

На правах рукописи

КОМЕДИНА

Вероника Игоревна

**ОПТИМИЗАЦИЯ ВЕДЕНИЯ ЖЕНЩИН НА ЭТАПЕ
МЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА С УЧЕТОМ ГОРМОНАЛЬНО -
МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ И ОСОБЕННОСТЕЙ
РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ЖИРОВОЙ ТКАНИ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук, доцент
кандидат физико-математических
наук

Юренева Светлана Владимировна
Чаговец Виталий Викторович

Официальные оппоненты:

Подзолкова Наталья Михайловна - доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Балан Вера Ефимовна - доктор медицинских наук, профессор, руководитель поликлинического отделения ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»

Ведущая организация:

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России

Защита диссертации состоится «22» ноября 2022 г. в 13:00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.022.01 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу 1179976 г. Москва, ул. Академика Опарина, д.4

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России
<https://science.ncagp.ru/upfiles/pdf/Komedina%20VI-disser.pdf?1356132607>

Автореферат разослан «__» _____ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Калинина Елена Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Период менопаузального перехода (МП), наряду с изменением продукции половых гормонов, нарушением менструального цикла (МЦ) и возникновением климактерических симптомов, ассоциирован с увеличением частоты метаболических нарушений. В период МП, независимо от хронологического старения, происходят изменения липидного и углеводного обмена, ускоренное накопление жировой и снижение мышечной массы, перераспределение жировой ткани с формированием висцерального ожирения, развивается эндотелиальная дисфункция, что повышает риск развития сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа) и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые являются основной причиной смерти у женщин в постменопаузе [El Khoudary, 2020]. Менопаузальный переход - критический период, когда применение оптимальных диагностических и терапевтических подходов способно предотвратить развитие и улучшить исходы кардиометаболических заболеваний.

Висцеральное ожирение является ключевым фактором риска развития метаболических расстройств, что делает важным выбор наиболее точных методов его оценки [I. Neeland, 2019]. В клинической практике самым распространенным способом оценки ожирения является использование антропометрических показателей. Рекомендуется использование индекса массы тела (ИМТ), однако он имеет существенный недостаток – неспособность дифференцировать жировую и мышечную ткань, характер распределения жировой ткани, что может привести к недооценке ожирения у женщин в период МП [I. Neeland, 2019]. Для диагностики висцерального ожирения существуют различные антропометрические показатели - окружность талии (ОТ), отношение окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ), ОТ/рост, ОТ/рост 0,5, окружность шеи (ОШ), диагностическая ценность которых по данным научных исследований значительно отличается [M. Ashwell, 2012; M. Swainson, 2017; I. Neeland, 2019]. Высокоточным инструментальным методом оценки

ожирения в клинической практике является двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДЭРА). Данный метод позволяет определить количество и распределение жировой и мышечной ткани, его важным преимуществом является точная количественная оценка висцеральной жировой ткани (ВЖТ) [С. Messina, 2020]. Однако ДЭРА широко не используется в рутинной практике для диагностики ожирения в силу ограниченной доступности и относительной дороговизны. В связи с этим актуальным является проведение сравнительного анализа антропометрических показателей с данными ДЭРА и определение их диагностической ценности для выявления висцерального ожирения у женщин в период МП.

Ключевой стратегией в период МП является поиск новых маркеров обменно-эндокринных нарушений до их клинической манифестации. Исследование липидного профиля сыворотки крови с помощью современного метода масс-спектрометрии является крайне актуальным, так как предоставляет информацию о сотнях липидов и позволяет расширить их диагностический потенциал, что открывает возможности для изучения патофизиологических механизмов развития кардиометаболических заболеваний, ассоциированных с менопаузой, их прогнозирование и раннюю диагностику [Лохов П. Г., 2015].

В период МП несмотря на снижение репродуктивной функции яичников у 30% женщин сохраняется фертильность, в связи с чем вопрос контрацепции не теряет свою актуальность [Прилепская В.Н., 2018]. Использование комбинированных оральных контрацептивов (КОК) на данном этапе позволяет решить ряд задач. Наряду с эффективной контрацепцией, КОК позволяют контролировать МЦ, проводить коррекцию обильных менструальных кровотечений, профилактику гиперпластических процессов эндометрия и вазомоторных симптомов [M. Baldwin, 2013]. Помимо контрацепции, в период МП актуален вопрос профилактики гиперплазии эндометрия, риск которой возрастает с увеличением числа ановуляторных циклов. Для регуляции МЦ и профилактики гиперпластических процессов эндометрия женщинам могут быть назначены прогестагены в циклическом режиме [Менопауза и

климактерическое состояние у женщины: клинические рекомендации, 2021]. Важной задачей в этот период жизни женщин является выбор препаратов, не оказывающих негативного влияния на метаболические параметры и массу тела, что позволит избежать потенцирования риска развития ССЗ и СД. КОК претерпели значительную эволюцию с момента их создания. Сочетание свойств эстрогенного и прогестагенного компонентов в составе современных КОК, содержащих эстроген, идентичный натуральному, в сочетании с диеногестом (DNG) или номегэстрола ацетатом (NOMAC), обуславливает потенциально благоприятный профиль безопасности в отношении больших кардиальных событий и венозных тромбоэмболических осложнений, а также минимальный эффект на липидный и углеводный обмен [G. Grandi, 2016]. Изучение влияния препаратов, используемых женщинами в период МП, в частности КОК и прогестагенов, на метаболические показатели и параметры композиционного состава тела, имеет важное значение для оптимизации терапевтических подходов у данной группы пациентов.

Степень разработанности темы исследования

Исследования, посвященные изучению эффективности антропометрических методов оценки ожирения у женщин в период МП, ранее не проводились.

На сегодняшний день в мировой литературе отсутствуют данные об изучении липидного профиля у женщин в период МП с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС).

Исследования, посвященные влиянию современных КОК с эстрогеном, идентичным натуральному, на метаболические параметры и композиционный состав тела у женщин в период МП, крайне немногочисленны [A. Paoletti, 2016]. Большинство подобных научных исследований проводилось среди женщин репродуктивного возраста [C. Bastianelli, 2016]. Данные о метаболических эффектах дидрогестерона ограничены исследованиями, проведенными среди женщин в постменопаузе, использующих дидрогестерон в

сочетании с эстрогенным компонентом в составе менопаузальной гормональной терапии (МГТ). В литературе не представлены данные о влиянии монотерапии дидрогестероном в циклическом режиме на композиционный состав тела и метаболические параметры у женщин в период МП.

Цель исследования

Усовершенствовать диагностические и терапевтические подходы к ведению женщин на этапе МП на основании комплексной оценки параметров гормонально-метаболического профиля и композиционного состава тела.

Задачи исследования

1. Провести оценку клинико-гормональных характеристик и качества жизни женщин в период МП.
2. Изучить композиционный состав тела у женщин в период МП и оценить диагностические возможности антропометрических показателей для выявления избытка жировой ткани и висцерального ожирения.
3. Изучить метаболический профиль женщин в период МП и охарактеризовать метаболически неблагоприятный фенотип в зависимости от особенностей композиционного состава тела.
4. Исследовать липидный профиль у женщин в период МП с помощью ВЭЖХ-МС.
5. Оценить влияние КОК, содержащих эстрадиола валерат/диеногест и 17 β -эстрадиол/номегэстрола ацетат, а также монотерапии дидрогестероном в циклическом режиме на качество жизни, композиционный состав тела и метаболический профиль у женщин в период МП.

Научная новизна

Определена частота встречаемости прибавки массы тела у женщин в период МП. Получены данные о характере менопаузальных симптомов и их влиянии на качество жизни женщин в различные фазы МП.

Впервые определена диагностическая эффективность ИМТ для выявления избытка жировой ткани у женщин в период МП.

Впервые представлена сравнительная оценка эффективности шести антропометрических показателей для выявления висцерального ожирения по отношению к инструментальному методу оценки ожирения ДЭРА у женщин в период МП.

Впервые у женщин в период МП с нормальным ИМТ $<25 \text{ кг/м}^2$ и ОТ <80 см обнаружен и охарактеризован метаболически неблагоприятный фенотип, ассоциированный с наличием «скрытого» ожирения, на основании определения композиционного состава тела с помощью ДЭРА и комплексной оценки обменно-эндокринных показателей.

Впервые изучен липидный профиль сыворотки крови методом ВЭЖХ-МС у женщин в период МП. Обнаружено значимое различие в уровне липидов в раннюю и позднюю фазу МП, не выявляемое традиционными биохимическими методами. Установлена корреляционная связь высокого уровня сфинго- и фосфолипидов с маркерами метаболических нарушений у женщин в поздней фазе МП. У женщин со «скрытым» ожирением в сравнении с женщинами без ожирения обнаружены значимые различия в уровне липидов классов сфинго-, фосфо- и гликолипидов, для которых установлена корреляционная связь с маркерами метаболических нарушений и параметрами композиционного состава тела. На основании данных липидов предложена диагностическая модель, позволяющая дифференцировать женщин со «скрытым ожирением» и без ожирения по липидному составу сыворотки крови.

Практическая значимость

Представлены диагностические подходы к оценке ожирения у женщин в период МП. Определено оптимальное пороговое значение ИМТ, позволяющее эффективно выявлять женщин с наличием «скрытого» ожирения. Определен наиболее эффективный антропометрический критерий оценки висцерального ожирения. Обосновано использование ДЭРА для оценки композиционного

состава тела у женщин в период МП. Получены значения и определены референсные диапазоны процентильного распределения массы ВЖТ на основании результатов ДЭРА у женщин 42-52 лет в период МП. Предложено пороговое значение для массы ВЖТ, определяемой с помощью ДЭРА, в качестве критерия метаболического синдрома (МС) у женщин в период МП.

Изучено влияние двух препаратов КОК с эстрогеном, идентичным натуральному, и монотерапии дидрогестероном в циклическом режиме на качество жизни, композиционный состав тела и метаболический профиль у женщин в период МП. Оптимизирован выбор препаратов для контрацепции и регуляции МЦ у женщин в период МП.

Положения, выносимые на защиту

1. Период МП ассоциирован с прибавкой массы тела у 72% женщин. У каждой третьей пациентки формируется метаболически неблагоприятный фенотип при нормальном ИМТ $<25 \text{ кг/м}^2$ и ОТ $<80 \text{ см}$, характеризующийся наличием «скрытого» ожирения, повышенным накоплением висцерального жира, снижением мышечной массы и увеличением частоты обменных нарушений, что обуславливает необходимость оптимизации диагностики ожирения с использованием более точных методов.
2. Период МП характеризуется широким спектром изменений липидного обмена, не выявляемых традиционными методами, но обнаруживаемых с помощью ВЭЖХ-МС, что открывает возможности для детального изучения патофизиологических механизмов формирования факторов риска кардиометаболических заболеваний и их ранней диагностики на доклиническом этапе у женщин в перименопаузе.
3. КОК, содержащие эстрадиола валерат/диеногест, 17β -эстрадиол/номегэстрола ацетат, являются приемлемым методом контрацепции, а дидрогестерон - препаратом для регуляции МЦ у женщин в период МП с позиции их влияния на качество жизни, композиционный состав тела и метаболические параметры.

Личный вклад автора

Автор непосредственно участвовал в выборе направления научного исследования, разработке дизайна, цели и задач работы, проведении клинического обследования, ведении пациенток на всех этапах работы. Диссертантом лично проведен забор биологического материала. Автор провел анализ медицинской документации, сбор и оценку анамнестических и клинических данных, обобщение, анализ, статистическую обработку и интерпретацию полученных результатов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют специальности 3.1.4. – «акушерство и гинекология», полученные результаты соответствуют области исследования по специальности, пунктам 3, 4, 5 паспорта акушерства и гинекологии.

Апробация результатов

Апробация диссертации была проведена на межклинической конференции отделения гинекологической эндокринологии (06.07.2021) и на заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (20.06.2022, протокол №6).

Внедрение результатов в практику

Диагностические подходы для оценки ожирения и терапевтические принципы при выборе препаратов для контрацепции и регуляции МЦ у женщин в период МП внедрены и используются в практической работе отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Результаты работы опубликованы в сборнике тезисов XXII Всероссийского научно-образовательного форума "Мать и Дитя – 2021 и

доложены на Российском научно-практическом конгрессе «Гинекологическая эндокринология в возрастном аспекте: проблемы и решения» (Москва, 2021), на Всероссийской конференции РОАГ «Женское здоровье и ожирение» в рамках конгресса, посвященного Всемирному дню борьбы с ожирением (Москва, 2022).

По теме диссертации опубликовано 5 научных статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена в традиционной форме на 155 страницах компьютерного текста. Состоит из оглавления, введения, 5-ти глав: обзора литературы, описания материалов и методов исследования, двух глав с результатами собственных исследований, их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 35 таблицами и 7 рисунками. Библиография содержит 197 литературных источников, в том числе 11 российских и 186 зарубежных изданий.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование выполнено на базе отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова» Минздрава России. В одномоментное исследование были включены 125 женщин в период МП, которые были разделены на 2 группы в зависимости от стадии репродуктивного старения: 62 женщины в ранней фазе МП (-2 по STRAW +10) и 63 женщины в поздней фазе МП (-1 по STRAW +10).

Для проспективного исследования среди них были отобраны женщины, нуждающиеся в контрацепции, и рандомизированы с использованием блочного метода в соотношении 1:1 в 2 группы для терапии различными КОК. В группе А (n=20) использовали КОК, содержащий эстрадиола валерат/диеногест (E2V/DNG) с динамическим режимом дозирования (2 таб. - E2V 3мг, 5 таб. -

E2V 2 мг + DNG 2 мг, 17 таб. - E2V 2 мг + DNG 3 мг, 2 таб. - E2V 2 мг, 2 таб. - плацебо) по 1 таб. в день в непрерывном режиме 26/2. В группе В (n=20) использовали монофазный КОК, содержащий 17β-эстрадиол/номегэстрола ацетат (E2/NOMAC) (24 таб. - 17β-эстрадиол 1,5 мг, NOMAC 2,5 мг, 4 таб. - плацебо) по 1 таб. в день в непрерывном режиме 24/4. Группу С (n=22) составили пациентки, не нуждающихся в гормональной контрацепции, которым был назначен дидрогестерон по 10 мг 2 раза в день с 11-го по 25-ый день МЦ для регуляции МЦ. Длительность терапии - 6 месяцев.

Критериями включения являлись: возраст 42-52 года, стадия репродуктивного старения -2, -1 по классификации STRAW +10.

Критериями невключения являлись: беременность, период грудного вскармливания, наличие ятрогенных факторов, влияющих на наступление менопаузы (операции, химио/лучевая терапия), синдром поликистозных яичников, дефицит массы тела (ИМТ <18,5 кг/м²) или ожирение (ИМТ ≥30 кг/м²), наличие тяжелых соматических заболеваний, СД I или II типа, болезнь Кушинга, гипо – и гипертиреоз не компенсированный, прием препаратов, влияющих на углеводный и жировой обмен, а также способных оказывать влияние на массу тела, прием КОК или МГТ в течение 6 месяцев до начала проведения исследования. Дополнительным критерием невключения в группы лечения являлось наличие противопоказаний к приему КОК, дидрогестерона.

Обследование пациенток включало сбор клинико-anamnestических данных, заполнение опросников, оценивающих тяжесть климактерического синдрома (КС) по шкале Грина, качество жизни, ассоциированное с менопаузой (The Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire (MENQOL)), а также уровень физической активности. Проводилось измерение антропометрических показателей, уровня артериального давления (АД), гинекологическое обследование. Исследование гормонального профиля включало определение на 2-4 день МЦ уровней фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), эстрадиола (E2), глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), общего тестостерона (Т общ), индекса свободного тестостерона (ИСТ) в сыворотке крови. Оценка

метаболического профиля включала определение параметров липидного обмена (общего холестерина (ХС общ), холестерина липопротеинов низкой, очень низкой и высокой плотности (ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП, ХС-ЛПВП), триглицеридов (ТГ), аполипопротеинов А1 и В (АпоА1, АпоВ) и углеводного обмена (глюкозы плазмы крови натощак, инсулина, индекса НОМА, гликированного гемоглобина (HbA1c)), мочевой кислоты, высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ высокочувств.). Уровень лептина и адипонектина определяли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих наборов DBC (Канада) и Mediagnost (Германия), соответственно. Значение индекса НОМА $\geq 2,7$ являлось критерием инсулинорезистентности (ИР). К специальным методам исследования относилось определение липидного состава сыворотки крови методом ВЭЖХ-МС. В процессе ВЭЖХ-МС определены липидные профили крови пациентов исследуемых групп; с помощью метода дискриминантного анализа ортогональных проекций на скрытые структуры (OPLS-DA) на основании уровней статистически значимых липидов было выполнено построение OPLS-моделей.

Исследование композиционного состава тела, оценивающее количество и характер распределения жировой и мышечной ткани, проводилось с помощью ДЭРА на аппарате Lunar (США). Содержание общей жировой ткани (ОЖТ) $>35\%$ оценивали как избыточное.

Всем женщинам до начала терапии проводили цитологическое исследование микропрепарата шейки матки (ПАП-тест) с оценкой по системе Бетесда (2014 г.), маммографию, УЗИ органов малого таза. На фоне терапии КОК/дидрогестероном контрольное клинико-лабораторное и инструментальное обследование проводилось через 6 месяцев. Все пациентки подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было одобрено локальным Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (протокол №2 от 07 февраля 2019 г.).

Статистический анализ был проведен с использованием программных пакетов Statistica 13.5.0, MedCalc 20, RStudio 1.383.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ клинико-anamnestических и гормональных характеристик показал (Таблица 1), что женщины в поздней фазе МП были старше, имели уровень ФСГ в 4 раза выше, а Е2 в 2 раза ниже по сравнению с пациентками в ранней фазе МП ($p < 0,001$).

Таблица 1. - Клинико-anamnestические и гормональные характеристики пациенток в ранней и поздней фазе МП

Показатели	Ранняя фаза МП (n=62)	Поздняя фаза МП (n=63)	p-уровень
Возраст, лет	45,8 (2,36)	48,1 (2,58)	<0,001
ФСГ, мМЕд/мл	11,8 (6,7; 19,3)	42,0 (20,9; 66,3)	<0,001
Эстрадиол, пмоль/л	189,0 (81,6; 283,3)	74,4 (23,5; 142,0)	<0,001
ГСПГ, нмоль/л	65,0 (47,9; 102,2)	62,2 (47,6; 82,1)	0,502
T общ, нмоль/л	0,93 (0,59; 1,25)	0,67 (0,44; 1,29)	0,497
ИСТ, %	1,45 (0,82; 2,35)	1,25 (0,70; 1,85)	0,420

У женщин в ранней фазе МП был чаще диагностирован КС легкой степени - в 48,4% случаев, в поздней фазе МП чаще был диагностирован КС тяжелой степени - в 46% случаев (рис.1).

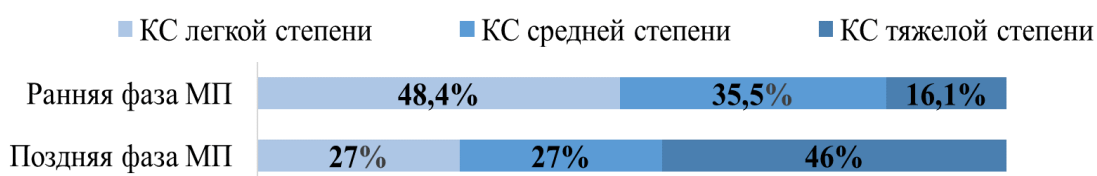
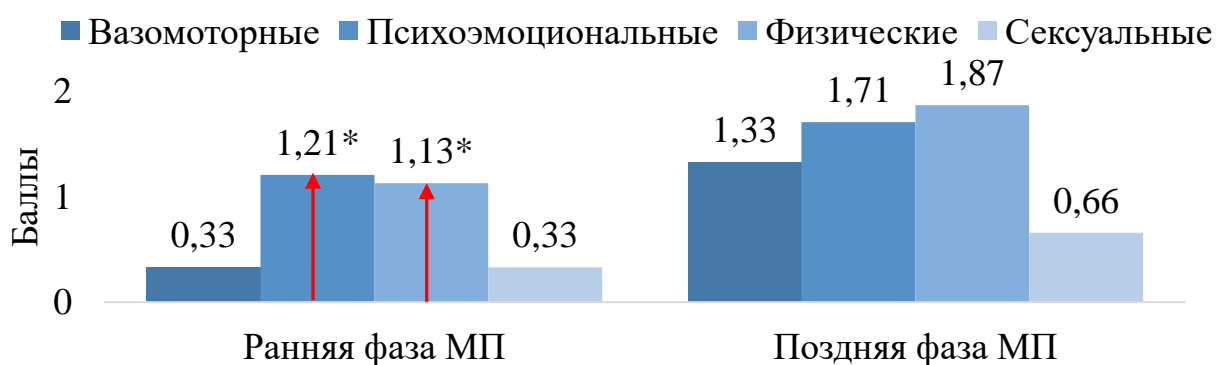


Рис. 1 – Результаты оценки тяжести КС по шкале Грина у женщин в ранней и поздней фазе МП

В раннюю фазу МП наибольшее негативное влияние на качество жизни женщин оказывали психоэмоциональные и физические симптомы ($p < 0,0125$), в позднюю фазу МП все симптомы (вазомоторные, психоэмоциональные, физические, сексуальные) были выражены в равной степени ($p > 0,0125$) (рис. 2).



* $p < 0,0125$ Сравнение влияния четырех групп симптомов на качество жизни женщин проведено с помощью критерия Краскелла - Уоллиса, критический уровень значимости P с поправкой Бонферрони: $0,05/4=0,0125$

Рис. 2 - Влияние менопаузальных симптомов на качество жизни женщин в ранней и поздней фазе МП на основании опросника MENQOL

Одним из наиболее распространенных симптомов у женщин независимо от фазы МП являлась прибавка массы тела с частотой встречаемости 72% в каждой из групп. Прибавка массы тела за год, предшествующий началу исследования, у женщин в ранней фазе МП составила от 2 до 15 кг, в среднем 5,6 (3,8) кг, в поздней фазе от 2 до 10 кг, в среднем 4,0 (3,0) кг, различия между группами были не значимы ($p=0,248$). По данным литературы в течение 3-х лет МП женщины прибавляют в среднем 2,25 кг, у 20% вес увеличивается более чем на 4,5 кг, и лишь у 3% наблюдается снижение веса более 4,5 кг [R.Wing, 1991]. При оценке факторов, влияющих на прибавку массы тела (возраст, количество родов в анамнезе, уровень физической активности (ФА)) было установлено, что у женщин, отмечавших увеличение веса, уровень ФА был на 25% ниже по сравнению с пациентками, имеющими стабильный вес ($p<0,05$).

Антропометрические характеристики и параметры композиционного состава тела у женщин в ранней и поздней фазе МП значимо не различались (Таблица 2). Распространенность избыточной массы тела на основании критерия ИМТ ≥ 25 кг/м² составила у женщин в ранней и поздней фазе МП 37% и 43%, соответственно. У пациенток с избыточной массой тела было обнаружено висцеральное ожирение (ОТ ≥ 80 см) в ранней фазе МП в 69,5% случаев, в поздней - в 74%. С помощью ДЭРА избыток жировой ткани

(содержание ОЖТ >35%) был выявлен у 60% женщин в ранней фазе МП и у 70% в поздней, что в 1,5 раза больше, чем при использовании ИМТ ($p < 0,05$) (Таблица 2).

Таблица 2. – Антропометрические характеристики и параметры композиционного состава тела у женщин в ранней и поздней фазе МП

Показатели	Ранняя фаза МП (n=62)	Поздняя фаза МП (n=63)	p- уровень
ИМТ, кг/м ²	24,3 (3,22)	24,7 (2,94)	0,433
ОТ, см	78,9 (5,76)	80,1 (6,52)	0,297
Содержание ОЖТ, %	35,3 (6,23)	37,4 (4,33)	0,067
Масса ВЖТ, г	451,5 (268,0; 680,5)	540,0 (326,0;755,0)	0,274
Содержание мышечной ткани, %	62,5 (5,47)	60,5 (4,24)	0,072
Соотношение А/Г	0,84 (0,16)	0,89 (0,14)	0,109
Распространенность избыточной массы тела на основании ИМТ ≥ 25 кг/м ²	23 (37%)*	27 (43%)**	0,559
Распространенность избыточной массы тела на основании ДЭРА (содержание ОЖТ >35%)	37 (60%)*	44 (70%)**	0,170

*,** $p < 0,05$

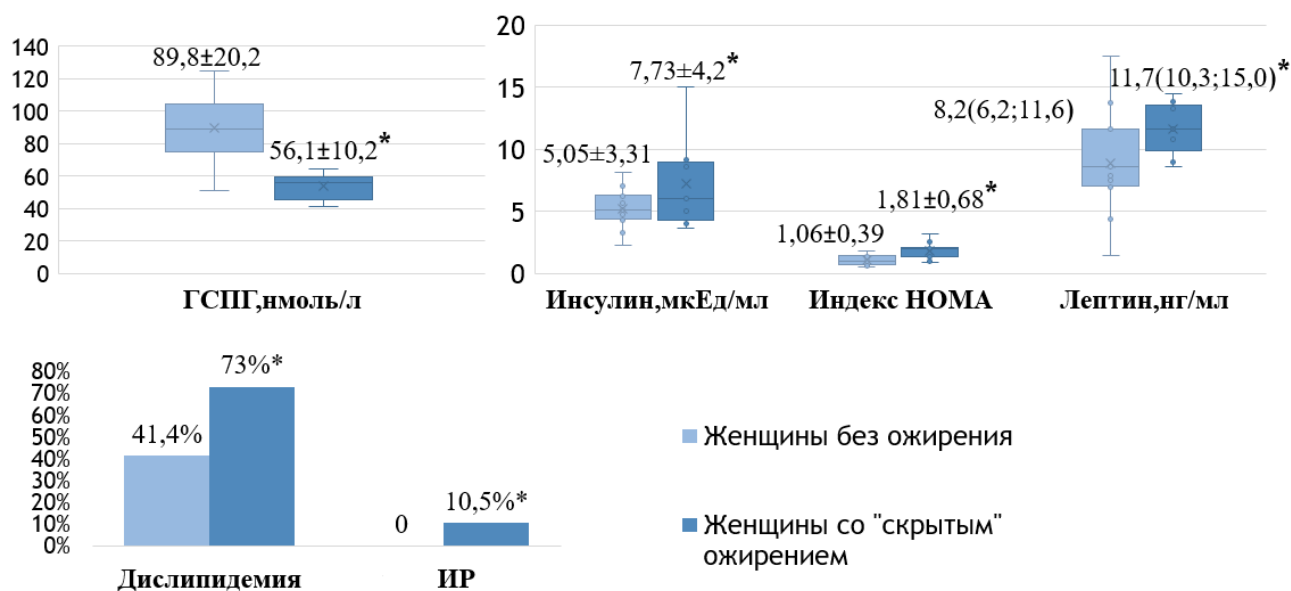
Среди всех пациенток в период МП независимо от его фазы, у 41% женщин с нормальным ИМТ < 25 кг/м², в том числе у 35% женщин с ИМТ < 25 кг/м² и ОТ < 80 см было выявлено «скрытое» ожирение по данным ДЭРА на основании оценки содержания ОЖТ ($> 35\%$). В ходе анализа композиционного состава тела у женщин со «скрытым» ожирением был обнаружен метаболически неблагоприятный фенотип, характеризующийся в 2 раза большей массой ВЖТ, преимущественным распределением жировой ткани по

андроидному типу, а также более низким содержанием мышечной массы по сравнению с женщинами без ожирения ($p < 0,05$) (Таблица 3).

Таблица 3. - **Клинико-анамнестические характеристики и параметры композиционного состава тела у женщин в период МП без ожирения и со «скрытым» ожирением**

Группы	ИМТ <25 кг/м², ОТ <80 см, без «скрытого» ожирения (n=41)	ИМТ <25 кг/м², ОТ <80 см, со «скрытым» ожирением (n=22)	p- уровень
Показатели			
Возраст, лет	46,4 (2,5)	46,1 (3,3)	0,609
ИМТ, кг/м ²	21,5 (1,7)	23,0 (0,9)	0,001
ОТ, см	74,1 (3,2)	76,5 (1,9)	0,023
Уровень физической активности, баллы	15,0 (11,0; 19,0)	14,0 (11,2; 20,2)	0,837
Содержание ОЖТ, %	30,3 (3,7)	37,7 (2,0)	<0,001
Масса ВЖТ, г	262,0 (128,5; 381,7)	494,0 (304,7; 549,0)	0,002
Соотношение А/Г	0,74 (0,16)	0,87 (0,10)	0,005
Содержание мышечной ткани, %	67,1 (3,2)	60,9 (2,3)	0,000

При оценке гормонально-метаболического профиля у женщин со «скрытым» ожирением обнаружено снижение уровня ГСПГ, повышение уровня инсулина, индекса НОМА и лептина в 1,5 раза, а также увеличение частоты дислипидемии (ДЛП) (73% vs 41,4%) и ИР (10,5% vs 0) в 2 раза по сравнению с женщинами без ожирения (рис 3).



* $p < 0,05$

Рис. 3 – Гормонально-метаболический профиль женщин без ожирения и со «скрытым» ожирением

Среди женщин со «скрытым» ожирением выявлена ДЛП типа Па по Фредрискону у 45,5%, типа Пв у 9%, низкий уровень ХС-ЛПВП у 18,2% пациенток. Среди женщин без ожирения была выявлена преимущественно ДЛП типа Па - у 39%, снижение ХС-ЛПВП у 2,4% пациенток. Женщины со «скрытым» ожирением в 7,5 раз чаще имели низкий уровень ХС-ЛПВП по сравнению с пациентками без ожирения ($p=0,028$). При наличии «скрытого» ожирения относительный риск развития ДЛП у женщин составил $OR=1,75$ (95%ДИ 1,12-2,73).

Нами была проведена оценка диагностической точности используемого порогового значения $ИМТ \geq 25$ кг/м² у женщин в период МП для выявления избытка жировой ткани, определяемого при содержании ОЖТ >35% по данным ДЭРА. Его чувствительность оказалась низкой и составила 59,6%, а прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР) 56,6%. Наши результаты подтверждают данные мета-анализа, свидетельствующего о низкой чувствительности 50% (95% ДИ 43-57) общепринятых пороговых значений ИМТ в оценке ожирения [D. Okorodudu, 2010]. В ходе проведенного ROC-анализа было определено оптимальное пороговое значение ИМТ, которое

составило 22,5 кг/м² и имело высокую чувствительность 92,9%, ПЦОР 84,6%, при этом специфичность метода несколько снизилась с 93,7% до 68,7% (Таблица 4). Учитывая повышение частоты метаболических нарушений, ассоциированных со «скрытым» ожирением, более обоснованным является его эффективное выявление за счет увеличения чувствительности метода, даже при вероятности роста числа ложноположительных результатов вследствие снижения специфичности.

Таблица 4. - Диагностическая эффективность ИМТ для выявления избытка жировой ткани у женщин в период МП

Параметры	ИМТ ≥ 25 кг/м ²	ИМТ $> 22,5$ кг/м ²
Чувствительность (95% ДИ)	59,6% (45,8 - 72,4)	92,9% (83,1 - 98,7)
Специфичность (95% ДИ)	93,7% (79,2 - 99,2)	68,7% (50,0 – 83,9)
Прогностическая ценность положительного результата (95% ДИ)	94,4% (81,4 - 98,5)	84,1% (74,5 - 89,9)
Прогностическая ценность отрицательного результата (95% ДИ)	56,6% (48,4 - 64,4)	84,6% (73,5 - 90,4)
Процент правильно классифицированных случаев	73%	85,8%
Площадь под ROC - кривой (AUC)	0,755	0,902

На основании результатов оценки количества ВЖТ с помощью ДЭРА, нами впервые представлены значения процентильного распределения массы ВЖТ у женщин в период МП (Таблица 5). Полученные референсы могут быть использованы в клинической практике для интерпретации результатов измерения массы ВЖТ с помощью ДЭРА у данной группы пациентов.

Таблица 5. - Процентильное распределение массы ВЖТ у женщин 42-52 лет в период МП

	Ср. знач.	Ст. откл.	95%ДИ	5ый	25ый	50ый	75ый	95ый
Масса ВЖТ, г	517,7	295,1	458,3 - 577,2	101	301	494	682	1059

С помощью ROC-анализа было определено пороговое значение массы ВЖТ для выявления МС, ключевым компонентом которого является висцеральное ожирение. Значение массы ВЖТ >682 г имеет чувствительность 80,0% и специфичность 83,3%, AUC=0,864 [95% ДИ 0,766 - 0,932], $p < 0,001$ для диагностики МС, что свидетельствует о высоком качестве полученной модели.

На основании результатов корреляционного анализа шести антропометрических показателей с массой ВЖТ, определяемой с помощью ДЭРА, было установлено, что ОТ обладает наибольшей ценностью для диагностики висцерального ожирения (Таблица 6).

Таблица 6. – Диагностическая ценность антропометрических показателей для выявления висцерального ожирения

Показатель	R*	95% ДИ	P - уровень
ОТ, см	0,805	0,712 – 0,87	<0,001
ОТ/рост	0,723	0,595 – 0,815	<0,001
ИМТ, кг/м ²	0,705	0,583 – 0,796	<0,001
ОШ, см	0,499	0,322 – 0,774	<0,001
ОТ/рост 0,5	0,416	0,212 – 0,585	<0,001
ОТ/ОБ	0,395	0,188 – 0,569	<0,001

* Коэффициент корреляции Спирмена

При оценке метаболического профиля у женщин в ранней и поздней фазе МП не было обнаружено значимых различий по частоте ДЛП, АГ, ИР, МС. Также группы были сопоставимы по доле женщин со средним и высоким риском ССЗ на основании уровня СРБ высокочувств. В группах различалась лишь частота гиперурикемии, которая выявлялась только в позднюю фазу МП у 16% женщин (рис.4)

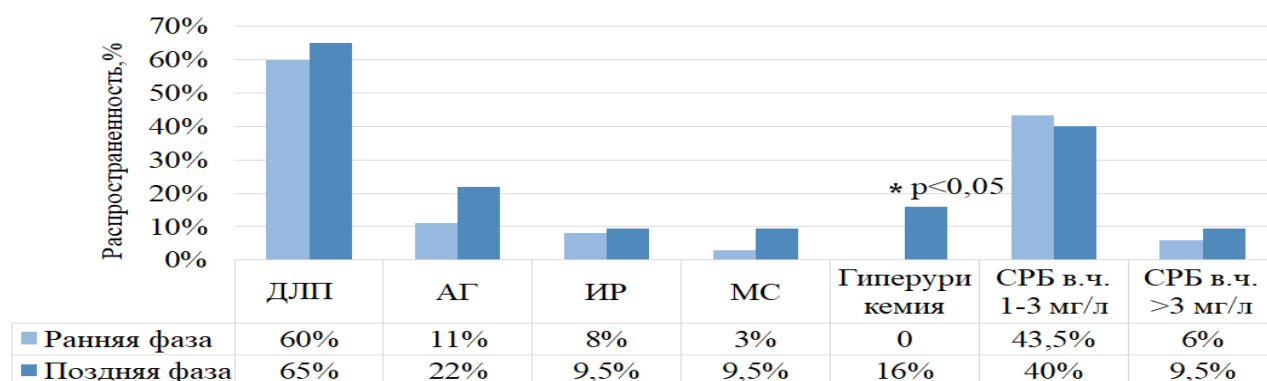


Рис.4 – Распространенность факторов риска кардиометаболических заболеваний у женщин в ранней и поздней фазе МП

При изучении липидного профиля с помощью ВЭЖХ-МС, у женщин в ранней и поздней фазе МП были обнаружены значимые различия в содержании 14 липидов классов сфинго- и фосфолипидов (Таблица 7).

Таблица 7. - Липиды, уровни которых статистически значимо различаются в сыворотке крови у женщин в ранней и поздней фазе МП

Липид	Ранняя фаза МП (n=62) *	Поздняя фаза МП (n=63) *	р-уровень
Cer(d18:1/22:0)	0,0010 (0,0008; 0,0012)	0,0012 (0,0010; 0,0014)	0,035
OxLPC(24:1(OOOO))	0,00047 (0,00040; 0,00050)	0,00054 (0,00050; 0,00060)	0,007
OxPC(16:0_20:5(OOO))	0,0038 (0,0032; 0,0046)	0,0032 (0,0028; 0,0039)	0,016
OxPC(18:0_18:4(Ke,OH))	0,0092 (0,0070; 0,0114)	0,0105 (0,0087; 0,0135)	0,037
OxPC(20:4_14:0(COOH))	0,0289 (0,0059; 0,0334)	0,0328 (0,0290; 0,0377)	0,014
OxPE(22:6_16:1(COOH))	0,0008 (0,0006; 0,0009)	0,00060 (0,00047; 0,00080)	0,038
PC(16:0_18:1)	0,0389 (0,0366; 0,0435)	0,0334 (0,0303; 0,0412)	0,006
PC(18:1_18:1)	0,0007 (0,0006; 0,0008)	0,0008 (0,0007; 0,0009)	0,024
PC(18:0_20:2)	0,0038 (0,0030; 0,0041)	0,0041 (0,0035; 0,0046)	0,010
PE(18:0_20:4)	0,0014 (0,0010; 0,0020)	0,0009 (0,0006; 0,0017)	0,007
PEtOH(18:0_24:0)	0,0019 (0,0016; 0,0020)	0,0021 (0,0018; 0,0024)	0,005
PI(18:1_18:2)	0,0005 (0,0004; 0,0007)	0,0007 (0,0006; 0,0009)	0,026
Plasmany-PC(O-18:1/20:4)	0,0022 (0,0013; 0,0027)	0,0014 (0,0010; 0,0022)	0,020
SM(d26:0/16:1)	0,0004 (0,0002; 0,0007)	0,0006 (0,0003; 0,0011)	0,045

Липиды, уровень которых был выше у женщин в поздней фазе МП, имели положительную корреляционную связь с маркерами метаболических нарушений (ХС-ЛПНП, КА, глюкозы, инсулина, индекса НОМА, HbA1c, значениями АД, массой ВЖТ). Наиболее сильная связь выявлена между Cer(d18:1/22:0) и инсулином ($r=0,469$), OхPC(18:0_18:4(Ке,ОН)) и индексом НОМА ($r=0,490$), PC(18:0_20:2) и систолическим АД ($r=0,434$), SM(d26:0/16:1) и глюкозой ($r=0,421$) ($p<0,05$). У женщин в позднюю фазу МП был выше уровень Cer(d18:1/22:0), являющегося биомаркером прогрессирования ССЗ и повышенного риска развития СД 2 типа [L. Wigger, 2017; A. Fretts, 2020; Y. Gui, 2020; A. Mantovani, 2020].

У женщин со «скрытым» ожирением и без ожирения были обнаружены различия в уровне 27 липидов, относящихся к классам фосфо-, сфинго- и гликолипидов. У женщин со «скрытым» ожирением определялись более высокие уровни сфингомиелинов (SM); фосфатидилхолинов (PC), за исключением двух плазмалоген производных Plasmayl PC(O-18:1/16:0), Plasmayl PC(P-18:0/18:1); гликолипидов (MGDG); окисленных фосфатидилэтаноламинов (OхPE); фосфатидилэтанола PEtOH(20:1_20:1), содержащего ненасыщенные жирные кислоты (ЖК). Женщины со «скрытым» ожирением имели более низкие уровни лизофосфатидилхолинов (LPC); лизофосфатидилэтаноламинов (LPE); фосфатидилинозитолов (PI); фосфатидилглицерола (OхPG); кардиолипина (CL) и окисленных кардиолипинов (OхCL), за исключением двух липидных соединений данного класса; фосфатидилэтанола PEtOH(18:0_24:0), содержащего насыщенные ЖК. Липиды, содержание которых было выше у женщин со «скрытым» ожирением, имели положительную корреляционную связь в диапазоне $R=0,376-0,703$ с массой ВЖТ, содержанием ОЖТ, ИМТ, уровнем ХС-ЛПНП, ТГ, ApoB, глюкозы, инсулина, индекса НОМА, лептина, адипонектина ($p<0,05$). Изменение метаболизма кардиолипинов и их окисленных форм, выявленное у женщин со «скрытым» ожирением, играет ключевую роль в развитии

митохондриальной дисфункции при кардиометаболических и нейродегенеративных заболеваниях [G. Paradies, 2014]. Также у женщин со «скрытым» ожирением был ниже уровень лизофосфатидилхолина LPC 18:2. По данным литературы низкий уровень LPC 18:2 является ранним маркером развития нарушения толерантности к глюкозе (НТГ), СД 2 типа и ССЗ [R. Wang-Sattler, 2012; A. Floegel, 2013; T. Suviola, 2018].

На основании выявленных различий в уровне липидов были построены OPLS-DA модели, позволяющие дифференцировать образцы сыворотки крови женщин со «скрытым» ожирением и без ожирения (рис. 5)

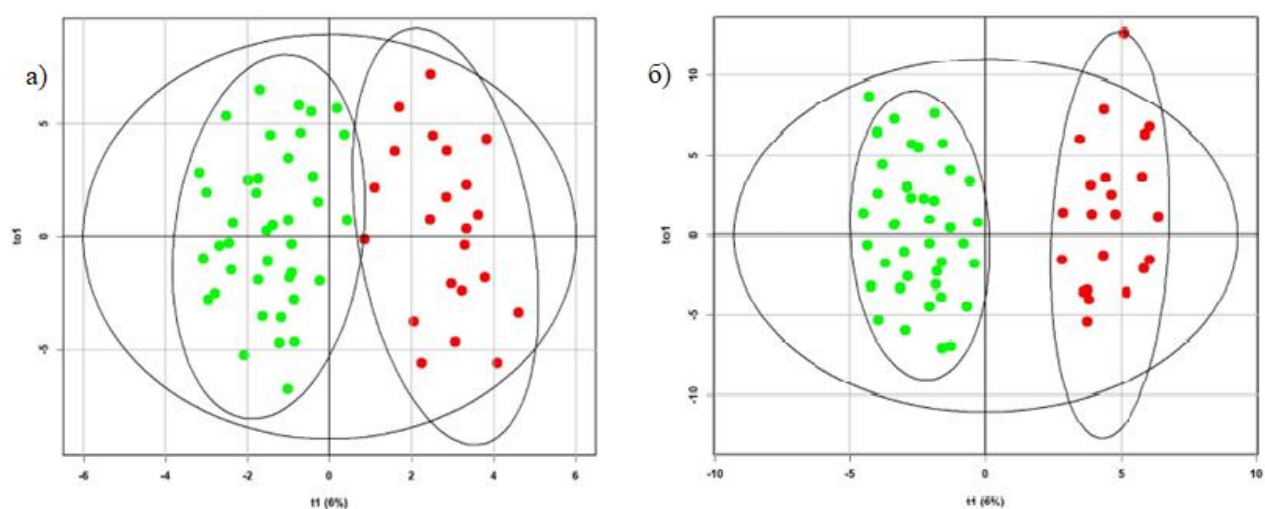


Рис. 5 - График счетов, построенный по результатам OPLS-DA-анализа МС-данных, полученных для образцов сыворотки крови из групп пациентов без ожирения (зеленые точки) и со «скрытым» ожирением (красные точки) а) в режиме положительных ионов, б) в режиме отрицательных ионов

Обе диагностические модели имели сходные характеристики - AUC=1, чувствительность 100%, специфичность 100%, свидетельствующие об их высоком качестве. После валидации на большей выборке пациентов данные диагностические модели могут быть использованы для выявления женщин, имеющих метаболически неблагоприятный фенотип, ассоциированный со

«скрытым» ожирением, на основании анализа липидного состава сыворотки крови методом ВЭЖХ-МС.

Перспективное исследование продолжительностью 6 мес. закончили 59 пациенток из 62: в группе А (Е2V/DNG) 19 из 20, одна пациентка не обратилась для контрольного обследования, в группе В (Е2/NOMAC) 19 из 20, одна пациентка прекратила прием препарата досрочно в связи с ациклическими менструальноподобными кровотечениями, в группе С (дидрогестерон) 21 из 22, у одной пациентки наступила беременность. Пациентки 3-х групп исходно были сопоставимы по возрасту, ИМТ, уровню ФА и гормональным характеристикам (Таблица 8).

Таблица 8. - **Исходные клинико-anamнестические и гормональные характеристики пациенток в группах лечения**

Показатель	Группа А	Группа В	Группа С	Р-уровень
Возраст, лет	47,4 (2,8)	46,5 (3,5)	46,5 (2,4)	0,639
ИМТ, кг/м ²	23,6 (3,3)	23,6 (2,9)	24,6 (2,3)	0,357
Физическая активность, баллы	21,1 (12,8)	17,1 (7,8)	16,5 (6,1)	0,241
ФСГ, мМЕд/мл	18,4 (11,1; 39,9)	19,9 (10,8; 41,4)	19,7 (10,4; 42,5)	0,780
Эстрадиол, пмоль/л	127,0 (40,9; 192,0)	131,5 (40,9; 205,5)	137,5 (38,7; 203,7)	0,662
ГСПГ, нмоль/л	74,1 (59,3; 90,2)	71,6 (64,0; 98,0)	64,0 (55,6; 97,5)	0,214
Т общ, нмоль/л	0,82 (0,49; 1,32)	0,79 (0,51; 1,49)	0,75 (0,41; 1,31)	0,454
ИСТ, %	1,06 (0,76; 1,53)	1,10 (0,79; 1,50)	1,13 (0,80; 1,46)	0,367

В сравниваемых группах исходно средний балл по шкале Грина значимо не различался и соответствовал проявлениям КС средней степени тяжести. На фоне терапии КОК в обеих группах (А и В) отмечено снижение тяжести КС со средней до легкой степени ($p < 0,05$). В группе С значимых изменений степени тяжести КС не выявлено ($p = 0,227$). В группах А и В обнаружено значимое снижение влияния на качество жизни вазомоторных симптомов в 3,7 и 2,5 раза,

соответственно; психоэмоциональных и физических симптомов в 2 раза ($p < 0,05$). В группе С не обнаружено значимых изменений влияния менопаузальных симптомов на качество жизни (рис. 6).

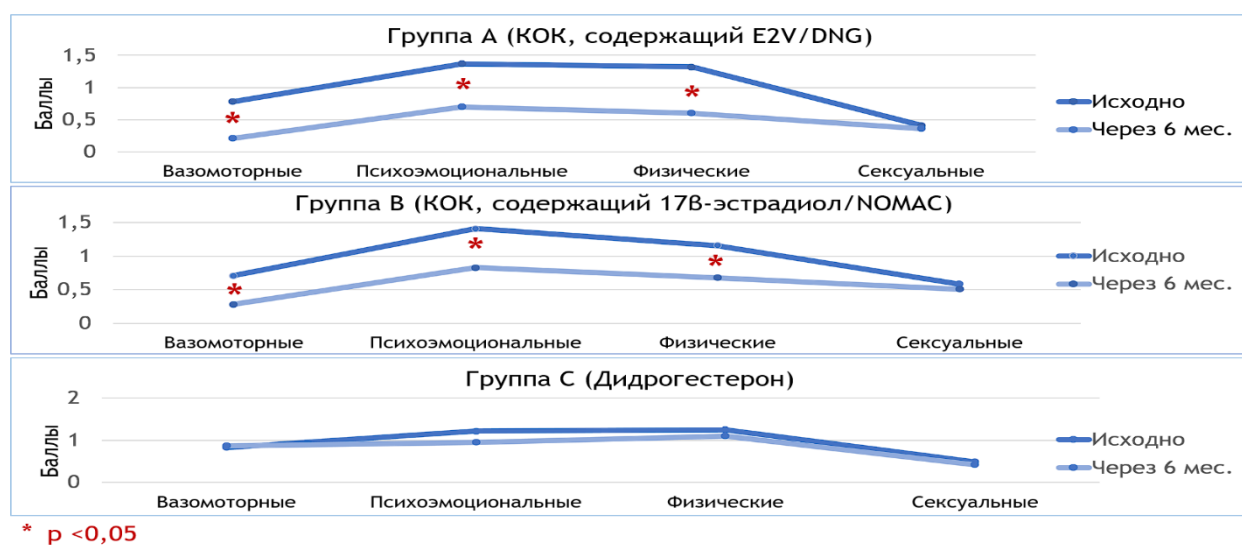


Рис. 6 - Динамика менопаузальных симптомов у женщин на фоне терапии КОК/дидрогестероном

Ни в одной из 3-х групп через 6 мес. терапии не было выявлено значимых изменений веса, ИМТ и композиционного состава тела, при этом уровень ФА пациенток не менялся.

В группе А через 6 мес. терапии уровень АД, всех определяемых биохимических параметров липидного и углеводного обмена, гормонов жировой ткани (лептина, адипонектина), мочевой кислоты, СРБ высокочувств. значимо не отличался от исходных значений. В группе В уровень АД и метаболические параметры значимо не изменились, за исключением повышения в пределах референсных значений уровня глюкозы на 9% (4,85 (0,43 vs 5,30 (0,37) ммоль/л, $p=0,002$), инсулина на 80% (4,97 (2,35) vs 8,82 (4,67) мкЕд/мл, $p=0,012$), индекса НОМА на 77% (1,06 (0,54) vs 1,88 (0,75), $p=0,010$). В группе С обнаружено значимое повышение уровня ХС-ЛПВП на 10% (1,65 (0,59) vs 1,82 (0,53), $p=0,004$) и снижение КА на 19% (2,84 (0,90) vs 2,29 (0,76), $p=0,012$). Ни в одной из групп на фоне проводимой терапии не было зарегистрировано случаев ВТЭ и ССЗ.

ВЫВОДЫ

1. У женщин в раннюю фазу МП снижение качества жизни обусловлено преимущественно психоэмоциональными и физическими симптомами. В позднюю фазу МП все группы симптомов КС (вазомоторные, психоэмоциональные, физические, сексуальные) выражены у женщин в равной степени.
2. Жалобы на прибавку массы тела предъявляют 72% женщин в период МП. Прибавка массы тела характерна для пациенток с низким уровнем ФА.
3. У 2/3 (72%) женщин в период МП с избыточной массой тела ($\text{ИМТ} \geq 25 \text{ кг/м}^2$) обнаружено висцеральное ожирение. У трети (35%) женщин, несмотря на нормальный $\text{ИМТ} < 25 \text{ кг/м}^2$ и $\text{ОТ} < 80 \text{ см}$, по данным ДЭРА выявлен метаболически неблагоприятный фенотип, характеризующийся «скрытым» ожирением, повышенным накоплением висцерального жира, более низкой мышечной массой и увеличением частоты ДЛП и ИР в 2 раза в сравнении с женщинами без ожирения.
4. Критерий $\text{ИМТ} \geq 25 \text{ кг/м}^2$ имеет низкую диагностическую эффективность и не позволяет выявить избыток жировой ткани у более трети женщин (41%) в период МП.
5. ОТ имеет наибольшую диагностическую ценность среди антропометрических показателей ИМТ, ОТ, ОТ/рост, ОТ/рост 0,5, ОТ/ОБ, ОШ ($r=0,805$ [95% ДИ 0,712 - 0,87], $p < 0,001$) для выявления висцерального ожирения у женщин в период МП.
6. У пациенток в ранней и поздней фазе МП с помощью ВЭЖХ-МС выявлены различия в уровне липидов, относящихся к классам сфинголипидов (Cer, SM) и фосфолипидов (OxLPC, OxPC, OxPE, PC, PEtOH, PI, PE, Plasmalogen-PC), имеющих корреляционную связь с показателями метаболических нарушений и участвующих в патогенезе хронического воспаления и атеросклероза. В позднюю фазу выявлено увеличение содержания Cer(d18:1/22:0) - биомаркера прогрессирования ССЗ и повышенного риска развития СД 2 типа.

7. У женщин, имеющих «скрытое» ожирение в сравнении с женщинами без ожирения, с помощью ВЭЖХ-МС обнаружены значимые различия в содержании липидов, относящихся к классам сфинголипидов (SM), фосфолипидов (CL, OхCL, LPC, LPE, PC, OхPC, Plasmanyl-PC, Plasmenyl-PC, PEtOH, OхPE, OхPG, PI) и гликолипидов (MGDG), среди которых CL и охCL, имеющие ключевую роль в развитии митохондриальной дисфункции при кардиометаболических и нейродегенеративных заболеваниях. У женщин со «скрытым» ожирением определялся более низкий уровень лизофосфатидилхолина LPC 18:2, что является ранним маркером развития НТГ, СД 2 типа и ССЗ.

8. Использование КОК, содержащих E2V/DNG, 17 β -эстрадиол/NOMAC оказывает положительное влияние на качество жизни женщин в период МП, снижая выраженность вазомоторных симптомов в 2,5-3,7 раза, психоэмоциональных и физических симптомов в 2 раза.

9. КОК, содержащие E2V/DNG, 17 β -эстрадиол/NOMAC, а также дидрогестерон не оказывают значимого влияния на массу и композиционный состав тела у женщин в период МП.

10. КОК, содержащий E2V/DNG, демонстрирует метаболическую нейтральность в отношении липидного и углеводного обмена, мочевой кислоты, СРБ и адипокинов (лептина, адипонектина) при использовании у женщин в период МП. КОК, содержащий 17 β -эстрадиол/NOMAC, повышает в пределах референсных значений уровень глюкозы натощак, инсулина, индекса НОМА. Дидрогестерон не обладает отрицательными метаболическими эффектами, при его использовании повышается уровень антиатерогенных ЛПВП.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОММЕНДАЦИИ

1. Женщины в период МП должны быть обследованы на наличие избыточной массы тела и ожирения путем оценки ИМТ. Пороговое значение ИМТ >22,5 кг/м² обладает чувствительностью 92,9%, специфичностью 68,7% для

диагностики избытка жировой ткани у данной группы пациентов, и может быть использовано в качестве эффективного скринингового метода.

2. Женщинам в период МП рекомендуется проводить оценку висцерального ожирения путем измерения ОТ.

3. Женщинам в период МП, независимо от ИМТ, рекомендуется проводить оценку композиционного состава тела с использованием ДЭРА, позволяющей выявить «скрытое» ожирение, определить количество и характер распределения жировой и мышечной ткани.

4. При анализе результатов исследования композиционного состава тела, выполненного с помощью ДЭРА, значение массы ВЖТ более 682 г у женщин 42-52 лет следует расценивать как наличие висцерального ожирения.

5. При выборе метода контрацепции у женщин в период МП следует учитывать преимущества КОК, содержащих E2V/DNG, 17 β -эстрадиол/NOMAC, которые снижают выраженность климактерических симптомов и оказывают положительное влияние на качество жизни.

6. При выборе КОК для использования у женщин в период МП следует отдавать предпочтение препаратам, содержащим E2V/DNG, 17 β -эстрадиол/NOMAC в связи с отсутствием у них существенных негативных метаболических эффектов.

7. При выборе КОК для использования у женщин в период МП с наличием факторов риска (ожирение, гестационный СД в анамнезе, отягощенная наследственность по СД) или уже имеющимися нарушениями углеводного обмена рекомендуется назначение препарата, содержащего E2V/DNG. При использовании КОК, содержащего 17 β -эстрадиол/NOMAC, у данной группы пациентов целесообразно оценивать секрецию глюкозы и инсулина.

8. При выборе препарата для регуляции МЦ у женщин в период МП, использующих негормональные методы контрацепции или не нуждающихся в контрацепции, следует учитывать отсутствие у дидрогестерона негативных метаболических эффектов и положительное влияние на липидный обмен.

9. Рекомендуется информировать женщин об отсутствии негативного влияния КОК, содержащих E2V/DNG, 17 β -эстрадиол/NOMAC, а также дидрогестерона на массу и композиционный состав тела в период МП.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Менопауза, ожирение и коморбидность: возможности менопаузальной гормональной терапии / Протасова А.Э., Юренева С.В., Байрамова Н.Н., **Комедина В.И.** // **Акушерство и гинекология.** – 2019. – Т. 5. – С. 43-8.
2. Прибавка массы тела у женщин в перименопаузе: методы оценки композиционного состава тела и тактика ведения / Юренева С.В., **Комедина В.И.**, Кузнецов С. Ю. // **Акушерство и гинекология.** – 2020. – Т. 2. – С. 56-61.
3. Роль липидов, определяемых методом масс-спектрометрии, в развитии кардиометаболических заболеваний у женщин в период менопаузы / Юренева С.В., **Комедина В.И.**, Чаговец В.В. [и др.] // **Акушерство и гинекология.** – 2020. – Т. 12. – С. 76-80.
4. Диагностические возможности антропометрических показателей для оценки ожирения у женщин в период менопаузального перехода / Юренева С.В., **Комедина В.И.**, Кузнецов С. Ю. // **Акушерство и гинекология.** – 2022. – Т. 2. – С. 72-79.
5. Особенности липидного состава сыворотки крови женщин в период менопаузального перехода / **Комедина В. И.**, Юренева С. В., Чаговец В.В. [и др.] // **Акушерство и гинекология.** – 2022. – Т. 6. – С. 90-97.
6. Диагностические возможности антропометрических показателей для оценки ожирения у женщин в период менопаузального перехода / **Комедина В.И.**, Юренева С.В., Кузнецов С. Ю. // Материалы XXII Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и Дитя – 2021» - М., 2021, 70-71