

ФАРМАКОЛОГИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

DOI: 10.30906/0869-2092-2018-81-12-7-14

ЭФФЕКТ ХОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛА НА ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫЙ И ГОРМОНАЛЬНЫЙ СТАТУС ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ ИСТОЩЕНИЕМ ФУНКЦИИ ЯИЧНИКОВ

Ю. О. Федотова^{1, 2}

Цель настоящего исследования состояла в оценке эффектов хронического введения витамина D₃ (холекальциферола) на аффективный статус и гормональный фон молодых женщин репродуктивного возраста с “синдромом преждевременного истощения функции яичников”. В течение 6 мес у 47 женщин в возрасте от 33 до 40 лет с диагнозом преждевременная менопауза проводили экспериментальную фармакотерапию с использованием препаратов витамина D₃ (Вигантол или Аквадетрим) в дозах 20000 и 40000 МЕ ежедневно в сочетании со стандартной менопаузальной гормонотерапией (МГТ), в зависимости от общего анамнеза и сопутствующих гинекологических заболеваний. Согласно протоколам клинических исследований, осуществляли постоянный мониторинг психоэмоционального статуса, концентраций половых гормонов и 25-ОН-витамина D₃ в сыворотке крови у обследуемых пациенток. Установлено, что через 6 мес от начала лечения у женщин репродуктивного возраста с “синдромом преждевременного истощения функции яичников” на фоне приема холекальциферола в дозах 20000 или 40000 МЕ в сочетании с МГТ отмечалось полное исчезновение тревожно-депрессивной симптоматики. Параллельно, с улучшением психоэмоционального состояния у этих пациенток на фоне комбинированной терапии МГТ с холекальциферолом в разных дозах, отмечалось выраженное улучшение их гормонального фона (снижение уровней фоллитропина и лютропина при одновременном росте концентраций прогестерона и эстрадиола) и повышении уровня витамина D₃ в сыворотке крови в более короткие сроки по сравнению с пациентками, получавшими только МГТ. Таким образом, результаты проведенного пилотного клинического исследования позволяют сделать заключение о том, что для фармакокоррекции тревожно-депрессивных состояний у женщин репродуктивного возраста с “синдромом преждевременного истощения функции яичников”, особенно при выявленном низком уровне 25-ОН-витамина D₃ в крови, рациональным является назначение МГТ в сочетании с холекальциферолом в дозах 20000 или 40000 МЕ в зависимости от исходного уровня витамина D₃ в организме.

Ключевые слова: холекальциферол; витамин D₃; аффективные расстройства; эстрогены; синдром преждевременного истощения функции яичников; перименопауза; молодые женщины.

ВВЕДЕНИЕ

Перименопаузальные расстройства являются одной из актуальных проблем медико-биологической жизни женщин, привлекающей к себе внимание врачей различных специальностей [1, 6]. Прежде всего это касается диагностики, профилактики и коррекции психоэмоциональных и нейровегетативных расстройств, связанных с климактерическим синдромом. Патологические проявления климактерического синдрома влия-

ют на профессиональную деятельность женщин, их социальную активность, межличностные отношения, способствуя формированию у женщин дополнительного психоэмоционального напряжения, что существенно отражается на качестве их жизни [2, 6].

Несмотря на изученность патогенеза и клинических проявлений перименопаузальных расстройств, до настоящего времени остается много неясных вопросов [1, 6]. Отсутствие четкой картины влияния различных факторов на возникновение перименопаузальных расстройств затрудняет выбор адекватных путей их профилактики и коррекции у женщин перименопаузального возраста, причем особенно у молодых женщин с “синдромом преждевременного истощения функции

¹ Институт физиологии имени И. П. Павлова РАН, Россия, Санкт-Петербург.

² Университет ИТМО, Россия, Санкт-Петербург.

яичников” [1]. В связи с увеличением в перименопаузальном периоде частоты раннего начала проявлений перименопаузальных расстройств, наличия значительного количества противопоказаний к применению заместительной гормональной терапии и осложнений, возникающих на фоне ее использования, возникает необходимость дальнейшего поиска новых эффективных и максимально безопасных методов профилактики и коррекции перименопаузальных расстройств у женщин.

В последнее десятилетие пристальное внимание врачей различных специальностей сосредоточено на исследованиях, посвященных участию витамина D в патогенезе психо-эмоциональных расстройств у женщин в перименопаузальный и менопаузальный периоды [10, 11, 14]. При этом ряд экспериментальных и клинических исследований убедительно свидетельствует о том, что дефицит витамина D₃ может выступать одним из существенных факторов в возникновении различных патологических нарушений со стороны центральной нервной и репродуктивной систем [3, 5, 7]. Установлено, что витамин D₃ обладает нейропротективным эффектом, а также способен повышать овариальный запас и улучшать функциональное состояние яичников у женщин разного возраста [4, 8]. Клинические исследования свидетельствуют о весьма низком уровне 25-ОН-витамина D₃ в сыворотке крови у женщин в перименопаузальный период [8].

Цель настоящего исследования заключалась в сравнительной оценке эффективности сочетанного применения витамина D₃ (холекальциферола) со стандартными препаратами менопаузальной гормональной терапии (МГТ) для фармакокоррекции тревожно-депрессивных проявлений и гормонального фона у молодых женщин репродуктивного возраста с “синдромом преждевременного истощения функции яичников” по сравнению с использованием только препаратов МГТ.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 47 женщин репродуктивного возраста в стадии перименопаузы с диагностированным климактерическим синдромом разной степени выраженности (“синдром преждевременного истощения функции яичников”) в возрасте от 33 до 40 лет, в среднем ($37,5 \pm 3,5$) года, на клинической базе ГБУ Родильный дом № 10 в поликлиническом отделении “Репродуктивное здоровье женщины” Санкт-Петербурга. Длительность климактерических нарушений у женщин варьировала от начала нерегулярного цикла в течение 4 мес до отсутствия менструального цикла в течение 8 – 9 мес. Исследование проводили согласно документам, которые были регламентированы локальным этическим комитетом. При осуществлении данной работы соблюдены общие требования “Правил надлежащей клинической практики в Российской Федерации” (Good Clinical Practice, GCP), утвержденные Приказом Министерства здравоохранения РФ № 200н

от 01.04.2016 г. На каждую обследованную была разработана и заполнена “Базисная карта здоровья женщины”, которая заполнялась на основании клинико-диагностического и лабораторно-инструментального методов исследования, архивных стационарных историй болезни или амбулаторных карт болезни. При проведении данного исследования соблюдали принципы информированного согласия и партнерства. Критериями включения в исследование были: 1. Согласие женщины на участие в исследовании и соблюдение всех предписаний. 2. Возраст женщин от 33 до 40 лет. 3. Наличие климактерического синдрома и “раннего климакса”, подтвержденного обследованием гинеколога (осмотр, исследование гормонального профиля женщин (ФСГ, ЛГ, ДГЭА, эстрадиол, прогестерон), оценка степени тяжести климактерического синдрома с помощью модифицированного менопаузального индекса. Диагностическая квалификация климактерических расстройств проводилась согласно МКБ-10 (1999) и соответствовала коду № 95.1 “Менопауза и климактерическое состояние у женщин”. Критериями исключения являлись следующие показатели: отсутствие согласия женщины на участие в исследовании или несоблюдение всех предписаний; наличие психического расстройства, соответствующего рубрикам МКБ-10; наличие тяжелой соматической патологии, включая наличие онкологического заболевания в анамнезе; противопоказания к приему назначаемых в ходе исследования препаратов.

Поскольку наши экспериментальные исследования, выполненные на овариоэктомизированных крысах, выявили неоднозначное влияние холекальциферола, использованного в высокой дозе, на тревожно-депрессивное поведение [10], было принято решение изучить эффективность витамина D₃ у женщин с “ранним климаксом”, чтобы избежать нежелательных и побочных эффектов. В связи с вышеуказанным в наших клинических исследованиях мы использовали только витамин D₃ в дозах 20000 и 40000 МЕ для пациенток с “синдромом преждевременного истощения функции яичников”.

Все пациентки были разделены на следующие группы: 1-я группа — пациентки с “синдромом преждевременного истощения функции яичников” без какой-либо фармакотерапии (контроль); 2-я группа — пациентки с “синдромом преждевременного истощения функции яичников”, получавшие стандартную менопаузальную гормонотерапию (МГТ); 3-я группа — пациентки с “синдромом преждевременного истощения функции яичников”, получавшие только витамин D₃ в дозе 20000 МЕ, ежедневно; 4-я группа — пациентки с “синдромом преждевременного истощения функции яичников”, получавшие только витамин D₃ в дозе 40000 МЕ, ежедневно; 5-я группа — пациентки с “синдромом преждевременного истощения функции яичников”, получавшие витамин D₃ в дозе 20000 МЕ в сочетании с МГТ, ежедневно, и 6-я группа — пациент-

ки с “синдромом преждевременного истощения функции яичников”, получавшие витамин D₃ в дозе 40000 МЕ в сочетании с МГТ, ежедневно. Общее число пациенток в каждой группе составляло 7 – 8 человек.

В качестве препаратов витамина D₃ применяли вигантол (масляный раствор, Мерск, Германия) или аквадетрим (водно-спиртовой раствор, Medana Pharma, Польша), в зависимости от переносимости или непереносимости того или иного препарата. В качестве МГТ в зависимости от общего анамнеза и сопутствующих гинекологических заболеваний пациенток согласно стандартной схеме приема были назначены следующие препараты: клайра (Bayer Pharma, Германия), зоэли (Organon, Нидерланды), фемостон 2/10 (Solvay, Нидерланды), овестин (Aspen Pharma, Австрия) и дивигель (Orion, Финляндия).

Лекарственные средства женщины репродуктивного возраста в стадии перименопаузы получали в течение 6 мес. При этом через 1, 3 мес и к концу 6 мес применяемой лекарственной терапии осуществляли мониторинг эмоционального статуса испытуемых пациенток. В эти же временные интервалы проводили анализ концентраций фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), прогестерона, эстрадиола и дегидроэпиандростерона (ДГЭА) в

сыворотке крови с параллельным определением уровня 25-ОН-витамина D₃ в сыворотке крови для выявления наличия взаимосвязи между характером психоэмоционального статуса молодых пациенток репродуктивного возраста с “синдромом преждевременного истощения функции яичников” и динамикой изменений уровней половых гормонов, а также витамина D₃ в сыворотке крови.

Для оценки аффективного статуса молодых пациенток репродуктивного возраста с “синдромом преждевременного истощения функции яичников” использовали стандартный тест тревожности и депрессии (HADS). Методом иммуноферментного анализа с использованием тест-наборов *in vitro* (Хема-Медика, Россия) определяли концентрации ФСГ, ЛГ, прогестерона, эстрадиола и ДГЭА в сыворотке крови у испытуемых пациенток. Содержание 25-ОН-витамина D₃ в сыворотке крови оценивали с использованием тест-набора *in vitro* (DRG, Германия).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета программ Statistica for Windows 11.0. Для всех показателей была выполнена описательная статистика, при проверке данных на нормальность распределения использовали *W*-критерий Шапиро — Уилка. При сравнении сред-

Таблица 1. Влияние витамина D₃ (однократно перорально ежедневно) изолированно или в комбинации с препаратами МГТ на тревожно-депрессивный профиль молодых женщин с “синдромом преждевременного истощения функции яичников” (по шкале HADS)

Группа	Тревожность, баллы	Депрессия, баллы
Исходно		
Контроль	12,1 ± 0,6	11,5 ± 0,3
Через 1 мес		
Контроль	13,0 ± 0,5	12,4 ± 0,7
МГТ	10,5 ± 0,3	9,8 ± 0,8
Витамин D ₃ 20000 МЕ	10,1 ± 0,7	10,6 ± 0,4
Витамин D ₃ 40000 МЕ	9,7 ± 0,4	9,2 ± 0,4
Витамин D ₃ 20000 МЕ + МГТ	8,0 ± 0,8*	8,6 ± 0,8*
Витамин D ₃ 40000 МЕ + МГТ	8,2 ± 0,6*	8,1 ± 0,6*
Через 3 мес		
Контроль	12,9 ± 0,6	15,9 ± 0,3
МГТ	8,2 ± 0,8*	8,1 ± 0,7*
Витамин D ₃ 20000 МЕ	9,5 ± 0,4*	8,0 ± 0,8*
Витамин D ₃ 40000 МЕ	8,2 ± 0,5*	7,8 ± 0,8*
Витамин D ₃ 20000 МЕ + МГТ	6,2 ± 0,7*#	5,9 ± 0,6*#
Витамин D ₃ 40000 МЕ + МГТ	5,6 ± 0,2*#	5,0 ± 0,3*#
Через 6 мес		
Контроль	14,2 ± 0,6	16,5 ± 0,8
МГТ	5,7 ± 0,6*	6,1 ± 0,4*
Витамин D ₃ 20000 МЕ	8,2 ± 0,8*	7,6 ± 0,5*
Витамин D ₃ 40000 МЕ	7,9 ± 0,6*	7,4 ± 0,8*
Витамин D ₃ 20000 МЕ + МГТ	3,0 ± 0,4*#,#	4,0 ± 0,6*#,#
Витамин D ₃ 40000 МЕ + МГТ	3,2 ± 0,3*#,#	2,9 ± 0,5*#,#

* $p < 0,05$, достоверное отличие от контрольной группы женщин на том же сроке исследования;

$p < 0,05$, достоверное отличие от группы женщин, получавших МГТ на том же сроке исследования;

$p < 0,05$, достоверное отличие от группы женщин, получавших витамин D₃ в дозах 20000 МЕ или 40000 МЕ, соответственно.

Данные представлены в виде $M \pm m$, количество наблюдаемых в группах $N = 7 - 8$.

них 2 групп количественных показателей использовали стандартный критерий Стьюдента (стандартный *t*-тест). При анализе изменений, регистрировавшихся индивидуально у одних и тех же пациенток на фоне лечения, использовали парный критерий Стьюдента (парный *t*-тест). При оценке достоверности различий между сопоставляемыми группами по регистрируемым параметрам использовали непараметрический критерий χ^2 . Различия между значениями при $p < 0,05$ считали статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования показали следующее. Через 1 мес применения как Вигантола, так и Аквадетрима в низкой (20000 МЕ) или средней (40000 МЕ) дозах в сочетании с МГТ отмечена тенденция к снижению степени выраженности показателей тревожно-депрессивного профиля по госпитальной шкале HADS у женщин в возрасте 33 – 40 лет с “син-

Таблица 2. Влияние витамина D₃ (однократно, перорально ежедневно) изолированно или в комбинации с препаратами МГТ на уровень 25-ОН-витамина D₃ в сыворотке крови у молодых женщин с “синдромом преждевременного истощения функции яичников”

Группа	Уровень 25-ОН-витамина D ₃ , нг/мл, референсные значения (30 – 70 нг/мл)
Исходно	
Контроль	14,1 ± 0,5
Через 1 мес	
Контроль	13,5 ± 0,5
МГТ	15,2 ± 0,3
Витамин D ₃ 20000 МЕ	19,1 ± 0,7*#
Витамин D ₃ 40000 МЕ	23,7 ± 0,4*#
Витамин D ₃ 20000 МЕ + МГТ	20,6 ± 0,8*#
Витамин D ₃ 40000 МЕ + МГТ	25,8 ± 0,6*#
Через 3 мес	
Контроль	12,4 ± 0,6
МГТ	16,2 ± 0,8
Витамин D ₃ 20000 МЕ	27,5 ± 0,4*#
Витамин D ₃ 40000 МЕ	34,6 ± 0,5*#
Витамин D ₃ 20000 МЕ + МГТ	29,2 ± 0,7*#
Витамин D ₃ 40000 МЕ + МГТ	35,8 ± 1,2*#
Через 6 мес	
Контроль	11,2 ± 0,6
МГТ	16,2 ± 0,8
Витамин D ₃ 20000 МЕ	28,1 ± 0,8*#
Витамин D ₃ 40000 МЕ	35,9 ± 0,6*#
Витамин D ₃ 20000 МЕ + МГТ	31,6 ± 0,8*#
Витамин D ₃ 40000 МЕ + МГТ	36,2 ± 0,8*#

* $p < 0,05$, достоверное отличие от контрольной группы женщин на том же сроке исследования;

$p < 0,05$, достоверное отличие от группы женщин, получавших МГТ на том же сроке исследования.

Данные представлены в виде $M \pm m$, количество исследованных в группах $N = 7 - 8$.

дромом преждевременного истощения функции яичников”. Однако данные показатели были статистически недостоверны по сравнению с показателями группы пациенток, получавших только МГТ, хотя они и были достоверны ниже по сравнению с таковыми показателями у контрольной группы ($p < 0,05$) (табл. 1).

Через 3 мес в группах пациенток, получавших только МГТ или холекальциферол в 2 тестируемых дозах, регистрировали уменьшение тревожно-депрессивных проявлений в поведении по сравнению с контрольной группой пациенток без какой-либо фармакотерапии. В условиях комбинированного введения витамина D₃ в дозах 20000 или 40000 МЕ в сочетании с МГТ показатели выраженности тревожности и депрессивности у молодых женщин с “синдромом преждевременного истощения функции яичников” были достоверно ниже, по сравнению с контрольной группой и группой женщин-респондентов, получавших только МГТ ($p < 0,05$) (табл. 1).

Через 6 мес на фоне той же применяемой схемы комбинированной фармакотерапии параметры тревожно-депрессивного статуса у пациенток с “синдромом преждевременного истощения функции яичников” были значительно ниже по сравнению с контрольной группой, с группой женщин-респондентов, получавших только МГТ, и с группами женщин-респондентов, получавших низкую или среднюю дозу витамина D₃, соответственно ($p < 0,05$) (табл. 1).

Таким образом, через 6 мес после начала ежедневного применения Вигантола или Аквадетрима в дозах 20000 или 40000 МЕ в сочетании с МГТ было выявлено полное исчезновение проявлений тревожно-депрессивной симптоматики у молодых женщин с “синдромом преждевременного истощения функции яичников”. При этом позитивный эффект комбинированного применения витамина D₃ и МГТ на эмоциональный статус молодых женщин с “синдромом преждевременного истощения функции яичников” превосходил эффект от применения только МГТ.

Как свидетельствуют данные табл. 1, уже через 1 мес (в отличие от эффектов применения одной МГТ), при назначении холекальциферола в дозах 20000 или 40000 МЕ в сочетании с МГТ нами был выявлен корректирующий эффект такой комбинированной терапии на выраженность показателей тревожно-депрессивного статуса по шкале HADS у молодых пациенток. Спустя 6 мес от начала лечения у женщин-респонденток с “синдромом преждевременного истощения функции яичников” на фоне лечения холекальциферолом в дозах 20000 или 40000 МЕ в сочетании с МГТ отмечалось полное исчезновение тревожно-депрессивной симптоматики.

Согласно Международным рекомендациям по определению обеспеченности организмом витамином D₃ принято считать, что дефицит витамина D₃ определяется при концентрации 25-ОН-витамина D₃ < 20 нг/мл,

недостаточность — < 30 нг/мл, норма — > 30 нг/мл [11]. В нашем пилотном исследовании анализ уровня витамина D₃ в сыворотке крови показал, что у всех испытуемых женщин в возрасте 33–40 лет с “синдромом преждевременного истощения функции яичников” отмечался выраженный дефицит витамина D₃ в крови, которое составляло в среднем 14 нг/мл.

Через 1 мес в группах женщин, получавших Вигантол или Аквадетрим в дозах 20000 или 40000 МЕ изолированно или в сочетании с МГТ, наблюдалось закономерное повышение уровня витамина D₃ в крови по сравнению с контрольной группой и группой женщин, получавших только МГТ ($p < 0,05$) (табл. 2). Через 6 мес на фоне лечения витамином D₃ в дозах 20000 или 40000 МЕ (в последней наиболее выражено) изолированно или в комбинации с МГТ отмечалась нормализация концентрации 25-ОН-витамина D₃ в сыворотке крови у женщин с “синдромом преждевременного истощения функции яичников” по сравнению с пациентками контрольной группы и группе женщин, получавших только МГТ ($p < 0,05$).

Гормональный анализ показал, что через 1 мес на фоне применения МГТ у женщин с “синдромом преждевременного истощения функции яичников” отмечалось

повышение уровней прогестерона, эстрадиола и ДГЭА, а также снижение концентрации ЛГ в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$) (табл. 3). Через 1 мес после начала приема вигантола или аквадетрима так же, как и при использовании одной МГТ, регистрировали достоверное повышение уровней прогестерона, эстрадиола и ДГЭА в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Однако уровень эстрадиола в сыворотке крови женщин, получавших витамин D₃ в изучаемых дозах, был достоверно ниже, по сравнению с таким же показателем в группе женщин, получавших только МГТ ($p < 0,05$). Интересно, что через 1 мес на фоне назначения Вигантола или Аквадетрима в дозах 20000 или 40000 МЕ в сочетании с МГТ достоверно понижались уровни ФСГ и ЛГ, а также возрастали концентрации прогестерона, эстрадиола и ДГЭА в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой женщин или с группой женщин, получавших только МГТ ($p < 0,05$) (табл. 3).

Через 3 мес в условиях комбинированного введения витамина D₃ в дозах 20000 или 40000 МЕ с МГТ гормональный фон у пациенток с “синдромом преждевременного истощения функции яичников” практически

Таблица 3. Влияние витамина D₃ (однократно перорально ежедневно) изолированно или в комбинации с препаратами МГТ на гормональный статус женщин с “синдромом преждевременного истощения функции яичников”

Группа	ФСГ, МЕ/л	ЛГ, МЕ/л	Прогестерон, нмоль/л	Эстрадиол, нмоль/л	ДГЭА, мг/мл
Исходно					
Контроль	12,7 ± 0,8	22,1 ± 1,2	1,4 ± 0,2	1,1 ± 0,2	0,04 ± 0,002
Через 1 мес					
Контроль	12,9 ± 0,5	23,8 ± 1,2	1,2 ± 0,2	1,0 ± 0,2	0,06 ± 0,002
МГТ	10,1 ± 0,3	14,3 ± 0,8*	3,4 ± 0,2*	10,0 ± 0,4*	3,1 ± 0,6*
Витамин D ₃ 20000 МЕ	10,8 ± 0,8	19,1 ± 1,4	2,1 ± 0,4*	2,6 ± 0,2*#	2,4 ± 0,7*
Витамин D ₃ 40000 МЕ	10,0 ± 0,8	18,7 ± 1,4	2,4 ± 0,6*	3,4 ± 0,8*#	2,5 ± 0,6*
Витамин D ₃ 20000 МЕ + МГТ	7,3 ± 0,5*#	9,8 ± 1,2*#	6,0 ± 0,5*#	8,6 ± 0,3*	3,3 ± 0,4*
Витамин D ₃ 40000 МЕ + МГТ	7,1 ± 0,8*#	8,7 ± 0,5*#	7,2 ± 0,2*#	9,5 ± 0,7*	3,0 ± 0,5*
Через 3 мес					
Контроль	16,7 ± 0,7	27,2 ± 2,2	1,0 ± 0,2	0,95 ± 0,2	0,05 ± 0,002
МГТ	9,8 ± 0,8*	11,3 ± 1,2*	5,4 ± 0,5*	26,3 ± 2,4*	4,2 ± 0,2*
Витамин D ₃ 20000 МЕ	10,8 ± 0,6*	18,9 ± 2,3*	2,4 ± 0,2*#	4,1 ± 0,2*#	2,4 ± 0,2*
Витамин D ₃ 40000 МЕ	9,5 ± 0,3*	17,1 ± 1,2*	2,8 ± 0,2*#	6,1 ± 0,8*#	3,4 ± 0,2*
Витамин D ₃ 20000 МЕ + МГТ	5,7 ± 0,6*#	6,1 ± 0,8*#,#	7,4 ± 0,2*#,#	30,9 ± 2,4*#,#	3,0 ± 0,4*
Витамин D ₃ 40000 МЕ + МГТ	3,9 ± 0,2*#,#	5,1 ± 0,4*#,#	8,9 ± 0,2*#,#	41,1 ± 5,2*#,#	2,8 ± 0,6*
Через 6 мес					
Контроль	18,9 ± 0,7	28,3 ± 2,2	1,0 ± 0,2	0,8 ± 0,2	0,06 ± 0,002
МГТ	4,8 ± 0,6*	5,3 ± 0,2*	5,4 ± 0,2*	35,2 ± 3,6*	4,1 ± 0,2*
Витамин D ₃ 20000 МЕ	10,1 ± 0,8*	18,2 ± 2,3*	2,4 ± 0,2*#	5,4 ± 0,2*#	2,2 ± 0,2*
Витамин D ₃ 40000 МЕ	9,0 ± 0,5*	17,0 ± 2,2*	2,8 ± 0,2*#	6,3 ± 0,5*#	3,0 ± 0,2*
Витамин D ₃ 20000 МЕ + МГТ	3,2 ± 0,5*#	5,9 ± 0,6*#	9,2 ± 0,3*#,#	45,2 ± 2,7*#,#	3,4 ± 0,3*
Витамин D ₃ 40000 МЕ + МГТ	3,0 ± 0,2*#	5,0 ± 0,2*#	10,1 ± 0,5*#,#	50,7 ± 4,3*#,#	2,1 ± 0,5*#

* $p < 0,05$, достоверное отличие от контрольной группы женщин;

$p < 0,05$, достоверное отличие от группы женщин, получавших МГТ;

$p < 0,05$, достоверное отличие от группы женщин, получавших витамин D₃ в дозах 20000 или 40000 МЕ, соответственно.

Данные представлены в виде $M \pm m$, количество испытуемых в группах $N = 7 - 8$.

полностью восстанавливался до репродуктивных значений, в отличие от контрольной группы и группы женщин, получавших только МГТ или только витамин D₃ в тех же дозах, соответственно ($p < 0,05$). При этом уровни эстрадиола и прогестерона в крови в этих группах были достоверно выше, а уровень ДГЭА был существенно ниже по сравнению с таковыми показателями контрольной группы и группы женщин, получавших только МГТ или один витамин D₃ ($p < 0,05$). Необходимо также отметить, что восстановление показателей уровней ФСГ, ЛГ, прогестерона, эстрадиола и ДГЭА в группе женщин с “синдромом преждевременного истощения функции яичников”, получавших витамин D₃ в 2 дозах в сочетании с МГТ, происходило значительно быстрее (уже через 3 мес), в отличие от эффектов МГТ на гормональный статус, когда корригирующий эффект МГТ регистрировался только после 6 мес применения ($p < 0,05$) (табл. 3).

Как видно из представленных данных, гормональный анализ выявил характерные для перименопаузального периода изменения в уровнях гонадотропинов, прогестерона и эстрадиола в сыворотке крови у пациенток с “синдромом преждевременного истощения яичников”. При этом особо следует отметить наличие выраженного дефицита витамина D₃ в сыворотке крови у молодых пациенток с “синдромом преждевременного истощения функции яичников”.

Параллельно с улучшением психоэмоционального состояния пациенток на фоне комбинированной терапии холекальциферолом в разных дозах с МГТ, нами было выявлено и сходное восстановление гормонального фона и уровня витамина D₃. Однако обнаруженные нами изменения в гормональном статусе женщин позволяют говорить о наличии некоторого перераспределения в содержании половых стероидов в сыворотке крови на фоне комбинированной с МГТ или изолированной терапии холекальциферолом в разных дозах. Так, обращает на себя внимание тот факт, что уже через 1 мес хроническое введение одного холекальциферола в дозах 20000 и 40000 МЕ повышает уровни прогестерона, эстрадиола и ДГЭА в сыворотке крови, причем уровень эстрадиола был повышен в значительно меньшей степени, по сравнению с применением только одной МГТ. В условиях сочетанного введения витамина D₃ и МГТ отмечалось снижение уровня гонадотропинов (ФСГ и ЛГ) и повышение уровня прогестерона, в отличие от применения только МГТ у пациенток с “синдромом преждевременного истощения функции яичников”.

Результаты проведенного нами анализа гормонального фона пациенток позволяют предположить следующее. Во-первых, сам витамин D₃ вызывает повышение уровня половых гормонов в организме молодых женщин с “синдромом преждевременного истощения функции яичников”, а в условиях его введения с препаратами МГТ отмечается их синергический стимулирующий эффект на уровень прогестерона и эстра-

диола, в результате чего происходит потенцирование действия препаратов МГТ на тревожно-депрессивный профиль по шкале HADS у молодых женщин с “синдромом преждевременного истощения функции яичников”. Возможно, витамин D₃ оказывает модулирующее влияние на метаболизм половых стероидов в организме, вызывая активацию синтеза половых стероидов в надпочечниках. Увеличение концентрации ДГЭА, который является предшественником половых стероидов, в сыворотке крови молодых женщин с “синдромом преждевременного истощения функции яичников”, выявленное нами после введения витамина D₃ и препаратов МГТ, косвенно свидетельствует об этом. Обнаруженный нами факт стимулирующего влияния витамина D₃ на уровень эстрогенов подтверждает результаты другого исследования [12]. Авторы полагают, что витамин D₃ способен влиять на синтез эстрогенов посредством индукции экспрессии гена CYP 19, кодирующего P450-ароматазу в матке [12]. Нельзя также исключать и существование белок-белковых взаимодействий между эстрогеновыми рецепторами и рецепторами к витамину D₃ [6].

Увеличение продолжительности жизни населения приводит к тому, что женская популяция не только прогрессивно увеличивается, но и стареет. Перименопаузальный период — это генетически детерминированный физиологический период жизни, при котором на фоне общих изменений в организме происходит постепенная инволюция репродуктивной системе женщин, которая характеризуется угасанием функции яичников и прекращением менструаций [1]. В связи со сложившейся экономической ситуацией в Российской Федерации женщина в этот период своей жизни вынуждена продолжать работать. Поэтому проблемы, связанные с перименопаузой, становятся актуальными, в том числе и с социальной точки зрения. Тем более, что в последние годы участились случаи возникновения “синдрома преждевременного истощения функции яичников” у молодых женщин репродуктивного возраста [1, 2]. Смертность от “синдрома преждевременного истощения функции яичников” и перименопаузальных расстройств практически отсутствует, но “качество жизни” этих женщин резко снижено [1]. При этом препараты МГТ для таких пациенток во многих случаях назначаются без учета особенностей конкретного индивидуума, только на основании рекомендованных унифицированных методик. Проведенное исследование подтвердило факт необходимости поиска дополнительных методов коррекции патологического течения перименопаузы, которые имели бы меньше побочных эффектов и противопоказаний, но в то же время повышающих качество жизни женщин с “синдромом преждевременного истощения функции яичников” [1, 2]. В настоящее время ведутся активные разработки схем коррекции психоэмоционального статуса женщин с патологическим течением климактерического периода, находящихся на МГТ с использова-

нием дополнительных средств как натурального, так и синтетического происхождения [2]. Это становится особенно актуальным для тех молодых женщин репродуктивного возраста, у которых выявлен как “синдром преждевременного истощения функции яичников”, так дефицит витамина D в организме. Разработка таких подходов прежде всего обусловлена невосприимчивостью значительного числа пациенток к применяемой МГТ, ее побочными эффектами или невозможностью назначения МГТ в силу рядаотягчающих обстоятельств гинекологического анамнеза у пациенток [3]. Необходимость поиска дополнительных средств, так и альтернативных подходов для коррекции когнитивно-аффективных расстройств при патологическом характере течения климактерического периода у женщин, особенно с выявленным дефицитом витамина D, и желающих стать матерью, несмотря на преждевременный климакс, помимо МГТ, обусловлена прежде всего невосприимчивостью значительного числа пациенток к применяемой терапии, ее побочными эффектами или невозможностью назначения МГТ в силу рядаотягчающих обстоятельств клинического анамнеза у пациенток [3].

Витамин D известен медицинской науке почти столетие, и только в последние 15 лет стало понятно, что биологические эффекты витамина D выходят далеко за рамки контроля кальциевого обмена [5, 6]. Установлено, что витамин D оказывает разнообразные эффекты на центральную нервную систему [4, 14]. Он влияет на синтез нейротрофинов и нейромедиаторов, обладает способностью поддерживать внутриклеточный гомеостаз кальция и предотвращать окислительное повреждение нейронов [14]. Одной из важнейших, но пока малоизученных “нескелетных” функций витамина D является регулирование развития и функционирования репродуктивной системы [4, 7]. Современные исследования о влиянии дефицита витамина D на организм человека привлекают всё большее внимание исследователей [4 – 7]. Полагают, что основной причиной дефицита витамина D является неправильный ориентир и организму требуется в 5 – 10 раз больше витамина, чем в настоящее время рекомендуется [13]. При этом клинические исследования указывают на чрезвычайно низкий уровень $1,25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$ в сыворотке крови перименопаузальных и постменопаузальных женщин разного возраста [3, 8]. Существуют клинические данные о наличии взаимосвязи между уровнем витамина D в организме и степенью тяжести аффективных расстройств у пациенток в пери- и постменопаузальные периоды [3, 6, 13], а также обнаружена эффективность приема витамина D_3 в отношении выраженности тревожно-депрессивных симптомов у женщин с диагностированным аффективным расстройством [3, 14]. Полагают, что эффективность терапии витамином D_3 может быть обусловлена его способностью влиять на функциональную активность серотонинергической системы головного мозга, которая наруше-

на вследствие дефицита эстрогенов в организме молодых женщин с преждевременной менопаузой [15].

Полученные нами результаты пилотного клинического исследования указывают на целесообразность назначения холекальциферола молодым женщинам с “синдромом преждевременного истощения функции яичников” и выраженным дефицитом витамина D в крови для коррекции тревожно-депрессивных расстройств и гормонального фона.

Таким образом, результаты проведенного пилотного клинического исследования позволяют сделать заключение о том, что для фармакокоррекции тревожно-депрессивных расстройств у молодых женщин с “синдромом преждевременного истощения функции яичников” перспективным является вариант сочетания препаратов МГТ и холекальциферола в дозах 20000 или 40000 МЕ.

ВЫВОДЫ

1. Сочетанное ежедневное применение холекальциферола в дозах 20000 или 40000 МЕ с препаратами менопаузальной гормонотерапии в течение 6 мес у женщин с “синдромом преждевременного истощения функции яичников” приводит к устранению тревожно-депрессивного профиля в структуре их поведения.

2. Ежедневное применение холекальциферола в дозах 20000 или 40000 МЕ в сочетании с препаратами менопаузальной гормонотерапии в течение 6 мес у женщин с “синдромом преждевременного истощения функции яичников” оказывает корректирующее действие на гормональный статус пациенток: снижение в плазме крови уровней ФСГ на 62 % и ДГЭА на 60 % ($p < 0,05$), при одновременном повышении концентраций прогестерона на 17 % и эстрадиола на 42,8 % ($p < 0,05$) по сравнению с пациентками, получавшими только МГТ.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда в рамках проведенного исследования по гранту № 16-15-10053 “Изучение роли витамина D в патогенезе развития аффективных расстройств у женщин в климактерический период, поиск путей фармакокоррекции”.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. П. Сметник, Л. М. Ильина, *Ведение женщин в пери- и постменопаузе: практические рекомендации*, ООО “ИПК “Литера”, Ярославль (2010).
2. Н. Ю. Шкерская, Т. А. Зыкова, *Сиб. мед. ж.*, **3952**, 24 – 32 (2013).
3. E. R. Bertone-Johnson, S. I. Powers, L. Spangler, et al., *Am. J. Epidemiol.*, **176**(1), 1 – 13 (2012).
4. G. C. DeLuca, S. M. Kimball, J. Kolasinski, et al., *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, **39**(5), 458 – 484 (2013).
5. T. J. De Villiers, M. L. Gass, C. J. Haines, et al., *Climacteric.*, **16**(2), 203 – 204 (2013).
6. D. W. Eyles, T. H. Burne, J. J. McGrath, *Front. Neuroendocrinol.*, **34**(1), 47 – 64 (2013).
7. S.-H. Hong, J.-E. Lee, S.-M. An, Y. Y. Shin, et al., *Toxicol. Rev.*, **33**(1), 49 – 54 (2017).

8. N. Khoraminy, M. Tehrani-Doost, S. Jazayeri, et al., *Austr. New Zealand J. Psych.*, **47**(3), 271 – 327 (2012).
9. J. Fedotova, S. Pivina, A. Suchko, *Nutrients*, **9**(28), 1 – 17 (2017).
10. Y. Milaneschi, W. Hoogendijk, P. Lips, et al., *Mol. Psychiatry*, **19**(4), 444 – 451 (2014).
11. Institute of Medicine, *Food and Nutrition Board. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D*, DC: National Academy Press, Washington (2010).
12. K. Kinuta, H. Tanaka, T. Moriwake, et al., *Endocrinol.*, **141**(4), 1317 – 1324 (2004).
13. W. Peng, D. W. Sibbritt, L. Hickman, J. Adams, *Complement. Ther. Med.*, **23**(5), 666 – 673 (2015).
14. M. Schlögl and M. F. Holick, *Clin. Interv. Aging.*, **9**, 559 – 568 (2014).
15. Patrick, B. N. Ames, *FASEB J.*, **28**(6), 2398 – 2413 (2017).

Поступила 21.09.18

THE EFFECT OF CHOLECALCIFEROL ON ANXIETY-RELATED DEPRESSION AND HORMONAL STATE IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE WITH PREMATURE OVARIAN FAILURE

Yu. O. Fedotova^{1,2}¹ I. P. Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, nab. Makarova 6, St. Petersburg 199034, Russia² St. Petersburg National Research University of Information Technologies, Mechanics and Optics (ITMO University), Kronverkskii prosp. 49, St. Petersburg, 197101 Russia

The present study was aimed at estimating the effects of vitamin D₃ (VD₃, cholecalciferol) chronic treatment in various doses on the affective-related state and level of hormones in young women with premature ovarian failure. Vitamin D₃ based commercial preparations Vigantol or Aquadetrim were administered during 6 months in 47 women aged 33 – 40 at daily doses of 20000 and 40000 IU together with standard menopausal hormone therapy (MHT) depending on the background anamnesis and accompanying gynecological diseases. According to the clinical statements, we constantly monitored the emotional state and measured gonadal hormones and 25-OH-VD₃ levels in the blood of patients tested. It was established that affective-related state symptoms in young women with premature ovarian failure treated with cholecalciferol at doses of 20000/40000 IU on the background of MHT therapy have been completely eliminated within 6 months of this treatment. Simultaneously with improvement of the psycho-emotional state of patients, the combined administration of cholecalciferol in various doses with MHT preparations also corrected the hormonal state (decreased FSH and LH levels with parallel increase of progesterone and estradiol concentrations) and increased VD₃ levels in the blood serum more rapidly as compared to the young women with premature ovarian failure given only MHT preparations. Thus, results of the present pilot clinical study suggest that combination of MHT with cholecalciferol at doses of 20000/40000 IU (depending on individual 25-OH-VD₃ levels) is very beneficial for pharmacological correction of affective-related disorders in young women with premature ovarian failure.

Keywords: cholecalciferol; vitamin D₃; estrogens; young women; affective disorders; premature ovarian failure; perimenopausal period.