

©О. В. Литвинова¹, О. П. Сокрут¹, І. Р. Мисула², В. М. Сокрут¹,
М. В. Сокрут¹, А. Г. Муллахметов³

¹Донецький національний медичний університет

²Тернопільський національний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

³МРЦ «Драйв-Медікал», м. Кропивницький

ГОМЕОКІНЕТИЧНА КЛАСИФІКАЦІЯ МЕНОПАУЗАЛЬНОГО СИНДРОМУ З УРАХУВАННЯМ «ВЕГЕТАТИВНОГО ПАСПОРТА» І ФОРМИ КОМОРБІДНОСТІ

Мета дослідження – розробка гомеокінетичної класифікації менопаузального синдрому (МПС) з урахуванням «вегетативного паспорта» і форми коморбідності.

Матеріали та методи. Базові результати для класифікації МПС отримані на клінічних кафедрах ДНМУ та у МРЦ «Драйв-Медікал» у 65 жінок в менопаузі. 47 практично здорових жінок склали контрольну групу. Пацієнти з МПС були поділені на дві групи згідно з даними спектрального аналізу серцевого ритму (САСР) та автоматизованого визначення «вегетативного паспорта». Вегетативну дисфункцію оцінювали за індексом симпато-вагусного балансу, використовуючи комп'ютерний електрокардіограф «ANS-Pro». Форму коморбідності встановлювали за рівнем внутрішньоклітинного кальцію у волоссі (МAB-діагностика). Статистичну обробку отриманих результатів дослідження проведено за допомогою варіаційного, непараметричного, кореляційного, регресивного, одно- й багатофакторного дисперсійного аналізу (програми «Microsoft Excel» і «Statistica-Stat-Soft», США).

Результати дослідження та їх обговорення. Проведені дослідження дозволили сформулювати ваготонічний та симпатотонічний гомеокінез, форму МПС і коморбідності. Симпатотоніки схильні до кальцій-надлишкової коморбідності (атеросклероз), окисних пошкоджень, домінування катаболічних гормонів, ацидозу, що формує МПС із відносною естрогеновою недостатністю. Ваготоніки схильні до кальцій-дефіцитної коморбідності (остеопороз), аутоімунної агресії, домінування анаболічних гормонів, алкалозу, що формує МПС з абсолютною естрогеновою недостатністю. Запропонована гомеокінетична класифікація враховує «вегетативний паспорт», форму коморбідності, порушення параметрів гомеокінезу.

Висновки. З урахуванням гомеокінетичної класифікації МПС розроблено клінічні тести визначення «вегетативного паспорта», форми соматогенії та типових клінічних синдромів органної недостатності (ТКСОН), що дозволяє складати реабілітаційний діагноз і передбачати реабілітаційну тактику.

Ключові слова: менопаузальний синдром; гомеокінетична класифікація; «вегетативний паспорт»; коморбідність; симпатотонія; ваготонія; реабілітація.

O. V. Lytvynova¹, O. P. Sokrut¹, I. R. Mysula², V. M. Sokrut¹, M. V. Sokrut¹, A. H. Mullakhmetov³

¹Donetsk National Medical University

²I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

³MRC «Drive-Medical», Kropyvnytskyi

HOMEOKINETIC CLASSIFICATION OF MENOPAUSAL SYNDROME TAKING INTO ACCOUNT THE «VEGETATIVE PASSPORT» AND THE FORM OF COMORBIDITY

The aim of the study – development and discussion of the homeokinetic/pathogenetic classification of menopausal syndrome (MPS) taking into account the «vegetative passport», impaired homeokinesis parameters, and the form of comorbidity.

Materials and Methods. The basic results for the MPS classification were obtained at the clinical departments of DNMU and at the Medical Rehabilitation Center «Drive-Medical» (n=65). 47 practically healthy people formed the control group. Patients with MPS were divided into two groups according to heart rate variability (HRV) spectral analysis data and automated determination of the «vegetative passport». The form of comorbidity was established by the level of intracellular calcium in the hair (MAB-diagnosis). Computer electrocardiographs «ANS-Pro» and «Cardiolab-2000» were used. Statistical processing was carried out using ANOVA/MANOVA, correlation and regression analysis.

Results and Discussion. The conducted studies allowed us to formulate vagotonic and sympathotonic homeokinesis, the form of MPS and comorbidity. Sympathotonics are prone to calcium-excessive comorbidity (atherosclerosis), oxidative damage, dominance of catabolic hormones, acidosis, which forms MPS with relative estrogen deficiency. Vagotonics are prone to calcium-deficient comorbidity (osteoporosis), autoimmune aggression, dominance of anabolic hormones, alkalosis, which forms MPS with absolute estrogen deficiency. The proposed homeokinetic classification takes into account the «vegetative passport», the form of comorbidity, and the impairment of homeokinesis parameters.

Conclusions. Taking into account the homeokinetic classification of MPS, clinical tests for determining the «vegetative passport», the form of somatogenia, and typical clinical syndromes have been developed, which allows for compiling a rehabilitation diagnosis and predicting rehabilitation tactics.

Key words: menopausal syndrome; homeokinetic classification; «vegetative passport»; comorbidity; sympathotonia; vagotonia; rehabilitation.

ВСТУП. Менопаузальний синдром (МПС, VMS) є одним із найбільш поширених типових клінічних синдромів органної недостатності (ТКСОН) у жінок середнього та старшого віку, який суттєво погіршує якість життя, працездатність та кардіометаболічний прогноз [1–5]. Відомо, що вазомоторні, психоемоційні, урогенітальні та метаболічні прояви МПС пов'язані не лише з віковим дефіцитом естрогенів, але й із порушенням вегетативної регуляції та параметрів гомеокінезу, які визначають індивідуальні варіанти адаптації, старіння та коморбідності. Прискорення епігенетичного старіння розглядають як одну з можливих причин ранньої менопаузи, що підсилює інтерес до епігенетичних регуляторів, молекулярних біомаркерів та індивідуалізованих підходів до терапії VMS/МПС [2]. Сучасні дослідження демонструють, що абсолютна та відносна естрогенова недостатність по-різному реалізуються залежно від генетично детермінованого «вегетативного паспорта» пацієнтки, щільності та чутливості естрогенових, серотонінергічних, адренергічних та холінергічних рецепторів [1, 6]. Причиною абсолютної естрогенової недостатності є повне або майже повне припинення синтезу яєчниками естрогенів при низькій щільності рецепторів, чутливих до естрогенів, на тлі ваготонії. При відносній естрогеновій недостатності сприйняття тканинами естрогенів залишається нормальним через високу щільність/чутливість рецепторів у симпатотоніків. У постменопаузі формуються різні фенотипи МПС – із переважанням тривожно-депресивних, паніко-фобічних, соматовегетативних чи урогенітальних проявів, що зумовлено порушенням балансу між симпатoadреналовою та вагоінсуліновою ланками вегетативної нервової системи [7, 8], змінами імунної відповіді, ремоделюванням кісткової тканини та судин, порушенням кальцієвого гомеостазу [1, 3–5]. Естрогени впливають на ключові нейромедіаторні системи (серотонін, ацетилхолін, норадреналін та глутамат), що порушує когнітивні функції, настрої та якість життя жінок у менопаузі [9–11], формують соматогенії [12–15]. «Вегетативний паспорт» та клінічну форму соматогенії визначають за тестами В. М. Сокрута [11] та індексом рівноваги вмісту серотоніну й гістаміну в крові (ІРБА) при біохімічному дослідженні крові [1]. Важливу роль відіграють кальцій-дефіцитна (на тлі остеопорозу) та кальцій-надлишкова (на тлі атеросклерозу) коморбідність, що відображають глибинні зрушення параметрів гомеокінезу та впливають на перебіг МПС, ризик переломів, серцево-судинних ускладнень та метаболічних порушень. Підтримують та відновлюють градієнти іонів у тканинах Ca^{2+} , Na^+ , K^+ , Cl^- та водні канали, порушення роботи яких впливає на патогенез та ускладнення МПС [16]. Форму коморбідності визначають за вмістом внутрішньоклітинного кальцію у волосі [1, 17], яка уточнює «вегетативний паспорт», корелює з показником симпатовагусної рівноваги, показує векторність порушення параметрів гомеокінезу та схильність до адренергічних серотонін-надлишкових паніко-фобічних чи ацетилхолінових серотонін-дефіцитних тривожно-депресивних соматогеній [4]. Параметри гомеокінезу оцінюють за індексами рівноваги системи-антисистеми згідно з вегетогомеокінетичною теорією патології В. М. Сокрута [1]. Попри значний обсяг даних щодо гормонального, імунного, метаболічного та психоемоційного ремоделювання в менопаузі [18–20], більшість клінічних класифікацій МПС залишаються переважно

симптомоцентричними та не враховують «вегетативний паспорт», форму коморбідності та параметри гомеокінезу як єдину патогенетичну вісь [3, 5, 9–11, 21, 22]. В умовах розвитку реабілітаційної та спортивної медицини як «науки з оптимізації порушених параметрів гомеокінезу та механізмів адаптації» особливо актуальним є створення патогенетичних класифікацій ТКСОН, які дозволяють не лише описати клінічну картину, а й обґрунтувати диференційовані реабілітаційні програми [1, 15, 18, 19]. У цьому контексті розробка гомеокінетичної класифікації МПС з урахуванням «вегетативного паспорта», форми кальцій-залежної коморбідності та порушень параметрів гомеокінезу є актуальним завданням сучасної реабілітаційної медицини. Такий підхід дозволяє перейти від описової до патогенетично орієнтованої стратифікації пацієнток, підвищити точність реабілітаційного діагнозу та індивідуалізувати тактику ведення жінок у менопаузі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Базові результати для класифікації МПС отримано сучасними методами дослідження на клінічних кафедрах: акушерства та гінекології; реабілітаційної та спортивної медицини Донецького національного медичного університету (ДНМУ, ЦНДЛ); МРЦ «Драйв-Медікал». 65 жінок у менопаузі (МПС підтверджували рівнем естрадіолу <30 пг/мл) було поділено на дві групи відповідно до даних спектрального аналізу серцевого ритму (CACRP) та автоматизованого визначення параметрів гомеокінезу і «вегетативного паспорта» [11]. Показники норми вивчали у групі здорових осіб в аналогічній віковій категорії у 47 практично здорових людей цієї вікової категорії (контрольна група). Для визначення форми коморбідності досліджували рівень кальцію (Ca) у крові та волосі, що визначали методом спектрального аналізу волосся (MAB-діагностика – мультиелементний аналіз волосся), цей рівень, співвіднесений зі значеннями норми, виступав «точкою відліку» в діагностиці типу коморбідності [12]. Використовували атомно-абсорбційний спектрометр «SolAAr-Mk2-MOZe» з електрографітовим атомізатором (Великобританія). Остеопороз підтверджували результатами двохенергетичної рентгенівської остеоденситометрії проксимального відділу стегнової кістки («QDR-4500-Delphi-Hologic», США), а ознаки атеросклерозу встановлювали при УЗ-діагностиці судин. Оцінку вегетативного тонузу здійснювали за допомогою комп'ютерного електрокардіографа «ANS-Pro» (Україна). Спектральний аналіз п'ятихвилинних послідовностей RR-інтервалів електрокардіограм проводили за допомогою методу швидкого перетворення Фур'є, визначали потужність LF (Low Frequency – зона низьких частот (0,05–0,15 Гц) і HF (High Frequency – зона високих частот (0,15–0,5 Гц), а також індекс симпатовагусної рівноваги (ICBP – LF/HF). Більш стійким і достовірним виявився «вегетативний паспорт», що базується на структурних змінах параметрів гомеокінезу. Форма соматогенії значною мірою залежала від «вегетативного паспорта» і враховувала серотонінову недостатність (ацетилхолінова, серотонін-дефіцитна тривожно-депресивна чи адренергічна серотонін-надлишкова паніко-фобічна), що підтверджували за допомогою тестів В. М. Сокрута [11]. Біохімічними методами вивчали гормональний профіль (естрогени E_2 , прогестини, кортизол, інсулін, пролактин, тироксин), вміст/активність і баланс продуктів ПОЛ й антиоксидантів, рівень у крові БАР (гістаміну й серотоніну).

Високий рівень гістаміну вказував на запуск автоімунних процесів. Про стан ПОЛ судили за рівнем первинних та вторинних продуктів ПОЛ у крові (ДК, МДА, ПГЕ). Статистичну обробку отриманих результатів дослідження проведено за допомогою варіаційного, непараметричного, кореляційного, регресивного, одно- (ANOVA) і багатофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсійного аналізу (програми «Microsoft Excel» і «Statistica-Stat-Soft», США).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Проведені дослідження дозволили визначити інформативні показники «вегетативного паспорта» пацієнта, сформулювати ваготонічний та симпатотонічний гомеокінез, форму МПС і коморбідності. Симпатотоніки (основний медіатор – норадреналін) схильні до кальцій-надлишкової коморбідності, адренергічних, серотонін-надлишкових паніко-фобічних соматогеній, що підтверджують результати САСР, психологічне тестування; розвиваються окисні пошкодження в уrogenітальній системі на тлі атеросклерозу, що формує симпатотонічний МПС із відносною естрогеновою недостатністю [21, 22]. Ваготоніки (основний медіатор – ацетилхолін) схильні до кальцій-дефіцитної коморбідності (остеопорозу), ацетилхолінових, серотонін-дефіцитних тривожно-депресивних соматогеній, які запускають механізми автоімунної агресії при МПС з абсолютною естрогеновою недостатністю і порушеннями венозного відтоку з малого таза [23]. Результати варіаційної пульсометрії, потужність спектрів серцевого ритму в діапазонах LF і HF, а також їх співвідношення LF/HF (індекс симпатовагусної рівноваги) підтверджували значну роль «вегетативного паспорта»/вегетативної дисфункції в патогенезі МПС (табл. 1). Ці показники дозволили провести розподіл жінок у менопаузі (рівень естрадіолу <30 пг/мл) на

групи: першу – ваготоніки з абсолютною естрогеновою недостатністю та другу – симпатотоніки з естрогеновою недостатністю, – і в подальшому підтвердити розподіл пацієнтів відповідно до клініко-лабораторно-інструментального аналізу [24, 25]. У контрольній групі (норма) потужність LF = 786,2±20,5, HF = 489,1±12,4, співвідношення LF/HF = 1,61±0,05.

Індекс симпатовагусної рівноваги в контрольній групі – 1,61±0,05. Його значення >1,66 вказували на домінування симпатотонії, а <1,55 відображали ваготонію. Отримані результати індексу LF/HF показали доцільність його використання як діагностичного критерію визначення «вегетативного паспорта» і форми МПС. Отримані закономірності та тісний кореляційний зв'язок параметрів різних форм МПС із «вегетативним паспортом» підтверджували «вегетогомеокінетичну теорію патології», яка відображала еволюцію концепції стресу, формування дизадаптації [1]. Форми коморбідності уточнювали «вегетативний паспорт» пацієнта (табл. 2).

У жінок-ваготоніків у менопаузі з абсолютною естрогеновою недостатністю визначали кальцій-дефіцитну (через внутрішньоклітинний алкалоз за рахунок підвищення вмісту калію), у симпатотоніків із МПС із відносною естрогеновою недостатністю – кальцій-надлишкову коморбідність, що пов'язують із пермісивними властивостями норадреналіну й адреналіну підвищувати рівень внутрішньоклітинного кальцію. Більш інформативними виявились показники кальцію у волоссі, які можуть бути використані для визначення «вегетативного паспорта» і патогенетичної форми МПС. Кальцій-дефіцитна та кальцій-надлишкова коморбідність дозволила виділити форми ТКСОН, в тому числі соматогенії, та розробити гомеокінетичну класифікацію МПС (залежно від порушень

Таблиця 1. Показники спектрального аналізу ритму серця (САСР) у жінок у менопаузі з різними формами МПС і «вегетативним паспортом» (M±m)

Групи	Показники		
	LF	HF	LF/HF
Група здорових жінок (n=47)	783,2±22,4	485,1±12,9	1,61±0,05
Група 1. Ваготоніки з МПС з абсолютною естрогеновою недостатністю (n=39)	348,7±7,2*	370,7±12,3*	0,94±0,04*
Група 2. Симпатотоніки з МПС з відносною естрогеновою недостатністю (n=26)	614,8±10,6*	321,8±13,2*	2,02±0,09*

Примітка. * – p<0,05 – достовірна різниця показників порівняно з контрольною групою.

Таблиця 2. Розподіл жінок у менопаузі з різним «вегетативним паспортом» за показниками мінеральної щільності кістки (BMD) та вмісту кальцію в крові та волоссі (M±SE)

Ознаки	Контрольна група	Групи хворих із МПС	
		група 1 – ваготоніки Са-дефіцитна коморбідність	група 2 – симпатотоніки, Са-надлишкова коморбідність
BMD, -SD	2,2±0,6	0,9±0,2	2,1±0,1
Са у крові, мг/л	99,5±3,7	65,8±2,1	57,5±1,6
Са у волоссі, мкг/г	302,3±17,2	218,6±19,4*	384,3±20,3*

Примітка. * – p<0,05 – достовірна різниця показників порівняно з контрольною групою (здорові люди).

на системному рівні регуляції гомеокінезу), яка є основою клініко-реабілітаційно-функціонального діагнозу:

Гомеокінетична/патогенетична класифікація МПС

1. Дисневротичний МПС (МПС, поєднаний із психо- та соматогенією).

1.1. Ваготонічний ацетилхоліновий варіант:

– абсолютна естрогенова недостатність: серотонін-дефіцитні тривожно-депресивні соматогенії; об'ємзалежна артеріальна гіпертензія.

1.2. Симпатотонічний адренергічний варіант:

– відносна естрогенова недостатність: серотонін-надлишкові маніакально-паніко-фобічні реакції; симпатoadrenalova артеріальна гіпертензія.

2. Дисгормональний МПС.

2.1. Гормоно-анаболічний (стрес-лімітувальний) варіант:

– із абсолютною естрогеновою недостатністю; поєднання з інсулінорезистентним синдромом гіперглікемії (СХГ).

2.2. Гормоно-катаболічний (стрес-індукувальний) варіант:

– із відносною естрогеновою недостатністю; поєднання з інсулінодефіцитним СХГ.

3. Дизимунний МПС.

3.1. Алергічний варіант:

– з абсолютною естрогеновою недостатністю; поєднання з еозинофільною астмою; колагенозами; автоімунні дермо- та артропатії.

3.2. Імунодефіцитний варіант:

– із відносною естрогеновою недостатністю; поєднання із симпатотонічним нейтрофілічним астматичним синдромом.

4. Дисметаболический МПС.

4.1. Алкалозний, трофотропний, кальцій-дефіцитний варіант:

– з абсолютною естрогеновою недостатністю на тлі остеопорозу, мікозних вагінітів;

4.2. Ацидозний, ерготропний, кальцій-надлишковий варіант:

– із відносною естрогеновою недостатністю на тлі атеросклерозу.

Недостатність функції органів ($НФ_{0-4}$) дозволяє виявити ступінь адаптації (*субкомпенсація (адаптаційний синдром)*); *декомпенсація (дизадаптаційний синдром)*. За ступенем адаптації та функціональної урогенітальної недостатності $НФ_{0-4}$ поділяють на: $ФК-0$ – немає порушень функції; $ФК-1$ – є легкі порушення функції (не більше 25 %); $ФК-2$ – помірне порушення функції (від 25 до 50 %); $ФК-3$ – значне порушення функції (від 51 до 75 %), яке не компенсується або слабо компенсується; $ФК-4$ – різко виражене і повне (понад 75 %) порушення функції, що не компенсується.

Ступінь взаємозв'язку між станом центральної нервової системи (в тому числі вегетативної), ендокринною регуляцією, імунітетом, метаболізмом та морфофункціональним станом органів урогенітальної системи дозволив установити порушення параметрів гомеокінезу при МПС [1, 3]. У формуванні дисневротичного МПС важливу роль відіграють ліганди – молекули, які контактують із рецептором, викликаючи біологічну реакцію або блокуючи його (гормони або серотонін-ендогенний ліганд для 5-HT-рецепторів). При депресії часто спостерігають від-

сутність серотоніну або знижену чутливість рецепторів, що обґрунтовує використання антидепресантів (наприклад, SIOS) [4, 23], активаторів рецепторів естрогенів та епігенетичних регуляторів [24]. Ефективність нового селективного модулятора естрогенових рецепторів (оспеміфен) для лікування диспареунії пов'язана з вувльвованальною атрофією у жінок при постменопаузі. Оспеміфен (60 мг/добу) при МПС із диспареунією зменшує індекс болю на 78 % проти 15 % за плацебо ($P<0,001$), покращує вологість та pH і не збільшує ризик ВТЕ або маткової кровотечі, що підтверджує доцільність його призначення на тлі симпатотонії [25, 26]. Вазомоторні симптоми (припливи, нічна пітливість) на тлі абсолютної естрогенової недостатності усуваються прийманням фезолінетанту (антагоніст NK3R), який зменшує частоту припливів та покращує якість життя без серйозних побічних ефектів [27, 28]. Симпатотонія лежить в основі насильницьких, гіперактивних реакцій, а ваготонія – інгібіторних, відчуження. Серотонінергічні реакції формують відчуття паніки й фобії [4]. Зростання вмісту гістаміну в крові на тлі серотонінової недостатності запускає алергічні реакції та розвиток тривожно-депресивних станів. Дисбаланс між гілками вегетативної нервової системи в жінок у період менопаузи створює вегетативний «портрет» (симпатотонію чи ваготонію), що потребує диференційованого підходу в реабілітації жінок після менопаузи й проводиться з урахуванням механізмів пошкодження тканин/клітин через автоімунну агресію чи окисний стрес, «кальцієвий апоптоз», які лежать в основі різних фенотипів МПС [1]. Запропонована техніка гомеокінетичного дихання за Муллахметовим – Сокрутом реалізувала свій позитивний вплив на параметри гомеокінезу через оптимізацію кислотно-лужного балансу крові [29]. Вдосконалення нейропсихологічних параметрів при терапії ЗГТ повинно проводитись з акцентом на холінергічну або адренергічну чи серотонінергічну регуляцію [30, 31]. При МПС формується гіперчутливість імунної системи у ваготоніків і гіпочутливість у симпатотоніків [9, 10], що вказує на різні ключові механізми пошкодження, які потребують відповідних терапевтичних підходів щодо відновлення імунної функції у жінок при дизимунному МПС. Ваготонія формує схильність до остеопорозу (кальцій-дефіцитна коморбідність) за рахунок активації лужних фосфатаз, а симпатотонія при МПС викликає схильність до атеросклерозу через закислене середовище й активацію кислих фосфатаз, що підтверджує правильність диференційованого призначення препаратів кальцію. Збільшення споживання кальцію пов'язане з підвищеним ризиком діабету ($OR\ 3,40; p=0,031$), особливо на тлі симпатотонії, що диктує обережне використання добавок кальцію при ацидозному дисметаболическому МПС [31]. На тлі симпатотонії, гіперкатехоламінемії та вивільнення гормонів стресу спостерігають звуження судин та порушення мікроциркуляції, формуються «ішемічні органи», що зумовлює, навпаки, використання антагоністів кальцію саме при симпатотонічному МПС на тлі кальцій-надлишкової коморбідності. У жінок симпатотоніків у постменопаузі з інсулінодефіцитним СХГ призначення ресвератролу та вітаміну С (у поєднанні та окремо) зменшувало рівень маркерів окисного стресу (ліпо- та білкові окиснення, загальна здатність антиоксидантів) і глікемічного профілю. Поєднання цих препаратів показало зниження вільних радикалів до 33 %,

малондіальдегіду до 26–38 % та збільшення антиоксидантного потенціалу на 30 %, що підтверджувало потенційні переваги складної антиоксидантної терапії в постменопаузі саме на тлі симпатотонії [32]. У жінок ваготоніків при алкалозному МПС перевагу віддають вітаміну D, який бере участь в обміні фосфором, кальцієм [33, 34]. Важливо попередньо визначати вихідний рівень внутрішньоклітинного кальцію у волоссі для встановлення форми коморбідності та проводити оцінку симпатовагусного індексу. Ваготонія лежить в основі гіпоксичних змін у тканинах із розвитком «застійних органів» при ускладненнях МПС – ендометріоз, остеопороз через запуск автоімунної агресії, що потребує десенсибілізуючої венотонічної терапії. Симпатотонія визначає схильність до помірно/тяжкої диспареунії на тлі вагінальної атрофії у зв'язку з посиленням запалення через окиснювальний стрес, активацію ПОЛ на тлі атеросклерозу. Серонегативна/нейтрофільна урогенітальна патологія при МПС зумовлена місцевою гіперреактивністю, активацією ПОЛ. Підвищений вміст внутрішньоклітинного кальцію викликає апоптоз – «calroptosis» [29]. При симпатотонії надлишок кальцію (кальцій-надлишкова коморбідність) запускає механізм загибелі клітин, що потребує призначення блокаторів кальцієвих каналів. При ваготонії на тлі остеопорозу треба розглядати методи діагностики МПС, остеопорозу (остеометрії) та призначення: ЗГТ, бісфосфонатів, вітаміну D + кальцій, фізичного навантаження [33]. Висока поширеність сексуальних розладів (зниження лібідо, тяжкість МПС) на тлі зниження естрогену, соматогенії та хронічних урогенітальних захворювань потребує нових диференційованих підходів до скринінгу та ранньої терапії різних форм МПС. Жінкам ваготонікам показана шестиденна оздоровча програма на морі (йога, нордична ходьба, гомеокінетичне дихання), яка збільшує рівень ранкового кортизолу (AVE, AUCg), особливо у жінок з ожирінням. Старіння проявилось зменшенням AUCi, що вказує на вплив сну та маси тіла на реакції адаптації при ваготонії [33]. Деносумаб значно збільшує мінеральну щільність поперекового відділу хребта та стегна порівняно з плацебо і, як правило, не поступається бісфосфонатам в цьому випадку. За ризиком переломів деносумаб не був статистично гіршим, ніж інші групи, а профіль безпеки був порівнянним із бісфосфонатами [34]. Гомеокінетична класифікація МПС з урахуванням «вегетативного паспорту» й форми коморбідності лежить

в основі інноваційних тестів за їх визначенням, що дозволяє встановити реабілітаційний діагноз та передбачити реабілітаційну тактику.

ВИСНОВКИ. 1. У патогенезі менопаузального синдрому (МПС) ключову роль відіграють «вегетативний паспорт», порушення параметрів гомеокінезу та кальцій-залежна коморбідність. Ваготонічний гомеокінез у поєднанні з кальцій-дефіцитною коморбідністю формує МПС з абсолютною естрогеновою недостатністю, який клінічно асоціюється з ацетилхоліновою, серотонін-дефіцитною тривожно-депресивною соматогенією, схильністю до ендометріозу, мікозних вагінітів та остеопорозу. Симпатотонічний гомеокінез разом із кальцій-надлишковою коморбідністю (атеросклероз) лежить в основі ацидозного МПС із відносною естрогеновою недостатністю, що поєднується з адренергічними, серотонін-надлишковими паніко-фобічними реакціями і підвищеним ризиком диспареунії та сексуальних розладів на тлі ураження урогенітальної системи.

2. Проведений клініко-патогенетичний аналіз МПС з абсолютною та відносною естрогеновою недостатністю, доповнений оцінкою «вегетативного паспорта» (за даними спектрального аналізу серцевого ритму) та форм кальцій-дефіцитної/кальцій-надлишкової коморбідності (за рівнем внутрішньоклітинного кальцію у волоссі), дозволив виділити гомеокінетичні варіанти МПС: дисневротичний, дисгормональний, дизімунний, дисметаболічний, дисциркуляторний та дизелементозний. Запропонована гомеокінетична/патогенетична класифікація МПС базується на «вегетативному паспорті», порушенні параметрів гомеокінезу та формі коморбідності й відображає системний, органний та клітинний рівні дизадаптації.

3. З урахуванням гомеокінетичної класифікації МПС розроблено клінічні тести для визначення «вегетативного паспорта», форми соматогенії та типових клінічних синдромів органної недостатності (ТКСОН), що у поєднанні з оцінкою ступеня функціональної недостатності (НФ₀₋₄) дозволяє формувати реабілітаційний діагноз і прогнозувати реабілітаційну тактику. Запропонований підхід створює підґрунтя для індивідуалізованих реабілітаційних програм у жінок із різними фенотипами МПС, зокрема з урахуванням вегетативного статусу, кальцієвої коморбідності та провідних механізмів ушкодження (автоімунна агресія, окисний стрес, «кальцієвий апоптоз»).

СПИСОК БІБЛІОГРАФІЧНИХ ПОСИЛАНЬ

1. Порушення параметрів гомеокінезу при патології суглобів та їх ендопротезуванні : наукова монографія / М. В. Сокрут та ін. Львів : вид-во ПП «Магнолія 2006», 2024. 310 с.
2. Exploring the causal association between epigenetic clocks and menopause age: insights from a bidirectional Mendelian randomization study / L. Wang et al. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024. 15. 1429514. DOI: 10.3389/fendo.2024.1429514.
3. Mapping global prevalence of menopausal symptoms among middle-aged women: a systematic review and metaanalysis / Y. Fang et al. *BMC Public Health*. 2024. Vol. 24.
4. Neuroendocrine pathogenesis of perimenopausal depression: epigenetics, monoamines, neuroinflammation and

HPA-HPG axis interactions / X. Han et al. *Front Psychiatry*. 2023. 14. 1162501. DOI: 10.3389/fpsy.2023.1162501.

5. Identifying the different subtypes in menopausal symptoms among middle-aged women in China: a latent class analysis / D. Zhao et al. *Menopause*. 2021. 28 (12). 1418–1427. DOI: 10.1097/GME.0000000000001864.

6. Mapping global prevalence of menopausal symptoms among middle-aged women: a systematic review and meta-analysis / Y. Fang et al. *BMC Public Health*. 2024. 24. P. 1767. DOI: 10.1186/s12889-024-19280-5.

7. Cognition, mood and sleep in menopausal transition: the role of estrogen-mediated modulation of multiple neurotransmitter

- systems / E. Troisi López et al. *Medicina (Kaunas)*. 2023. 59 (10). P. 668. DOI: 10.3390/medicina55100668.
8. Blunted cardiac autonomic response to active standing in post-menopausal women: evidence from heart rate variability analysis / R. Santos-Rodríguez et al. *Front Cardiovasc Med*. 2024. 11. 1402086. DOI: 10.3389/fcvm.2024.1402086.
9. Zhang Y., Tan X., Tang C. Estrogen-immuno-neuromodulation disorders in menopausal depression. *J Neuroinflammation*. 2024. 21. P. 159. DOI: 10.1186/s12974-024-03152-1.
10. Menopausal hormone therapy and women's health: An umbrella review / G-Q. Zhang et al. *PLoS Med*. 2021. 18 (8). e1003731. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003731.
11. Сокрут В. М. Клінічний тест визначення форми соматогенії. URL: <https://sokrut.com/somatogenytest2>.
12. Сокрут М. В. Елементоз при патології суглобів та ендотропезуванні : монографія. Слов'янськ : Друкарський двір, 2021. 218 с.
13. Huang, Y., Wang, Y. Vago-Sympathetic Index in Health and Disease: Implications for Clinical Practice. *Clinical Autonomic Research*. 2022. Vol. 32, No. 2, P. 101–110.
14. Heart Rate Variability Biofeedback Improves Emotional and Physical Health and Performance: A Systematic Review and Meta-Analysis / P. M. Lehrer et al. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*. 2020. Vol. 45, No. 3. P. 109–129. DOI: 10.1007/s10484-020-09466-z.
15. Frasch M. G., Courchesne M., Cao M. J., Desrochers, A. Modulation of vagal activity may help reduce neurodevelopmental disorders in offspring exposed to pre-eclampsia. *Frontiers in Immunology*. 2023. 14. 1280334. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1280334.
16. Mai K., Maverakis E., Li J., Zhao M. Maintaining and Restoring Gradients of Ions in the Epidermis: The Role of Ion and Water Channels in Acute Cutaneous Wound Healing. *Advances in Wound Care (New Rochelle)*. 2023. Vol. 12 (12). P. 696–709. DOI: 10.1089/wound.2022.0128. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10615091/>.
17. The Predictive Value of Serum Calcium on Heart Rate Variability in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus / K. Li et al. *Frontiers in Endocrinology*. 2022. Vol. 13. Article 864008. URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2022.864008/full>.
18. Paschou S. A., Athanasiadou K. I., Papanas N. Menopausal Hormone Therapy in Women with Type 2 Diabetes Mellitus: An Updated Review. *Diabetes Therapy*. 2024. Vol. 15. P. 741–748. DOI: 10.1007/s13300-024-01546-1.
19. Role of vitamin D in menopausal women's health: implications for calcium-phosphate metabolism, immunity, and quality of life / X. Li et al. *Front Physiol*. 2023. 14. 1211896. DOI: 10.3389/fphys.2023.1211896.
20. Calcium influx-induced lytic cell death disrupts skin immune homeostasis / Y. Du et al. *Cell Discovery*. 2023. Vol. 9. Article 124. DOI: 10.1038/s41421-023-00623-2. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10728102/>.
21. Nguyen T. N., Zhang R., Sino C. Correlation of somatic and psychological symptoms during menopausal transition: a systematic review. *Menopause*. 2019. Vol. 26, No. 6. P. 666–676.
22. Carter J. Vasomotor symptoms of menopause, autonomic dysfunction, and cardiovascular risk. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2023. Vol. 325, No. 1. H15–H25.
23. Gasparyan S. A., Chotchaeva A. M., Karpov S. M. Cognitive and psychoemotional changes in menopausal transition: the possibility of medical correction. *Probl Endokrinol*. 2023. Vol. 69, No. 1. P. 86–95.
24. Zhang Y., Zhao Z., Sun Y. Neuroendocrine mechanisms of perimenopausal depression: insights from epigenetics. *Front Aging Neurosci*. 2023. Vol. 15. P. 110.
25. Portman D. J., Bachmann G. A.; Ospemifene Study Group. Ospemifene, a novel selective estrogen receptor modulator, for treating dyspareunia associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy – results from a pivotal phase 3 randomized trial. *Menopause*. 2013. 20 (6). 623–630. DOI: 10.1097/GME.0b013e3181c1ac01.
26. Efficacy and safety of ospemifene for treatment of dyspareunia associated with vulvovaginal atrophy: integrated analysis of two phase 3 trials / S. A. Kingsberg et al. *Menopause*. 2022. 29 (5). P. 485–492. DOI: 10.1097/GME.0000000000001925.
27. Efficacy and safety of fezolinetant for vasomotor symptoms in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis / S. M. M. Akhtar et al. *Int J Gynaecol Obstet*. 2024. 166 (3). P. 969–983. DOI: 10.1002/ijgo.15467.
28. Fezolinetant for treatment of moderate-to-severe vasomotor symptoms associated with menopause (SKYLIGHT 1): a phase 3 randomised controlled study / S. Lederman et al. *Lancet*. 2023. 401 (10382). P. 1091–1102. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00085-5.
29. Гомеокінетична класифікація астматичного синдрому з урахуванням вегетативного паспорта і форми коморбідності / В. М. Сокрут та ін. *Медична наука України*. 2025. 21 (3). P. 69–75. DOI: 10.32345/2664-4738.3.2025.07.
30. Eslick E. M., Jones G. L., O'Connor R. Sexual Dysfunction in Menopausal Women: Prevalence and Predictors. *Climacteric*. 2019. Vol. 22, no. 5. P. 503–510.
31. Vehmas T., Itkonen L., Lipsanen S. Osteoporosis after menopause: diagnosis and treatment approaches. *Maturitas*. 2021. Vol. 147. P. 8–14.
32. The Administration of Resveratrol and Vitamin C Reduces Oxidative Stress in Postmenopausal Women – A Pilot Randomized Clinical Trial / A. Montoya-Estrada et al. *Nutrients*. 2024. 16 (21). P. 3775. DOI: 10.3390/nu16213775.
33. Changes in cortisol awakening responses (CAR) in menopausal women through short-term marine healing retreat program with specific factors affecting each CAR index / Y. Moon et al. *PLoS One*. 2023. 18 (4). e0284627. DOI: 10.1371/journal.pone.0284627.
34. The Clinical Effectiveness of Denosumab (Prolia®) for the Treatment of Osteoporosis in Postmenopausal Women, Compared to Bisphosphonates, Selective Estrogen Receptor Modulators, and Placebo: A Systematic Review and Network Meta-Analysis / M. R. Moshi et al. *Calcif Tissue Int*. 2023. 112 (6). P. 631–646. DOI: 10.1007/s00223-023-01078-z.

REFERENCES

1. Sokrut, M.V., Hozhenko, A.I., Klymovitskyi, F.V., Sokrut, V.M., Sokrut, O.P., Popov, V.M., ... & Liakh, Yu.Ye. (2024). Porushennia parametriv homeokinezu pry patolohii suhlobov ta yikh endoprotezuuvanni: naukova monohrafiia [Violation of homeocinesis parameters in joint pathology and their endoprosthetics: a scientific monograph]. Lviv: PP «Magnoliia 2006» [in Ukrainian].
2. Wang, L., Xu, S., Chen, R., Ding, Y., Bao, M., He, B., et al. (2024). Exploring the causal association between epigenetic clocks and menopause age: insights from a bidirectional Mendelian randomization study. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 15, 1429514. DOI: 10.3389/fendo.2024.1429514.
3. Fang, Y., Liu, F., Zhang, X., et al. (2024). Mapping global prevalence of menopausal symptoms among middle-aged women: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*, 24, 1767.
4. Han, X., Gu, Y., Li, T., Qian, H., Wang, J., & Huang, X. (2023). Neuroendocrine pathogenesis of perimenopausal depression: epigenetics, monoamines, neuroinflammation and HPA-HPG axis interactions. *Front Psychiatry*, 14, 1162501. DOI: 10.3389/fpsy.2023.1162501.
5. Zhao, D., Lv, G., Zhang, Y., Xie, Z., Wang, Q., Zhou, M., & Li, P. (2021). Identifying the different subtypes in menopausal symptoms among middle-aged women in China: a latent class analysis. *Menopause*, 28(12), 1418–1427. DOI: 10.1097/GME.0000000000001864.
6. Fang, Y., Liu, F., Zhang, X., Chen, L., Liu, Y., Yang, L., et al. (2024). Mapping global prevalence of menopausal symptoms among middle-aged women: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*, 24, 1767. DOI: 10.1186/s12889-024-19280-5.
7. Troisi López, E., Santos-Rodríguez, R., López-Alonso, A., González De la Calle, H., Martín-Ruiz, I., Martínez-Vázquez, C., et al. (2023). Cognition, mood and sleep in menopausal transition: the role of estrogen-mediated modulation of multiple neurotransmitter systems. *Medicina (Kaunas)*, 59(10), 668. DOI: 10.3390/medicina55100668.
8. Santos-Rodríguez, R., Troisi López, E., Blasco-Lafarga, C., Monferrer-Marín, J., et al. (2024). Blunted cardiac autonomic response to active standing in post-menopausal women: evidence from heart rate variability analysis. *Front Cardiovasc Med*, 11, 1402086. DOI: 10.3389/fcvm.2024.1402086.
9. Zhang, Y., Tan, X., & Tang, C. (2024). Estrogen-immuno-neuromodulation disorders in menopausal depression. *J Neuroinflammation*, 21, 159. DOI: 10.1186/s12974-024-03152-1.
10. Zhang, G.-Q., Chen, J.-L., Luo, Y., Mathur, M.B., Anagnostis, P., Nurmatov, U., et al. (2021). Menopausal hormone therapy and women's health: An umbrella review. *PLoS Med*, 18(8), e1003731. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003731.
11. Sokrut, V.M. (n.d.). Klinichniy test vyznachennia formy somatohenii [Clinical test for determining the form of somatogeny]. Retrieved from: <https://sokrut.com/somatogenytest2> [in Ukrainian].
12. Sokrut, M.V. (2021). Elementoz pry patolohii suhlobov ta endoprotezuuvanni: monohrafiia [Elementosis in joint pathology and endoprosthetics: a monograph]. Sloviansk: Drukarskyi dvir. 218 [in Ukrainian].
13. Huang, Y., & Wang, Y. (2022). Vago-Sympathetic Index in Health and Disease: Implications for Clinical Practice. *Clinical Autonomic Research*, 32(2), 101-110.
14. Lehrer, P.M., et al. (2020). Heart Rate Variability Biofeedback Improves Emotional and Physical Health and Performance: A Systematic Review and Meta Analysis. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 45(3), 109-129. DOI: 10.1007/s10484-020-09466-z.
15. Frasch, M.G., Courchesne, M., Cao, M.J., & Desrochers, A. (2023). Modulation of vagal activity may help reduce neurodevelopmental disorders in offspring exposed to pre-eclampsia. *Frontiers in Immunology*, 14, 1280334. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1280334.
16. Mai, K., Maverakis, E., Li, J., & Zhao, M. (2023). Maintaining and Restoring Gradients of Ions in the Epidermis: The Role of Ion and Water Channels in Acute Cutaneous Wound Healing. *Advances in Wound Care (New Rochelle)*, 12(12), 696-709. DOI: 10.1089/wound.2022.0128.
17. Li, K., et al. (2022). The Predictive Value of Serum Calcium on Heart Rate Variability in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Frontiers in Endocrinology*, 13, Article 864008. Retrieved from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2022.864008/full>.
18. Paschou, S. A., Athanasiadou, K. I., & Papanas, N. (2024). Menopausal Hormone Therapy in Women with Type 2 Diabetes Mellitus: An Updated Review. *Diabetes Therapy*, 15, 741-748. DOI: 10.1007/s13300-024-01546-1.
19. Li, X., Zhang, J., Liu, Y., Song, Y., Wang, Q., et al. (2023). Role of vitamin D in menopausal women's health: implications for calcium-phosphate metabolism, immunity, and quality of life. *Front Physiol*, 14, 1211896. DOI: 10.3389/fphys.2023.1211896.
20. Du, Y., Qi, X., Zhang, L., Yang, Y., & Chen, T. (2023). Calcium influx-induced lytic cell death disrupts skin immune homeostasis. *Cell Discovery*, 9, Article 124. DOI: 10.1038/s41421-023-00623-2.
21. Nguyen, T.N., Zhang, R., & Sino, C. (2019). Correlation of somatic and psychological symptoms during menopausal transition: a systematic review. *Menopause*, 26(6), 666-676.
22. Carter, J. (2023). Vasomotor symptoms of menopause, autonomic dysfunction, and cardiovascular risk. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 325(1), H15–H25.
23. Gasparyan, S.A., Chotchaeva, A.M., & Karpov, S.M. (2023). Cognitive and psychoemotional changes in menopausal transition: the possibility of medical correction. *Probl Endokrinol*, 69(1), 86-95.
24. Zhang, Y., Zhao, Z., & Sun, Y. (2023). Neuroendocrine mechanisms of perimenopausal depression: insights from epigenetics. *Front Aging Neurosci*, 15, 110.
25. Portman, D.J., & Bachmann, G.A. (2013). Ospemifene, a novel selective estrogen receptor modulator, for treating dyspareunia associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy – results from a pivotal phase 3 randomized trial. *Menopause*, 20(6), 623-630. DOI: 10.1097/GME.0b013e3181c1ac01.
26. Kingsberg, S.A., Simon, J.A., Mirkin, S., Reiter, S., Lin, L., Kaunitz, A.M., et al. (2022). Efficacy and safety of ospemifene for treatment of dyspareunia associated with vulvovaginal atrophy: integrated analysis of two phase 3 trials. *Menopause*, 29(5), 485-492. DOI: 10.1097/GME.0000000000001925.
27. Akhtar, S.M.M., Ali, A., Khan, M.S., et al. (2024). Efficacy and safety of fezolinetant for vasomotor symptoms in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gynaecol Obstet*, 166(3), 969-983. DOI: 10.1002/ijgo.15467.
28. Lederman, S., Ottery, F.D., Cano, A., Santoro, N., Shapiro, M., Stute, P., et al. (2023). Fezolinetant for treatment of moderate-to-severe vasomotor symptoms associated with menopause (SKYLIGHT 1): a phase 3 randomized controlled study. *Lancet*, 401(10382), 1091-1102. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00085-5.
29. Sokrut, V.M., Lytvynova, O.V., Sokrut, O.P., Mullakhmetov,

A.H., Sokrut, M.V. (2025). Homeokinetychna klasyfikatsiya astmatychnoho syndromu z urakhuvannyam vehetatyvnoho pasporta i formy komorbidnosti [Homeokinetic classification of asthmatic syndrome taking into account the vegetative passport and the form of comorbidity]. *Medychna nauka Ukrainy [Medical Science of Ukraine]*, 21(3), 69-75. DOI: 10.32345/2664-4738.3.2025.07 [in Ukrainian].

30. Eslick, E.M., Jones, G.L., & O'Connor, R. (2019). Sexual Dysfunction in Menopausal Women: Prevalence and Predictors. *Climacteric*, 22(5), 503-510.

31. Vehmas, T., Itkonen, L., & Lipsanen, S. (2021). Osteoporosis after menopause: diagnosis and treatment approaches. *Maturitas*, 147, 8-14.

32. Montoya-Estrada, A., García-Cortés, A.Y., Romo-Yañez, J., Ortiz-Luna, G.F., Arellano-Eguiluz, A., Belmont-Gómez, A., et al. (2024). The Administration of Resveratrol and Vitamin

C Reduces Oxidative Stress in Postmenopausal Women – A Pilot Randomized Clinical Trial. *Nutrients*, 16(21), 3775. DOI: 10.3390/nu16213775.

33. Moon, Y., Lee, E., Lee, S., Son, G.-I., Byeon, H., Shin, H.-R., et al. (2023). Changes in cortisol awakening responses (CAR) in menopausal women through short-term marine healing retreat program with specific factors affecting each CAR index. *PLoS One*, 18(4), e0284627. DOI: 10.1371/journal.pone.0284627.

34. Moshi, M.R., Nicolopoulos, K., Stringer, D., Ma, N., Jenal, M., & Vreugdenburg, T. (2023). The Clinical Effectiveness of Denosumab (Prolia®) for the Treatment of Osteoporosis in Postmenopausal Women, Compared to Bisphosphonates, Selective Estrogen Receptor Modulators, and Placebo: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Calcif Tissue Int*, 112(6), 631-646. DOI: 10.1007/s00223-023-01078-z.

Отримано 02.09.2025

Прийнято до друку 23.09.2025

Електронна адреса для листування: poastma@gmail.com