% женщин поздней постменопаузы (рис. 1). У 51 пациентки (35,4%) сохранялись приливы жара. В структуре компонентов ММИ легкая

степень выраженности менопаузальных расстройств установлена в 70,1%, средняя – в 29,8% случаев. Среди нейровегетативных и обменно-эндокринных расстройств преобладали нарушения легкой степени, среди психоэмоциональных – средней степени выраженности. Медиана нейровегетативных симптомов составила 13 (9–17) баллов, обменно-эндокринных – 6 (5–9) баллов, психоэмоциональных – 9 (6–12) баллов, суммарного ММИ – 29,5 (22–36) балла. Выраженность компонентов менопаузальных расстройств в обследованной группе представлена на рис. 2.

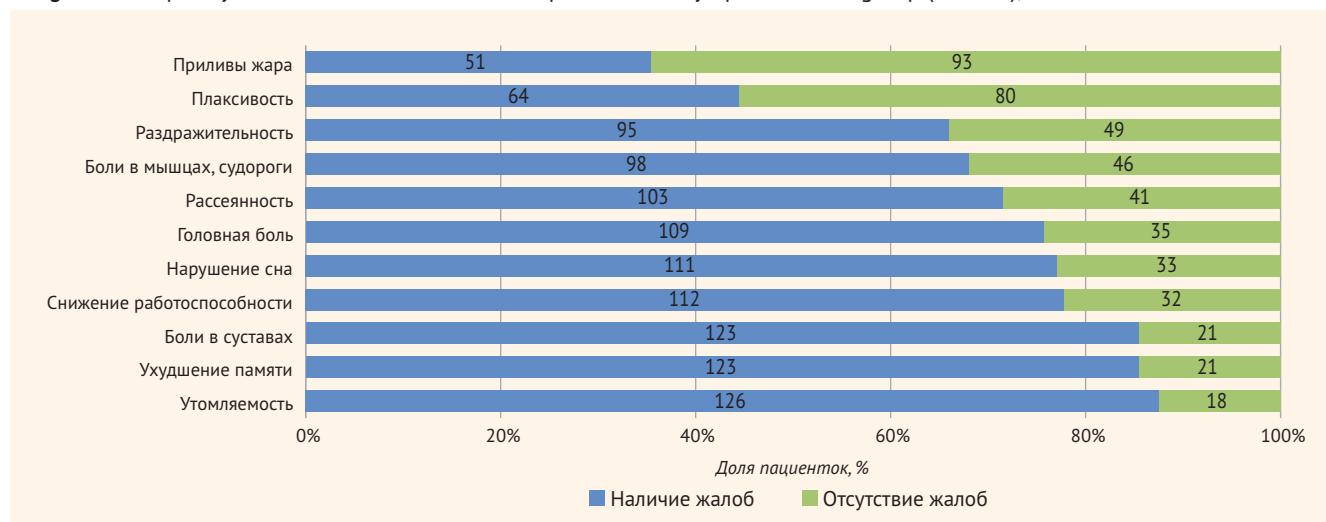
По результатам лабораторной диагностики уровня витамина D (Access 2, Beckman Coulter, США) адекватная обеспеченность витамином D установлена в 30 случаях (20,8%), недостаточность – в 67 (46,5%), дефицит – в 47 (32,6%) случаях, в том числе выраженный дефицит – у 8 (5,5%) пациенток. Медиана концентрации 25(OH)D сыворотки обследованных женщин составила 20,5 (15,3–27,8) нг/мл.

Проведен сравнительный анализ клинико-анамнестических данных в двух группах: адекватно обеспеченных витамином D женщин (25(OH)D сыворотки ≥30 нг/мл, n = 30) и с недостаточностью и дефицитом витамина D (25(OH)D сыворотки <30 нг/мл, n = 114). Группы не различались по длительности менопаузы, выраженности нейровегетативных, обменно-эндокринных и психоэмоциональных расстройств, выраженности тревоги и депрессии и когнитивным функциям (p > 0,05). Статистически значимые различия установлены в отношении возраста и параметров антропометрии (табл. 2).

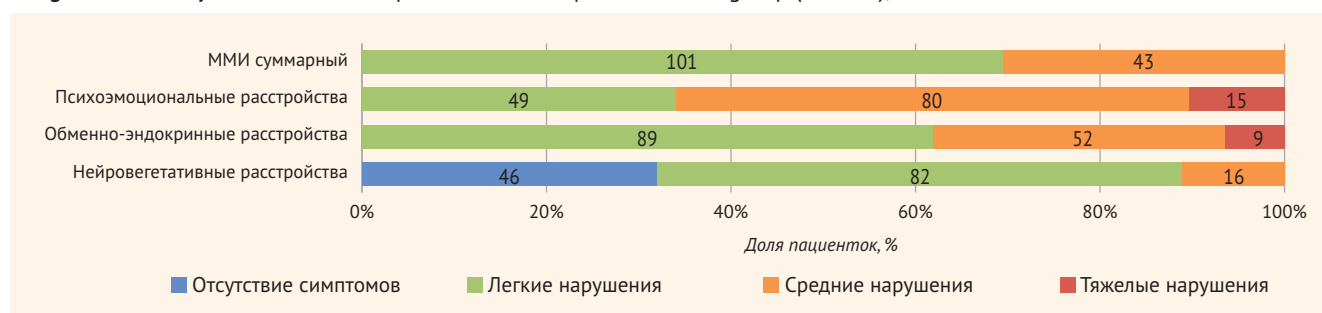
Пациентки с гиповитаминозом D чаще отмечали снижение работоспособности (двусторонний точный критерий Фишера; p = 0,046) по сравнению с адекватно обеспеченными: 93 (81,5%) и 19 (63,3%) пациенток соответственно. Анализ выраженности головной боли, нарушений сна, приливов жара, боли в мышцах/суставах, утомляемости, рассеянности, раздражительности, плаксивости и других симптомов, входящих в оценку ММИ, не установил различий в группах (p > 0,05).

● **Рисунок 1.** Частота выявления симптомов модифицированного менопаузального индекса в группе (n = 144), %

● **Figure 1.** Frequency of detection of modified menopausal index symptoms in the group (n = 144), %



- **Рисунок 2.** Выраженность компонентов модифицированного менопаузального индекса в группе (n = 144), %
- **Figure 2.** Severity of modified menopausal index components in the group (n = 144), %



- **Таблица 2.** Параметры антропометрии, выраженности компонентов модифицированного менопаузального индекса, тревоги, депрессии и когнитивных нарушений в зависимости от уровня 25(OH)D сыворотки, Me (Q_1 – Q_3)
- **Table 2.** Parameters of anthropometry, severity of modified menopausal index components, anxiety, depression and cognitive impairment depending on serum 25(OH)D level, Me (Q_1 – Q_3)

Характеристика	Адекватный уровень витамина D (n = 30)	Недостаточность/дефицит витамина D (n = 114)	P
Возраст, лет	66,0 (63,0–69,0)	68,0 (65,0–71,0)	0,005*
Длительность менопаузы, лет	17,5 (14,0–20,0)	18,0 (16,0–21,0)	0,137
Рост, см	156,5 (152,0–162,0)	156,0 (153,0–159,5)	0,670
Масса тела, кг	69,1 (60,0–78,0)	74,6 (64,6–84,3)	0,048*
Индекс массы тела, кг/м ²	27,7 (24,3–31,2)	29,9 (26,2–33,7)	0,022*
Окружность талии, см	87,2 (78,0–98,5)	92,0 (86,0–104,0)	0,018*
Окружность бедер, см	103,2 (97,0–109,0)	107,0 (101,0–115,0)	0,016*
Нейровегетативные расстройства, балл	12,0 (10,0–17,0)	13,0 (9,0–17,0)	0,650
Обменно-эндокринные расстройства, балл	6,0 (5,0–8,0)	6,0 (5,0–9,0)	0,569
Психоземональные расстройства, балл	8,0 (5,0–11,0)	10,0 (6,0–12,0)	0,250
ММИ, суммарный балл	30,0 (20,0–35,0)	29,0 (23,0–37,0)	0,378
MMSE, балл	28,0 (27,0–29,0)	27,5 (26,0–29,0)	0,137
Выраженность тревоги, балл	5,0 (3,0–7,0)	5,0 (3,0–9,0)	0,490
Выраженность депрессии, балл	6,5 (3,0–9,0)	6,0 (4,0–8,0)	0,817

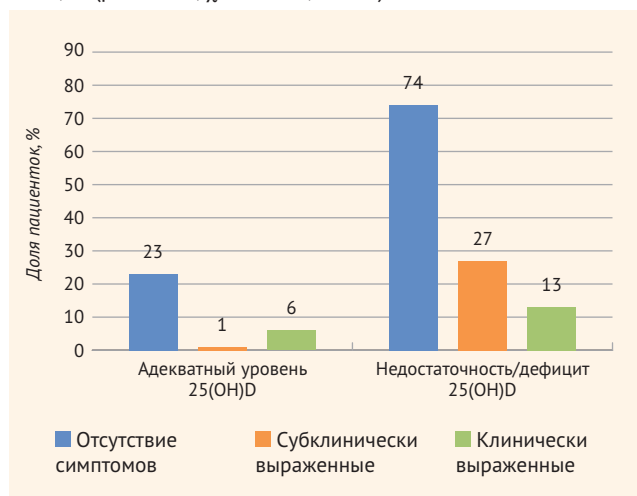
Примечание. ММИ – модифицированный менопаузальный индекс; MMSE (Mini Mental State Examination) – краткая шкала оценки психического статуса.

* p < 0,050 (критерий Манна – Уитни).

Оценка наличия и выраженности тревоги и депрессии установила статистически значимо большую частоту субклинически выраженных симптомов тревоги среди пациенток с недостаточностью/дефицитом витамина D (рис. 3). Выраженность симптомов депрессии в группах статистически не различалась (p > 0,05).

Оценка результатов проспективной части исследования группы динамического наблюдения (n = 68)

- **Рисунок 3.** Частота выявления и выраженности симптомов тревоги с помощью шкалы HADS в зависимости от уровня 25(OH)D сыворотки, % (p = 0,033, χ^2 = 6,876; df = 2)
- **Figure 3.** Frequency of detection and severity of anxiety symptoms using the HADS scale depending on serum 25 (OH)D level, % (p = 0.033, χ^2 = 6.876; df = 2)



установила статистически значимый лабораторный отклик уровня 25(OH)D сыворотки. Так, 23 женщины (33,8%) принимали схему коррекции недостаточности витамина D, 45 (66,2%) – схему коррекции дефицита витамина D [21]. Концентрация 25(OH)D сыворотки статистически значимо увеличилась (p < 0,0001, критерий Уилкоксона): 17,5 нг/мл (14,0–21,7) и 30,7 нг/мл (26,7–35,8) до и после коррекции соответственно.

Выраженность обменно-эндокринных и психоземональных компонентов ММИ, симптомов тревоги и депрессии обследованных пациенток существенно не изменилась до и после коррекции недостаточности и дефицита уровня 25(OH)D сыворотки. Статистически значимые изменения установлены в отношении редукции нейровегетативных расстройств, суммарного ММИ, а также улучшения параметров когнитивных функций (табл. 3).

В результате коррекции колекальциферолом определено снижение выраженности нейровегетативных расстройств у 37 (54,4%) пациенток (p = 0,035). Установлено статистически значимое изменение параметров когнитивных функций (p = 0,023): увеличение показателя отмечено у 34 (50%) женщин, отсутствие изменения показателя – у 19 (27,9%).

● **Таблица 3.** Динамика выраженности менопаузальных расстройств, параметров когнитивных функций, симптомов тревоги и депрессии через 6 месяцев применения колекальциферола (n = 68), Me (Q₁–Q₃)

● **Table 3.** Dynamics of menopausal disorders severity, cognitive functions parameters, anxiety and depression symptoms after 6 months of cholecalciferol use (n = 68), Me (Q₁–Q₃)

Характеристика	До коррекции недостаточности/дефицита 25(ОН)D	После коррекции недостаточности/дефицита 25(ОН)D	P
Нейровегетативные расстройства, балл	12,0 (9,0–16,0)	11,0 (8,0–15,5)	0,035*
Обменно-эндокринные расстройства, балл	6,0 (5,0–9,0)	6,0 (5,0–8,0)	0,100
Психозомоциональные расстройства, балл	8,0 (6,0–11,0)	8,0 (6,0–11,0)	0,817
ММИ, суммарный балл	26,0 (21,0–35,5)	26,0 (19,0–34,0)	0,034*
MMSE, балл	28,0 (26,5–29,0)	28,0 (27,0–29,0)	0,023*
Выраженность тревоги, балл	5,0 (4,0–8,0)	5,0 (3,0–7,5)	0,381
Выраженность депрессии, балл	6,0 (3,0–7,0)	6,0 (4,5–7,5)	0,052

Примечание. ММИ – модифицированный менопаузальный индекс; MMSE (Mini Mental State Examination) – краткая шкала оценки психического статуса.
* p < 0,050 (критерий Уилкоксона).

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на существующую неоднородность и изменчивость результатов исследований, посвященных оценке статуса витамина D в разных регионах мира [22, 23], высокая распространенность D-гиповитаминоза продемонстрирована практически во всех странах, включая Россию [24, 25]. Наше исследование подтверждает высокую частоту лабораторной регистрации дефицита и недостаточности витамина D, составляющих 79,1% (недостаточность 25(ОН)D – 32,6%, дефицит – 46,5% случаев) в популяции пациенток позднего периода постменопаузы, проживающих в Екатеринбурге.

В настоящей работе дефицит и недостаточность витамина D ассоциируются со значимо более старшим возрастом пациенток (p = 0,005). Эти данные подтверждают результаты предыдущих исследований, демонстрирующих возраст-ассоциированное снижение способности кожи к выработке витамина D₃ [11, 12]. По мнению исследователей, такое наблюдение связано с обратно пропорциональным возрасту снижением содержания 7-дегидрохолестерола в базальном слое и эпидермисе [11, 12].

Установленные ассоциации гиповитаминоза D с массой тела, окружностью талии и бедер согласуются с недавним систематическим обзором Z. Hajhashemy et al., подтверждающим связь гиповитаминоза D и абдоминального ожирения [26], и находят свое объяснение прежде всего в снижении биодоступности витамина D вследствие его депонирования и конверсии в метаболически неактивные формы в жировой ткани. Так, воздействие ультрафиолетового излучения в субэритемной дозе 27 мДж/м² у лиц с ожирением обеспечило прирост уровня 25(ОН)D спустя

сутки на 57% ниже, чем у лиц с нормальной массой тела (6,7 ± 1,4 нг/мл против 15,3 ± 2,1 нг/мл, p = 0,0029) [27].

Согласно полученным в настоящем исследовании данным, сохраняющиеся легкие нейровегетативные расстройства определены в 56,9%, средние – в 11,1% случаев. Вазомоторные симптомы (ВМС) в виде приливов жара отметили около 1/3 женщин (35,4%). Аналогичные данные получены в австралийском исследовании B.M. Zeleke et al. среди 1426 женщин в возрасте 65–79 лет, не применяющих МГТ, 32,8% женщин отметили хотя бы один ВМС (приливы / ночная потливость) за последний месяц [28]. Независимыми факторами продолжительности приливов в исследовании, проведенном E.W. Freeman et al., признаны возраст манифестации приливов, расовая принадлежность, ожирение и период климактерия [5].

Точные патофизиологические механизмы возникновения приливов в климактерическом периоде до конца не установлены. Первостепенное значение имеет снижение уровня эстрогенов в сыворотке крови, а затем – и в центре терморегуляции гипоталамуса, способствующее изменению активности нейротрансмиттеров, особенно в серотонинергических, дофаминергических и норадренергических путях. Из-за недостаточного синтеза серотонина (5-гидрокситриптамина – 5-НТ) и эндорфина, обладающих антагонистической активностью по отношению к норадреналину, наблюдается значительное увеличение его уровня. Возникающий дисбаланс между дофаминергической и норадренергической системами с преобладанием последней способствует изменению функциональных свойств лимбической системы и терморегуляторного центра, находящегося в медиальной части преоптической области гипоталамуса, и сужению границ терморегуляторной зоны. Повышение температуры тела лишь на 0,01 °C воспринимается нейронами центра терморегуляции как неадекватное и формирует усиленную генерацию импульсов, способствующих расширению подкожных кровеносных сосудов, потоотделению и появлению феномена прилива жара [29–32].

Психозомоциональные симптомы (раздражительность, плаксивость) оценены как тяжелые проявления климактерического синдрома в 55,5% случаев и как средние – в 10,4% случаев. Как и возникновение приливов жара, этиология данных симптомов связана с дисфункцией гипоталамических структур и изменениями в лимбической системе, приводящими к появлению эмоциональных, поведенческих и когнитивных расстройств [17].

В настоящем исследовании продемонстрирована клиническая целесообразность применения стандартных лечебных и поддерживающих доз колекальциферола в течение 6 мес. в отношении редукции сохраняющихся нейровегетативных симптомов и увеличения параметров когнитивных функций у женщин позднего периода постменопаузы. Полученные данные согласуются с результатами предыдущих исследований. Так, в исследовании Т.Ю. Пестриковой и Т.В. Ачинской продемонстрировано достоверно более эффективное снижение нейровегетативных и психозомоциональных проявлений климактерического синдрома в раннем периоде постменопаузы на

фоне дефицита витамина D при сочетанном применении колекальциферола с МГТ по сравнению с использованием только МГТ [15]. В проспективном рандомизированном исследовании, проведенном у 174 пациенток в возрасте до 60 лет, имеющих ВМС, показано, что применение исключительно 50 мг кальция карбоната и 200 МЕ витамина D контрольной группой пациенток в течение 12 нед. способствовало улучшению показателей качества жизни, как и в группах женщин, получавших 1 мг эстрадиола или 0,5 мг норэтиндрона ацетата или 2,5 мг тиболона [14].

К изучению потенциальных механизмов D-гомона, которые могут способствовать снижению интенсивности проявлений климактерического синдрома (приливы жара, нестабильности настроения и симптомов депрессии, нарушений сна), отмечается растущий интерес исследователей по всему миру. В исследовании T. Arslan et al., изучавших уровень витамина D у 210 женщин в постменопаузе, снижение уровня 25(OH)D сыворотки на 1 нг/мл сопровождалось увеличением риска приливов на 5,9% [33]. В экспериментальных моделях на животных кальцитриол предотвращал снижение уровней серотонина и дофамина, вызванное нейротоксическими дозами метамфетамина [34]. Одним из возможных нейропротекторных механизмов витамина D признана нормализация нейротрофических факторов – GDNF (Glial cell line-Derived Neurotrophic Factor – глиальный нейротрофический фактор), оказывающего выраженное защитное действие на нигростриарную и мезолимбическую дофаминовую систему мозга, и BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor – нейротрофический фактор мозга), тесно связанного с серотонинергической (5-HT) системой мозга [35–37]. В другом экспериментальном исследовании на животных введение 1,0 и 3,0 мкг/кг/сут кальцитриола в течение 8 дней приводило к увеличению экспрессии GDNF в полосатом теле и субстанции *nigra*, способствуя улучшению секреции дофамина, что демонстрирует потенциальный вклад D-гормона в состояния, сопровождающиеся дофаминергической дисфункцией [37].

Описано влияние уровня витамина D на интенсивность обратного захвата серотонина. На культуре серотонинергических нейронов крысы установлено снижение интенсивности обратного захвата серотонина, а также снижение экспрессии гена фермента моноаминоксидазы-A, разрушающего структуру серотонина при оптимальном уровне витамина D [38]. Кроме того, D-гормон активирует транскрипцию гена синтеза серотонина через

активацию триптофангидроксилазы-2, катализирующей синтез серотонина [39].

Влияние D-гормона на когнитивную функцию может быть связано с рядом уже изученных механизмов. Кальцитриол подавляет усиливающий нейротоксичность высокий уровень Ca^{2+} в мозге путем образования Ca-связывающих белков – парвальбумина D9k и кальбиндина D28k, а также ингибирует экспрессию Ca-каналов L-типа в гиппокампе. Дополнительное нейропротекторное действие кальцитриола связано с повышением уровня глутатиона – важнейшего антиоксиданта, благодаря чему снижается содержание пероксида водорода в нейронах [40].

Преимуществами исследования явились однородность выборки и проспективный дизайн исследования для оценки эффективности дотации колекальциферола [41]. Ограничением исследования является оценка концентрации 25(OH)D наиболее доступным методом – хемилимнесцентным иммунным анализом, обладающим меньшей специфичностью по сравнению с высокоэффективной жидкостной хроматографией, а также невозможность проведения анализа метаболитов витамина D. Полученные данные следует с осторожностью экстраполировать на общую популяцию ввиду позднего периода постменопаузы обследованных и предшествующей коррекции менопаузальных расстройств на специализированном приеме в перименопаузальном периоде.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Снижение способности кожи к выработке витамина D₃, синтеза D-гормона и экспрессии VDR на фоне растущего дефицита эстрогенов относит женщин позднего периода постменопаузы в группу высокого риска D-гиповитаминоза и снижения его многих эффектов. Сохранение ранних симптомов гипозэстрогении в этот период наряду с невозможностью применения МГТ открывает необходимость поиска новых подходов к коррекции данных состояний и оптимизации уже существующих алгоритмов и решений. С учетом множественных плеiotропных эффектов колекальциферол может являться потенциальным самостоятельным инструментом контроля нейровегетативных расстройств и когнитивных функций пациенток, страдающих от персистенции менопаузальных симптомов. 

Поступила / Received 12.05.2024

Поступила после рецензирования / Revised 04.08.2024

Принята в печать / Accepted 04.08.2024

Список литературы / References

1. Сухих ГТ, Сметник ВП, Андреева ЕН, Балан ВЕ, Гависова АА, Григорян ОР и др. Менопаузальная гормональная терапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте: клинические рекомендации (протокол лечения). М.; 2015. 54 с. Режим доступа: <https://minzdrav.kamgov.ru/files/56c63e6b99bc36.42208424.pdf>.
2. Lee SR, Cho MK, Cho YJ, Chun S, Hong SH, Hwang KR et al. The 2020 Menopausal Hormone Therapy Guidelines. *J Menopausal Med.* 2020;26(2):69–98. <https://doi.org/10.6118/jmm.20000>.
3. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause.* 2012;19(4):387–395. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e31824d8f40>.
4. Адамян ЛВ, Андреева ЕН, Аполихина ИА, Артымук ЕВ, Ашрафян ЛА, Балан ЕВ и др. Менопауза и климактерическое состояние у женщины: клинические рекомендации. М.; 2021. 80 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/117_2.
5. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Liu Z, Gracia CR. Duration of menopausal hot flashes and associated risk factors. *Obstet Gynecol.* 2011;117(5):1095–1104. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e318214f0de>.
6. Lerchbaum E. Vitamin D and menopause – a narrative review. *Maturitas.* 2014;79(1):3–7. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.06.003>.
7. Caniggia A, Lorè F, di Cairano G, Nuti R. Main endocrine modulators of vitamin D hydroxylases in human pathophysiology. *J Steroid Biochem.* 1987;27(4-6):815–824. [https://doi.org/10.1016/0022-4731\(87\)90154-3](https://doi.org/10.1016/0022-4731(87)90154-3).

8. Buchanan JR, Santen R, Cauffman S, Cavaliere A, Greer RB, Demers LM. The effect of endogenous estrogen fluctuation on metabolism of 25-hydroxyvitamin D. *Calcif Tissue Int.* 1986;39(3):139–144. <https://doi.org/10.1007/BF02555109>.
9. Cheema C, Grant BF, Marcus R. Effects of estrogen on circulating “free” and total 1,25-dihydroxyvitamin D and on the parathyroid-vitamin D axis in postmenopausal women. *J Clin Invest.* 1989;83(2):537–542. <https://doi.org/10.1172/JCI113915>.
10. Gilad LA, Bresler T, Gnainsky J, Smirnoff P, Schwartz B. Regulation of vitamin D receptor expression via estrogen-induced activation of the ERK 1/2 signaling pathway in colon and breast cancer cells. *J Endocrinol.* 2005;185(3):577–592. <https://doi.org/10.1677/joe.1.05770>.
11. MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *J Clin Invest.* 1985;76(4):1536–1538. <https://doi.org/10.1172/JCI112134>.
12. Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J. Age, vitamin D, and solar ultraviolet. *Lancet.* 1989;2(8671):1104–1105. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(89\)91124-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(89)91124-0).
13. Liel Y, Shany S, Smirnoff P, Schwartz B. Estrogen increases 1,25-dihydroxyvitamin D receptors expression and bioresponse in the rat duodenal mucosa. *Endocrinology.* 1999;140(1):280–285. <https://doi.org/10.1210/endo.140.1.6408>.
14. Polisseni AF, Andrade AT, Ribeiro LC, Castro IQ, Brandão M, Polisseni F, de Oliveira Guerra M. 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>.
15. Пестрикова ТЮ, Ачинская ТВ. Возможности и перспективы применения колекальциферола в терапии климактерического синдрома у пациенток на фоне дефицита витамина D. *Consilium Medicum.* 2020;22(6):38–44. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/95287/>. Pestrivkova TYu, Yachinskaya TV. Original Article Opportunities and perspectives of the use of colecalciferol in therapy of climacteric syndrome in patients on the background of vitamin D deficiency. *Consilium Medicum.* 2020;22(6):38–44. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/95287/>.
16. Морозова ЮЕ, Тарасова МА. Физиологическая роль витамина D и значение его дефицита в патогенезе климактерического синдрома. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2018;67(3):74–82. <https://doi.org/10.17816/JOWD67374-82>. Morozova YE, Tarasova MA. The physiological role of vitamin D and the significance of its deficiency in the pathogenesis of climacteric syndrome. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2018;67(3):74–82. <https://doi.org/10.17816/JOWD67374-82>.
17. Озолина ЛА, Савченко ТН, Сафониная 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>. Ozolina LA, Savchenko TN, Safonina MS, Overko AV. The value of vitamin D for the health of perimenopausal women. *Meditinskiy Sovet.* 2020;(13):84–90. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-13-84-90>.
18. Сметник ВП, Ткаченко НМ, Глезер ГА, Москаленко НР. *Климактерический синдром.* М.: Медицина; 1988. 288 с.
19. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12(3):189–198. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6).
20. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res.* 2002;52(2):69–77. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(01\)00296-3](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(01)00296-3).
21. Пигарова ЕА, Рожинская ЛЯ, Белая ЖЕ, Дзеранова ЛК, Каронова ТЛ, Ильин АВ и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы эндокринологии.* 2016;62(4):60–84. <https://doi.org/10.14341/probl201662460-84>. Pigarova EA, Rozhinskaya LYa, Belaya ZHE, Dzeranova LK, Karonova TL, Ilyin AV et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problems of Endocrinology.* 2016;62(4):60–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl201662460-84>.
22. Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, Roos F, Wahl DA et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr.* 2014;111(1):23–45. <https://doi.org/10.1017/S0007114513001840>.
23. Hagenau T, Vest R, Gissel TN, Poulsen CS, Erlandsen M, Moslekilde L, Vestergaard P. Global vitamin D levels in relation to age, gender, skin pigmentation and latitude: an ecologic meta-regression analysis. *Osteoporos Int.* 2009;20(1):133–140. <https://doi.org/10.1007/s00198-008-0626-y>.
24. Суплотова ЛА, Авдеева ВА, Пигарова ЕА, Рожинская ЛЯ, Каронова ТЛ, Трошина ЕА. Первое российское многоцентровое неинтервенционное регистровое исследование по изучению частоты дефицита и недостаточности витамина D в Российской Федерации у взрослых. *Терапевтический архив.* 2021;93(10):1209–1216. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.10.201071>. Suplotova LA, Avdeeva VA, Pigarova EA, Rozhinskaya LYa, Karonova TL, Troshina EA. The first Russian multicenter non-interventional registry study to study the incidence of vitamin D deficiency and insufficiency in Russian Federation. *Terapevticheskiy Arkhiv.* 2021;93(10):1209–1216. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.10.201071>.
25. Мокроносова МА, Денисов ДГ, Желтикова ТМ. Климатогеографические и сезонные особенности статуса витамина D (25(OH)D) у пациентов в России. *Медицинский совет.* 2019;(12):171–176. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-171-176>. Mokronosova MA, Denisov DG, Zheltikova TM. Climategeographic and seasonal specific features of vitamin D (25(OH)D) status in patients in Russia. *Meditinskiy Sovet.* 2019;(12):171–176. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-171-176>.
26. Hajhashemy Z, Foshati S, Saneei P. Relationship between abdominal obesity (based on waist circumference) and serum vitamin D levels: a systematic review and meta-analysis of epidemiologic studies. *Nutr Rev.* 2022;80(5):1105–1117. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuab070>.
27. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(3):690–693. <https://doi.org/10.1093/ajcn/72.3.690>.
28. Zeleke BM, Bell RJ, Billah B, Davis SR. Vasomotor and sexual symptoms in older Australian women: a cross-sectional study. *Fertil Steril.* 2016;105(1):149–155.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.09.017>.
29. Casper RF, Yen SS. Neuroendocrinology of menopausal flushes: an hypothesis of flush mechanism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1985;22(3):293–312. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1985.tb03243.x>.
30. Freedman RR, Krell W. Reduced thermoregulatory null zone in postmenopausal women with hot flashes. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181(1):66–70. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(99\)70437-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(99)70437-0).
31. Rapkin AJ. Vasomotor symptoms in menopause: physiologic condition and central nervous system approaches to treatment. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(2):97–106. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2006.05.056>.
32. Archer DF, Sturdee DW, Baber R, de Villiers TJ, Pines A, Freedman RR et al. Menopausal hot flashes and night sweats: where are we now? *Climacteric.* 2011;14(5):515–528. <https://doi.org/10.3109/13697137.2011.608596>.
33. Arslanica T, Korkmaz H, Arslanica SB, Pehlivanoglu B, Celikel Ö. The Relationship between Vitamin D and Vasomotor Symptoms During the Postmenopausal Period. *Clin Lab.* 2020;66(7). <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2019.191116>.
34. Cass WA, Smith MP, Peters LE. Calcitriol protects against the dopamine- and serotonin-depleting effects of neurotoxic doses of methamphetamine. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1074:261–271. <https://doi.org/10.1196/annals.1369.023>.
35. Popova NK, Ilchibaeva TV, Naumenko VS. Neurotrophic Factors (BDNF and GDNF) and the Serotonergic System of the Brain. *Biochemistry (Mosc).* 2017;82(3):308–317. <https://doi.org/10.1134/S0006297917030099>.
36. Pozzi F, Aloe L, Frajese GV, Frajese G. Vitamin D (Calcifediol) Supplementation Modulates NGF and BDNF and Improves Memory Function in Postmenopausal Women: a Pilot Study. *Research in Endocrinology.* 2013;552758. <https://doi.org/10.5171/2013.552758>.
37. Cass WA, Peters LE, Fletcher AM, Yurek DM. Evoked dopamine overflow is augmented in the striatum of calcitriol treated rats. *Neurochem Int.* 2012;60(2):186–191. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2011.11.010>.
38. Sabir MS, Haussler MR, Mallick S, Kaneko I, Lucas DA, Haussler CA 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. <https://doi.org/10.1186/s12263-018-0605-7>.
39. Patrick RP, Ames BN. Vitamin D hormone regulates serotonin synthesis. Part 1: relevance for autism. *FASEB J.* 2014;28(6):2398–2413. <https://doi.org/10.1096/fj.13-246546>.
40. Калувев АВ, Еремин КО, Туохимаа П. Механизмы нейропротекторного действия витамина D3. Мини-обзор. *Биохимия.* 2004;69(7):907–911. Режим доступа: <https://biochemistrymoscow.com/ru/archive/2004/69-07-0907/>. Kalueff AV, Eremin KO, Tuohimaa P. Mechanisms of neuroprotective action of vitamin D(3). *Biochemistry (Mosc).* 2004;69(7):738–741. <https://doi.org/10.1023/b:biry.0000040196.65686.2f>.
41. Изможерова НВ, Попов АА, Рябинина АВ, Вихарева АА, Сафьяник ЕА, Слевак АВ. Клинико-функциональные особенности и коморбидность пациенток постменопаузального периода на фоне приема низких доз холекальциферола. *Уральский медицинский журнал.* 2022;21(1):48–56. <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-1-48-56>. Izmozherova NV, Popov AA, Ryabinina AV, Vikhareva AA, Safyanik EA, Spevak AV. Clinical and functional characteristics and comorbidity in postmenopausal patients taking low doses of cholecalciferol. *Ural Medical Journal.* 2022;21(1):48–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-1-48-56>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – А.В. Рябина
Написание текста – А.А. Вихарева
Сбор и обработка материала – Н.В. Изможерова, А.А. Попов, А.А. Вихарева
Обзор литературы – А.А. Вихарева, Н.В. Изможерова, А.А. Попов
Анализ материала – А.А. Вихарева, Н.В. Изможерова, А.А. Попов
Статистическая обработка – А.А. Вихарева, А.В. Рябина
Редактирование – Н.В. Изможерова, А.А. Попов
Утверждение окончательного варианта статьи – Н.В. Изможерова, А.А. Попов

Contribution of authors:

Study concept and design – Alla V. Ryabinina
Text development – Anna A. Vikhareva
Collection and processing of material – Nadezhda V. Izmozherova, Artem A. Popov, Anna A. Vikhareva
Literature review – Anna A. Vikhareva, Nadezhda V. Izmozherova, Artem A. Popov
Material analysis – Anna A. Vikhareva, Nadezhda V. Izmozherova, Artem A. Popov
Statistical processing – Anna A. Vikhareva, Alla V. Ryabinina
Editing – Nadezhda V. Izmozherova, Artem A. Popov
Approval of the final version of the article – Nadezhda V. Izmozherova, Artem A. Popov

Информация об авторах:

Изможерова Надежда Владимировна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; nadezhda_izm@mail.ru
Попов Артем Анатольевич, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой госпитальной терапии и скорой медицинской помощи, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; art_popov@mail.ru
Рябина Алла Валентиновна, главный врач поликлиники, Институт высокотемпературной электрохимии Уральского отделения Российской академии наук; 620990, Россия, Екатеринбург, ул. Академическая, д. 20; uro_ran1@mail.ru
Вихарева Анна Андреевна, ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; anna1993vi@gmail.com

Information about the authors:

Nadezhda V. Izmozherova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; nadezhda_izm@mail.ru
Artem A. Popov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Hospital Therapy and Emergency Medical Care, Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; art_popov@mail.ru
Alla V. Ryabinina, Chief Physician of the Polyclinic, Institute of High-Temperature Electrochemistry of Ural Branch of the RAS; 20, Akademicheskaya St., Ekaterinburg, 620990, Russia; uro_ran1@mail.ru
Anna A. Vikhareva, Assistant of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; anna1993vi@gmail.com