

УДК 618.173:615.356  
DOI: 10.17816/JOWD67374-82

## ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ВИТАМИНА D И ЗНАЧЕНИЕ ЕГО ДЕФИЦИТА В ПАТОГЕНЕЗЕ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО СИНДРОМА

© Ю.Е. Морозова<sup>1</sup>, М.А. Тарасова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> СПбГБУЗ «Поликлиника № 88 Женская консультация № 13», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Морозова Ю.Е., Тарасова М.А. Физиологическая роль витамина D и значение его дефицита в патогенезе климактерического синдрома. — 2018. — Т. 67. — № 3. — С. 74–82. doi: 10.17816/JOWD67374-82

Поступила в редакцию: 28.03.2018

Принята к печати: 07.06.2018

В литературном обзоре представлены данные о физиологической роли витамина D у женщин в менопаузальном периоде. Отражены особенности течения климактерического синдрома на фоне дефицита витамина D, в том числе влияние витамина на ЦНС и его роль в появлении когнитивных и аффективных расстройств. Показана необходимость медикаментозной коррекции витамин-D-дефицитных состояний с целью профилактики патологии менопаузального периода.

**Ключевые слова:** витамин D; менопауза; климактерический синдром; заболевания, связанные с дефицитом витамина D; влияние витамина D на ЦНС.

## THE PHYSIOLOGICAL ROLE OF VITAMIN D AND THE SIGNIFICANCE OF ITS DEFICIENCY IN THE PATHOGENESIS OF CLIMACTERIC SYNDROME

© Yu.E. Morozova<sup>1</sup>, M.A. Tarasova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Women's Consultation Clinic No 13 affiliated with Saint Petersburg City Outpatient Clinic No 88, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia

For citation: Morozova YuE, Tarasova MA. The physiological role of vitamin D and the significance of its deficiency in the pathogenesis of climacteric syndrome. 2018;67(3):74-82. doi: 10.17816/JOWD67374-82

Received: 28.03.2018

Accepted: 07.06.2018

This literature review summarizes data on the physiological role of vitamin D in women during menopause. We discuss the peculiarities of climacteric syndrome affected by vitamin D deficiency, including the impact of the vitamin on the central nervous system and its role in cognitive and affective disorders. The necessity of vitamin D therapy to prevent pathologies associated with menopause is highlighted.

**Keywords:** vitamin D; menopause; climacteric syndrome; diseases associated with vitamin D deficiency; the effect of vitamin D on the CNS.

Витамин D является жирорастворимым витамином, который поступает в организм двумя путями: либо непосредственно с пищей, либо вырабатывается в коже под действием ультрафиолетовых лучей. Основные пищевые источники витамина D — сырой яичный желток, кисломолочные продукты, сыр (творог), сливочное масло, печень рыб, морепродукты.

В наибольшем количестве витамин D содержится в печени таких рыб, как треска, палтус, сельдь, скумбрия, тунец, макрель.

Витамин D, получаемый из продуктов питания и в виде пищевых добавок, а также образующийся при пребывании на солнце, биологически инертен. Для активации и превращения в активную форму D-гормона (1,25(OH)<sub>2</sub>D)

в организме он должен пройти два процесса гидроксилирования.

Первый этап гидроксилирования происходит в печени и превращает витамин D в 25-гидроксивитамин D (5(OH)D), также известный как кальцитриол. Второй этап гидроксилирования происходит преимущественно в почках (с участием фермента CYP27B1 — 1 $\alpha$ -гидроксилазы), и его результатом является синтез физиологически активного D-гормона — 1,25-дигидроксивитамина D (1,25(OH)<sub>2</sub>D). Уровни кальцитриола в крови определяются большей частью активностью CYP27B1 в почках, которая контролируется паратиреоидным гормоном (ПТГ), и жестко регулируются отрицательной обратной связью, которая замыкается ингибированием CYP27B1 высокими концентрациями самого кальцитриола и фактора роста фибробластов 23 (FGF23). Ограничению образования активной формы витамина способствует стимуляция фермента CYP24A1 (24-гидроксилазы), который превращает кальцитриол в неактивную, водорастворимую форму кальцитроевой кислоты, в дальнейшем выводимой из организма с желчью. FGF23, секретируемый преимущественно остеоцитами, способствует активации 24-гидроксилазы в ответ на высокие концентрации D-гормона и повышение концентрации фосфора в крови.

Функции витамина D не ограничены только контролем кальций-фосфорного обмена, он также влияет и на другие физиологические процессы в организме, включающие модуляцию клеточного роста, нервно-мышечную проводимость, иммунитет и воспаление. К настоящему времени получены данные об увеличении риска рака молочной железы, толстого кишечника, простаты, эндометрия, яичников, пищевода, желудка, поджелудочной железы, мочевого пузыря, почек, хондромы и нехондромы лимфом на фоне дефицита витамина D [1].

Специфические рецепторы к витамину D (VDR) широко представлены в организме, причем не только в классических органах-мишенях, таких как кишечник, почки и кости, но и в мозге, сердце, эндотелии сосудов, гладкомышечных клетках, поджелудочной, предстательной и паращитовидной железах, коже и других органах. Широкое распространение VDR в тканях предполагает, что данная система помимо кальциевого гомеостаза выполняет дополнительные физиологические функции. Действительно, было показано, что витамин D и его активные метаболиты играют важную

роль в иммунной, сердечно-сосудистой, репродуктивной системах, в углеводном обмене, росте волос, а также тормозят пролиферацию кератиноцитов кожи и активируют их дифференцировку, предотвращают развитие различных опухолей. Кроме того, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> прямо или опосредованно контролирует работу более чем 200 генов, регулируя клеточную пролиферацию, дифференцировку, апоптоз и ангиогенез [2].

Биологическая активность витамина D важна для женской репродуктивной системы. Витамин D влияет на стероидогенез эстрадиола и прогестерона, синтез антимюллерова гормона (АМГ) и на пролиферативные процессы в эндометрии. В настоящее время существуют убедительные данные о связи метаболизма витамина D и развития некоторых гинекологических заболеваний. В связи с тем что рецепторы витамина D представлены в овариальной ткани, витамин D регулирует следующие процессы, происходящие в яичниках: в клетках гранулезы (зернистых клетках яичников) витамин D регулирует передачу сигналов от АМГ, чувствительность клеток к ФСГ. Витамин D снижает экспрессию ФСГ-рецептора (FSHR) и АМГ-рецептора II (AMHR-II), уменьшает уровни фосфорилирования внутриклеточных сигнальных белков Smad 1/5/8 и их транслокацию в ядро клетки. Витамин D индуцирует экспрессию 3 $\beta$ -HSD, что увеличивает выработку и высвобождение прогестерона. Кроме того, витамин D увеличивает экспрессию ферментов 17-гидроксистероиддегидрогеназы (активирующей эстрогены) и ароматазы (эстрогенсинтазы, катализирующей биосинтез эстрогенов из андрогенов) и таким образом способствует снижению гиперандрогенемии. Это подтверждается экспрессией его рецептора в яичниках, эндометрии, плаценте и гипофизе [3]. Отмечается повышение экспрессии рецепторов витамина D (VDR) в матке у женщин в постменопаузе [4–5].

В последнее время проводятся исследования, посвященные влиянию витамина D на организм женщины в период менопаузы.

Около 1/3 жизни женщины приходится на период менопаузы. По данным экспертов ВОЗ, к 2025 г. численность женщин в возрасте 60 лет и более превысит 1 миллиард. По прогнозам значений социально-демографических показателей Санкт-Петербурга, к 2021 г. процент женщин старше 50 лет будет неуклонно возрастать и составит 58,8 % от всего женского населения [6].

У женщин в период менопаузы повышается риск сердечно-сосудистых заболеваний, онкологической патологии, остеопороза, а также ухудшаются когнитивные функции [7].

Изменения в гормонально зависимых органах и тканях в постменопаузе подразделяются на три группы, в зависимости от времени их возникновения [8]. К ранним симптомам (первая группа) относятся приливы жара, ознобы, повышенная потливость, головные боли, гипер/гипотония, сердцебиение. Приливы — наиболее частое проявление климактерического синдрома. Хотя их точный патофизиологический механизм полностью не изучен, снижение уровня эстрогенов, как полагают, вызывает индукцию в норадренергической гиперактивности, что приводит к потере тепла организмом и ощущению теплового прилива по всему телу с последующим потоотделением [9]. Помимо неблагоприятного воздействия на качество жизни, наличие приливов ассоциируется с развитием гипертонии и остеопороза. Отмечено, что женщины с приливами имеют склонность к повышению систолического давления. К тому же исследователи выявили, что среди женщин в перименопаузе пациентки с приливами имели наиболее низкую минеральную плотность костной ткани [10–12].

Известно, что особый вклад в появление приливов при климаксе вносит снижение серотонина — нейромедиатора, оказывающего эффект на терморегуляцию [13]. В биологических экспериментах на крысах получены данные о том, что витамин D способен предотвратить снижение серотонина, которое происходит в менопаузальный период [14], что предполагает роль витамина D в регуляции ЦНС.

В исследовании WHI Ca D (Women's Health Initiative Ca и витамин D) у 530 женщин в возрасте от 51 до 80 лет, имевших пограничные значимые ассоциации витамина D, проанализировано течение климактерического синдрома, включающего нарушение сна, эмоциональную лабильность и усталость. Авторами не получено доказательств клинически значимых ассоциаций между сывороточными уровнями 25(OH)D и связанными с менопаузой симптомами у женщин в менопаузе [15].

В исследовании 2013 г. проводилось сравнение эффектов менопаузальной гормональной терапии (МГТ), тиболона и дополнительного приема кальция и витамина D. Изучали действие данных препаратов и их влияние на вазомоторные симптомы у женщин с климакте-

рическим синдромом. По итогам исследования обнаружено улучшение показателей качества жизни во всех группах, в том числе и контрольной, с использованием исключительно кальция и витамина D [16]. Как было признано самими авторами, препараты витамина D в контрольной группе влияли на качество жизни пациенток с климактерическим синдромом [17].

К средневременным симптомам (вторая группа), возникающим через 3–5 лет от наступления менопаузы, относятся урогенитальные расстройства (сухость во влагалище, боль при половом акте, зуд, жжение, урогенитальный синдром, цисталгии, недержание мочи), а также изменения со стороны кожи и ее придатков (сухость кожи, ломкость ногтей, морщины, выпадение волос).

Частота урогенитальных расстройств составляет 30–40 %.

Целью одного из американских исследований была оценка распространенности дефицита витамина D у женщин с дисфункцией тазового дна, а также определение возможных взаимосвязей между уровнями витамина D и данными нарушениями. Результаты исследования показали, что чем выше уровень витамина D, тем ниже риск возникновения дисфункции тазового дна у женщин [18].

В исследовании 2017 г. было показано, что витамин D обладает фунгицидной активностью в отношении *Candida Albicans*. Исследование проводилось с помощью антимикробного скрининга с использованием модифицированного агара методом диффузии. Механизм противогрибкового действия может быть связан с повышенной жирорастворимостью витамина D, способного изменять целостность клеточной мембраны [19].

Все эти данные свидетельствуют о том, что достаточная концентрация витамина D способна оказать благоприятное воздействие на мочеполовой тракт женщины в период менопаузы.

Помимо этого, витамин D благоприятно влияет на состояние кожи, волос и ногтей. Витамин D защищает кожу от вредных внешних воздействий, в том числе от УФ-излучения, замедляя тем самым процессы старения [20]. Доказано, что низкий уровень витамина D связан с потерей волос у женщин [21].

К поздним обменным нарушениям (третья группа) относятся остеопороз, сердечно-сосудистые заболевания (атеросклероз), болезнь Альцгеймера.

Витамин D способствует абсорбции кальция в желудочно-кишечном тракте, что влияет на плотность костной ткани и костный метаболизм [22].

К тому же витамин D изменяет активность рецептора липопротеинов низкой плотности, а также отвечает за концентрацию кальция и фосфора в скелетных мышцах, регулируя их всасывание в кишечнике, а также он участвует в минерализации и метаболизме костной ткани [23].

В период менопаузы происходит увеличение висцерального ожирения и снижение энергетических затрат организма [24]. Ожирение, особенно висцеральное, приводит к повышенному риску метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний, рака и последовательному увеличению смертности [25]. Кроме эффекта эстрогенов на распределение жировой массы тела, существует эффект на энергетический баланс, скорость метаболизма и окисление жиров [26]. В течение долгого времени, однако, было не ясно, вызвана ли недостаточность витамина D ожирением, и/или ожирение является следствием витаминной недостаточности. Проведенный в 2013 г. рандомизированный анализ проливает свет на этот вопрос. Исследование показывает, что повышение индекса массы тела (ИМТ) приводит к снижению 25(OH)D, в то время как при сниженных концентрациях витамина D вероятность увеличения ИМТ минимальна [27]. Витамин D оказывает влияние на сердечно-сосудистую систему путем снижения артериального давления через ренин-ангиотензиновую систему [28]. Исследования показали, что люди с более высоким уровнем витамина D имеют более низкое кровяное давление и менее склонны к развитию гипертонии [29–31].

В менопаузальный период пациентки ощущают подавленность, эмоциональные расстройства, связанные с различными факторами, — изменением тела, гормональной перестройкой, снижением либидо.

Менопаузальный переход является «окном уязвимости» для аффективных расстройств. Хронический дефицит эстрогенов оказывает негативное влияние на ЦНС, вегетативную нервную систему, эмоциональные, когнитивные, а также двигательные функции [32].

Ранние аффективные симптомы, такие как депрессия и тревожность, связаны со снижением ключевых нейромедиаторов, таких как серотонин, дофамин и эндорфины, и изменением функции лимбической системы [33].

Эстрогены влияют на синаптическую активность, оказывают нейропротекторное действие, поддерживают гомеостаз в ЦНС. Они обладают сильным нейротрофическим эффектом, отвечают за восстановление мембран нейронов, улучшают рост дендритных окончаний, а также отвечают за синтез, высвобождение и действие нейротрансмиттеров [34]. Также проведено исследование, подтверждающее их противовоспалительное действие на ЦНС [35].

Последние исследования продемонстрировали связь между количеством эстрогенов и появлением аффективных расстройств у женщин, а также появлением депрессии во время перименопаузы [36], а также связь между снижением половых гормонов и перепадами настроения у женщин, которые ранее не испытывали данные симптомы [37].

Эстрогены могут оказывать прямой эффект на сосудистую систему, ЦНС, приводя к расслаблению гладкой мускулатуры сосудов и улучшению перфузии ткани мозга. Показано, что у женщин в постменопаузе с болезнью сосудов мозга заместительная терапия эстрогенами может улучшить перфузию мозга и когнитивные функции [38].

Было установлено, что женщины в менопаузе подвергаются более высокому риску развития психических расстройств и депрессии. Некоторые исследования показывают увеличение случаев депрессии, а также беспокойства у женщин в менопаузе, уровни эстрадиола у которых значительно ниже, чем в контрольной группе. Роль МГТ в лечении и профилактике депрессии в период менопаузального перехода была оценена в нескольких рандомизированных исследованиях как в перименопаузе, так и в постменопаузе у пациенток с диагнозом депрессии [37–39]. Недавний обзор на эту тему показывает, что трансдермальные эстрогены благотворно влияют на настроение и могут быть адекватным вариантом лечения для женщин с лабильностью настроения, а также служить в качестве средства для лечения женщин, страдающих депрессией [39].

Существуют клинические данные, подтверждающие, что витамин D так же, как и эстрогены, способен влиять как на настроение, так и на церебральные функции. Отмечается связь дефицита витамина D с сосудистой невропатологией [40]. Рассматриваются несколько нейропротекторных механизмов, таких как повышенный фагоцитоз амилоидных бляшек, регулирование работы нейротрофилов, анти-



оксидантный эффект, нейрональная регуляция кальция, иммуномодулирующее действие и сосудистая защита [41], а также изменения в гомеостазе кальция [42]. Авторы обзорных и небольших рандомизированных клинических исследований, с некоторыми методологическими ограничениями, предположили положительное влияние солнечного света и/или адекватных уровней витамина D на память, познание, риск развития болезни Альцгеймера и риск болезни Паркинсона [40–41].

Рецепторы к витамину D и его ферменту L-1 гидролазе расположены по всему мозгу, а витамин, в свою очередь, влияет на экспрессию нейротрофинов и Ca-связывающих белков, необходимых для нормального функционирования мозга.

В мозгу VDR были обнаружены в глиальных клетках и нейронах *nucleus basalis of Meynert* (NBM), *substantia innominata*, в клетках Пуркиньи в мозжечке, в большом количестве в гиппокампе и *substantia nigra* (подобно дофаминергическим рецепторам, что может свидетельствовать об общности действия). В свете этих данных витамин D рассматривается как «нейростероид», его метаболиты могут проникать через гематоэнцефалический барьер. Одной из важнейших, но пока малоизученных функций витамина D является регулирование развития и функционирования нервной системы. Он обладает нейропротективным эффектом, который связан с влиянием витамина на синтез нейротрофинов (общее название секретруемых белков, поддерживающих жизнеспособность нейронов, стимулирующих их развитие и активность), нейромедиаторов, поддержание внутриклеточного гомеостаза кальция и предотвращение окислительного повреждения нейронов.

В докладе Международной эпидемиологической ассоциации (IEA) были сделаны выводы о взаимосвязи между низким уровнем витамина D и такими психическими расстройствами, как депрессия и болезнь Альцгеймера. Первоначальные предположения о связи витамина D с депрессией были основаны на корреляции между низким уровнем витамина D и высокой распространенностью аффективных расстройств зимой в высоких широтах. Однако за последнее десятилетие в разных странах мира были проведены исследования этого вопроса, результаты которых зачастую оказывались противоречивыми. Исследования дают неубедительные результаты главным образом отно-

сительно того, что низкие уровни витамина D являются причиной или следствием депрессии. Учитывая то, что в некоторых исследованиях отмечается положительный терапевтический результат витамина D при лечении, можно предположить, что его дефицит все же является фактором риска развития болезни [43].

В Монреальском институте проведено исследование, в ходе которого 97 % пациентов с шизофренией ( $n = 34$ ) имели неоптимальные уровни витамина D в сыворотке крови (83 % — дефицит, 14 % — недостаточность). Ученые сделали вывод, что дефицит витамина D может привести к дисфункции гиппокампа (область мозга, вовлеченная в развитие шизофрении). Была найдена прямая корреляция между уровнем витамина D и объемом серого вещества гиппокампа [44].

В результате исследования, проведенного в 2017 г. среди женщин Катара в возрасте от 45 до 65 лет, была выявлена связь между низкими уровнями витамина D, минеральной плотностью костной ткани (МПК) и депрессивными расстройствами в менопаузе. Депрессия являлась фактором риска низкой МПК и зависела от уровня витамина D [45].

Целью одного из итальянских исследований (InCHIANTI Study, Тоскана, Италия) являлось изучение взаимосвязи между 25(OH)D и депрессивными симптомами в течение 6-летнего наблюдения в выборке пожилых людей. В исследование были вовлечены 531 женщина и 423 мужчины в возрасте 65 лет и старше. У всех испытуемых проведена оценка концентрации 25(OH)D в сыворотке крови. Депрессивные симптомы оценивали исходно и через 3 и 6 лет с помощью Центра эпидемиологических исследований по шкале депрессии (CES-D). Результаты анализов были разделены по полу и с поправкой на соответствующие биомаркеры и переменные, связанные с социально-демографическими факторами, а также соматическим здоровьем и функциональным состоянием. Результаты исследования показали, что гиповитаминоз витамина D является фактором риска для развития депрессивных симптомов у лиц пожилого возраста. Сила предполагаемой ассоциации у женщин выше, чем у мужчин. Таким образом, выявление потенциальных причинно-следственных связей между дефицитом витамина D и депрессией требует дальнейших исследований [46].

Помимо действия на психические функции, имеются исследования, подтверждающие поло-

жительное влияние витамина D на когнитивные функции.

Канадские исследователи, к примеру, выяснили, что вербальные функции (беглость чтения, скорость ответов и т. п.) значительно выше у обследуемых с достаточной концентрацией витамина D (более 100 нмоль/л), в отличие от пациентов с недостаточностью или низким уровнем витамина [47].

В Финляндии был проведен метаанализ для оценки взаимосвязи между дефицитом витамина D и риском развития деменции. Полученные данные показали, что дефицит витамина D (уровень < 50 нмоль/л) ассоциирован с повышенным риском развития деменции [48].

Таким образом, витамин D оказывает положительное влияние на ЦНС, особенно у пациенток в период менопаузы.

Раннюю менопаузу, определяемую как прекращение функции яичников в возрасте до 45 лет, отмечают около 10 % женщин. К сожалению, количество модифицируемых факторов риска данного состояния весьма ограничено, но новые данные свидетельствуют о том, что достаточное потребление витамина D может снизить риск развития ранней менопаузы. В 2017 г. в США было проведено исследование, показывающее как потребление витамина D и кальция связано с уровнем развития ранней менопаузы. После поправки на возраст, курение и другие факторы у женщин с достаточным потреблением витамина D и кальция риск ранней менопаузы оказался ниже на 17 % по сравнению с контрольной группой [49].

Проведены исследования, показывающие, что эстрогены усиливают активность фермента, ответственного за активацию витамина D, поэтому снижение уровня эстрогенов может привести к недостатку в организме витамина D [50].

Дефицит витамина D ассоциирован со снижением сывороточной концентрации 25(ОН)D (кальцидол), имеющего довольно продолжительный период полураспада в крови — порядка 15 дней. Сывороточная концентрация 25(ОН)D является лучшим показателем, отражающим суммарное количество витамина D, производимого в коже и получаемого из пищевых продуктов и пищевых добавок. Рекомендуется проверка надежности используемого в клинической практике метода определения 25(ОН)D относительно международных стандартов (DEQAS, NIST). При определении концентрации 25(ОН)D в динамике рекомендуется

использовать один и тот же метод. Определение 25(ОН)D после применения препаратов нативного витамина D в лечебных дозах следует проводить как минимум через три дня с момента последнего приема препарата.

Адекватные уровни витамина D определяют при концентрации 25(ОН)D от 30 до 100 нг/мл (75–250 нмоль/л), недостаточность — от 20 до 30 нг/мл (от 50 до 75 нмоль/л) и дефицит — при концентрации менее 20 нг/мл (50 нмоль/л). Концентрация более 250 нмоль/л способна вызвать токсический эффект. Целевое значение 25(ОН)D при коррекции дефицита витамина D составляет 30–60 нг/мл (75–150 нмоль/л) [1].

Рекомендуемым препаратом для лечения дефицита витамина D является колекальциферол (D<sub>3</sub>) (уровень доказательности AI), который обладает сравнительно большей эффективностью в достижении и сохранении целевых значений 25(ОН)D в сыворотке крови [51].

Пациентам с диагностированным дефицитом витамина D назначают значительно более высокие дозы, чем при профилактике, что достигается проведением нагрузочной терапии нативным витамином D, за которой должна следовать постоянная поддерживающая терапия. Вместе с тем стандартных режимов нагрузочного лечения, как и общепринятых поддерживающих доз, до сих пор нет [52].

Институт медицины США рекомендует употреблять не менее 600 МЕ витамина D для общей популяции практически здоровых лиц 18–50 лет, эта доза одобрена и большинством клинических рекомендаций, поскольку позволяет достичь уровней 25(ОН)D более 20 нг/мл у 97 % лиц данной возрастной группы.

У лиц старше 50 лет повышается риск дефицита витамина D по причине редкого пребывания на солнце, снижения возможности синтеза витамина D в коже под воздействием УФ-лучей, малоподвижного образа жизни, возрастной недостаточности лактазы, заболеваний ЖКТ, сопровождаемых снижением всасывания витамина D. В связи с чем лицам старше 50 лет для профилактики дефицита витамина D следует получать не менее 800–1000 МЕ витамина D в сутки [1].

Представленные данные свидетельствуют о важной роли витамина D у женщин менопаузального возраста. Дальнейшие исследования для выяснения влияния дефицита витамина D на развитие вегетативных, аффективных и когнитивных проявлений климактерического

синдрома и эффективности применения витамина D для их профилактики и лечения представляют значительную теоретическую и практическую актуальность.

## Литература

1. Российская ассоциация эндокринологов, ФГБУ «Эндокринологический научный центр». Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика: Клинические рекомендации. — М., 2015. [Russian Association of endocrinologists, FSU "Endocrinological research center". Vitamin D deficiency in adults: diagnosis, treatment and prevention. Clinical recommendations. Moscow; 2015. (In Russ.)]
2. Ших Е.В., Милотова Н.М. Роль полиморфизма гена VDR, кодирующего рецептор витамина D, в патогенезе артериальной гипертензии // Биомедицина. — 2009. — Т. 1. — № 1. — С. 55–67. [Shikh EV, Milotova NM. Role of VDR gene polymorphism, encoding vitamin D receptor, in the pathogenesis of arterial hypertension. *Biomeditsina*. 2009;1(1):55-67. (In Russ.)]
3. Громова О.А., Торшин И.Ю., Дзиджихия Л.К. Роли витамина D в профилактике и лечении женского бесплодия // Гинекология. — 2016. — Т. 18. — № 3. — С. 34–39. [Gromova OA, Torshin IY, Dzhidzhikhiya LK. Roles of vitamin D in the prevention and treatment of female infertility. *Ginekologiya*. 2016;18(3):34-39. (In Russ.)]
4. Kim TH, Lee HH, Kim JM, et al. Expression of Vitamin D receptor in seminal vesicles of cholesterol formula mice. *J Menopausal Med*. 2015;21(2):89-92. doi: 10.6118/jmm.2015.21.2.89.
5. Kim TH, Lee HH, Park J. Immunohistochemical detection of the 1,25-dihydroxy vitamin D receptor in the human vagina. *Iran J Reprod Med*. 2014;12(12):805-810.
6. Санкт-Петербургский информационно-аналитический центр. Прогноз значений социально-демографических показателей по Санкт-Петербургу на период до 2021 г. — СПб., 2011. [Saint Petersburg Information and Analytical Center. Forecast of values of socio-demographic indicators for Saint Petersburg for the period up to 2021. Saint Petersburg; 2011. (In Russ.)]
7. Kim M, Kim T-H, Lee H-H, et al. The Role of Vitamin D in menopausal medicine. *Kosin Med J*. 2016;31(2):97. doi: 10.7180/kmj.2016.31.2.97.
8. Гинекология от пубертата до постменопаузы: практическое руководство для врачей / Под ред. Э.К. Айламазяна. — М.: МЕДпресс-информ, 2007. [Gynecology from pubertal to postmenopausal: a practical guide for physicians. Ed by E.K. Aylamazyan. Moscow: MEDpress-inform; 2007. (In Russ.)]
9. Casper RF, Yen SS. Neuroendocrinology of menopausal flushes: a hypothesis of flush mechanism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1985;22(3):293-312. doi: 10.1111/j.1365-2265.1985.tb03243.x.
10. Crandall CJ, Tseng CH, Crawford SL, et al. Association of menopausal vasomotor symptoms with increased bone turnover during the menopausal transition. *J Bone Miner Res*. 2011;26(4):840-849. doi: 10.1002/jbmr.259.
11. Gast GC, Grobbee DE, Pop VJ, et al. Vasomotor symptoms are associated with a lower bone mineral density. *Menopause*. 2009;16(2):231-238. doi: 10.1097/gme.0b013e318185e25b.
12. Naessen T, Persson I, Ljunghall S, Bergstrom R. Women with climacteric symptoms: a target group for prevention of rapid bone loss and osteoporosis. *Osteoporos Int*. 1992;2(5):225-231.
13. Rossmannith WG, Ruebberdt W. What causes hot flushes? The neuroendocrine origin of vasomotor symptoms in the menopause. *Gynecol Endocrinol*. 2009;25(5):303-314. doi: 10.1080/09513590802632514.
14. Cass WA, Smith MP, Peters LE. Calcitriol Protects against the Dopamine- and Serotonin-Depleting Effects of Neurotoxic Doses of Methamphetamine. *Send to Ann N Y Acad Sci*. 2006;1074(1):261-271. doi: 10.1196/annals.1369.023.
15. LeBlanc ES, Desai M, Perrin N, et al. Vitamin D levels and menopause-related symptoms. *Menopause*. 2014;21(11):1197-1203. doi: 10.1097/GME.0000000000000238.
16. Polisseni AF, Andrade AT, Ribeiro LC, et al. 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. doi: 10.1016/j.maturitas.2012.11.001.
17. Pludowski P, Holick MF, Pilz S, et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality—a review of recent evidence. *Autoimmun Rev*. 2013;12(10):976-989. doi: 10.1016/j.autrev.2013.02.004.
18. Badalian SS, Rosenbaum PF. Vitamin D and pelvic floor disorders in women: results from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Obstet Gynecol*. 2010;115(4):795-803. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181d34806.
19. Bouzid D, Merzouki S, Bachiri M, et al. Vitamin D<sub>3</sub> a new drug against *Candida albicans*. *J Mycol Med*. 2017;27(1):79-82. doi: 10.1016/j.mycmed.2016.10.003.
20. Reichrath J. Unravelling of hidden secrets: The role of vitamin D in skin aging. *Dermatoendocrinol*. 2012;4(3):241-244. doi: 10.4161/derm.21312.
21. Rasheed H, Mahgoub D, Hegazy R, et al. Serum ferritin and vitamin D in female hair loss: do they play a role? *Skin Pharmacol Physiol*. 2013;26(2):101-107. doi: 10.1159/000346698.
22. Lips P, van Schoor NM. The effect of vitamin D on bone and osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25(4):585-591. doi: 10.1016/j.beem.2011.05.002.
23. Kim JS, Choi JY, Lee K, Song JJ, et al. The study in vitamin D concentration in the blood for infants with high level of alkaline phosphatase. *Kosin Med J*. 2012;27(1):17-24. doi: 10.7180/kmj.2012.27.1.17.

24. Lovejoy JC, Champagne CM, de Jonge L, et al. Increased visceral fat and decreased energy expenditure during the menopausal transition. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(6):949-958. doi: 10.1038/ijo.2008.25.
25. Wehr E, Pilz S, Boehm BO, et al. The lipid accumulation product is associated with increased mortality in normal weight postmenopausal women. *Obesity*. 2011;19(9):1873-1880. doi: 10.1038/oby.2011.42.
26. Group ECW. Perimenopausal risk factors and future health. *Hum Reprod Update*. 2011;17(5):706-717. doi: 10.1093/humupd/dmr020.
27. Vimalaswaran KS, Berry DJ, Lu C, et al. Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts. *PLoS Med*. 2013;10(2):e1001383. doi: 10.1371/journal.pmed.1001383.
28. Dong J, Lau CW, Wong SL, Huang Y. Cardiovascular benefits of vitamin D. *Sheng Li Xue Bao*. 2014;66(1):30-36.
29. Kunutsor SK, Apekey TA, Steur M. Vitamin D and risk of future hypertension: meta-analysis of 283,537 participants. *Eur J Epidemiol*. 2013;28(3):205-221. doi: 10.1007/s10654-013-9790-2.
30. Vimal Karani S. Genetic research clarifies link between hypertension and Vitamin D deficiency. In: Proceedings of the European Human Genetic Conference; 2013 June 8-11; Paris, France. Paris, 2013.
31. Uemura H, Katsuura-Kamano S, Yamaguchi M, et al. Association between dietary calcium intake and arterial stiffness according to dietary vitamin D intake in men. *Br J Nutr*. 2014;112(8):1333-1340. doi: 10.1017/S0007114514002153.
32. Genazzani AR, Pluchino N, Luisi S, Luisi M. Estrogen, cognition and female ageing. *Hum Reprod Update*. 2007;13(2):175-187. doi: 10.1093/humupd/dml042.
33. Dhir A, Kulkarni SK. Antidepressant-like effect of 17beta-estradiol: involvement of dopaminergic, serotonergic, and (or) sigma-1 receptor systems. *Can J Physiol Pharmacol*. 2008;86(10):726-735. doi: 10.1139/y08-077.
34. Begliuomini S, Casarosa E, Pluchino N, et al. Influence of endogenous and exogenous sex hormones on plasma brain-derived neurotrophic factor. *Hum Reprod*. 2007;22(4):995-1002. doi: 10.1093/humrep/del479.
35. Vegeto E, Benedusi V, Maggi A. Estrogen anti-inflammatory activity in brain: a therapeutic opportunity for menopause and neurodegenerative diseases. *Front Neuroendocrinol*. 2008;29(4):507-519. doi: 10.1016/j.yfrne.2008.04.001.
36. Bromberger JT, Harlow S, Avis N, et al. Racial/ethnic differences in the prevalence of depressive symptoms among middle-aged women: The Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Am J Public Health*. 2004;94(8):1378-1385. doi: 10.2105/AJPH.94.8.1378.
37. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Nelson DB. Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(4):375-382. doi: 10.1001/archpsyc.63.4.375.
38. Mortel KF, Meyer JS. Lack of postmenopausal estrogen replacement therapy and the risk of dementia. *The J Neuro-psychiatry Clin Neurosci*. 1995;7(3):334-337. doi: 10.1176/jnp.7.3.334.
39. Wharton W, Gleason CE, Olson SR, et al. Neurobiological Underpinnings of the Estrogen — Mood Relationship. *Curr Psychiatry Rev*. 2012;8(3):247-256. doi: 10.2174/157340012800792957.
40. Pludowski P, Holick MF, Pilz S, et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality — a review of recent evidence. *Autoimmun Rev*. 2013;12(10):976-989. doi: 10.1016/j.autrev.2013.02.004.
41. Buell JS, Dawson-Hughes B, Scott TM, et al. 25-Hydroxyvitamin D, dementia, and cerebrovascular pathology in elders receiving home services. *Neurology*. 2010;74(1):18-26. doi: 10.1212/WNL.Ob013e3181beecb7.
42. Eyles DW, Burne TH, McGrath JJ. Vitamin D, effects on brain development, adult brain function and the links between low levels of vitamin D and neuropsychiatric disease. *Front Neuroendocrinol*. 2013;34(1):47-64. doi: 10.1016/j.yfrne.2012.07.001.
43. Дорофейков В.В., Задорожная М.С., Петрова Н.Н. Депрессия и витамин D // Психиатрия. — 2014. — № 2. — С. 84–90. [Dorofeykov VV, Zadorozhnaya MS, Petrova NN. Depression and vitamin D. *Psychiatry*. 2014;(2):84-90. (In Russ.)]
44. Shivakumar V, Kalmady SV, Amaresha AC, et al. Serum vitamin D and hippocampal gray matter volume in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2015;233(2):175-179. doi: 10.1016/j.psychres.2015.06.006.
45. Bener A, Saleh NM. Low vitamin D, and bone mineral density with depressive symptoms burden in menopausal and postmenopausal women. *J Midlife Health*. 2015;6(3):108-114. doi: 10.4103/0976-7800.165590.
46. Okereke OI, Singh A. The role of vitamin D in the prevention of late-life depression. *J Affect Disord*. 2016;198:1-14. doi: 10.1016/j.jad.2016.03.022.
47. Pettersen JA, Fontes S, Duke CL. The effects of Vitamin D Insufficiency and Seasonal Decrease on cognition. *Can J Neurol Sci*. 2014;41(4):459-465. doi: 10.1017/S0317167100018497.
48. Shen L, Ji HF. Vitamin D deficiency is associated with increased risk of Alzheimer's disease and dementia: evidence from meta-analysis. *Nutr J*. 2015;14:76. doi: 10.1186/s12937-015-0063-7.
49. Purdue-Smithe AC, Whitcomb BW, Szegda KL, et al. Vitamin D and calcium intake and risk of early menopause. *Am J Clin Nutr*. 2017;105(6):1493-1501. doi: 10.3945/ajcn.116.145607.
50. Buchanan JR, Santen R, Cauffman S, et al. The effect of endogenous estrogen fluctuation on metabolism of 25-hydroxyvitamin D. *Calcif Tissue Int*. 1986;39(3):139-144. doi: 10.1007/BF02555109.



51. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, et al. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr.* 2003;77(1):204-210. doi: 10.1093/ajcn/77.1.204.
52. Лесняк О.М., Никитинская О.А., Торопцова Н.В., и др. Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция у взрослого населения России и пациентов с остеопорозом (по материалам подготовленных клинических рекомендаций) // Научно-практическая ревматология. — 2015. — Т. 53. — № 4. — С. 403–408. [Lesnyak OM, Nikitinskaya OA, Toroptsova NV, et al. The prevention, diagnosis, and treatment of vitamin D and calcium deficiencies in the adult population of Russia and in patients with osteoporosis (according to the materials of prepared clinical recommendations). *Science-Practical Rheumatology.* 2015;53(4):403-408. (In Russ.)]

■ Адреса авторов для переписки (*Information about the authors*)

Юлия Евгеньевна Морозова\* — врач акушер-гинеколог. СПбГБУЗ «Поликлиника № 88, Женская консультация № 13», Санкт-Петербург, Россия. **E-mail:** moskwicheva.iulia@yandex.ru.

Марина Анатольевна Тарасова — засл. деят. науки РФ, д-р мед. наук, профессор. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия. **E-mail:** tarasova@ott.ru.

Yulia E. Morozova\* — MD. Women's Consultation Clinic No 13 affiliated with Saint Petersburg City Outpatient Clinic No 8, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** moskwicheva.iulia@yandex.ru.

Marina A. Tarasova — MD, PhD, DSci (Medicine), Professor, Honoured Scholar of the Russian Federation. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** tarasova@ott.ru.