

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
федеральное государственное бюджетное учреждение
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. КУЛАКОВА»

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

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

НАУЧНЫЕ РУКОВОДИТЕЛИ:

доктор медицинских наук

Юренева С. В.

кандидат физико-математических наук

Чаговец В. В.

Москва – 2022

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. ПЕРИОД МЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА С ПОЗИЦИИ ФОРМИРОВАНИЯ ФАКТОРОВ РИСКА КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЖЕНЩИН (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	13
1.1. Гормональные изменения и менопаузальные симптомы у женщин в период менопаузального перехода.....	13
1.2. Изменение композиционного состава тела у женщин в период менопаузального перехода.....	15
1.3. Методы оценки ожирения и композиционного состава тела.....	19
1.4. Метаболические и субклинические атеросклеротические изменения у женщин в период менопаузального перехода.....	22
1.5. Перспективы использования масс-спектрометрии для исследования липидного обмена у женщин в период менопаузального перехода.....	24
1.6. Контрацепция у женщин в период менопаузального перехода.....	27
1.7. Стратегии ведения женщин на этапе менопаузального перехода.....	36
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	37
2.1. Материалы исследования.....	37
2.2. Методы исследования.....	38
2.2.1 Общеклинические исследования.....	38
2.2.2 Оценка тяжести климактерического синдрома	39
2.2.3 Оценка качества жизни.....	41
2.2.4 Оценка уровня физической активности.....	43
2.2.5 Исследование уровня половых гормонов.....	45
2.2.6 Исследование метаболических параметров.....	46
2.2.7 Исследование липидов сыворотки крови методом ВЭЖХ-МС.....	46
2.2.8 Исследование композиционного состава тела.....	49

2.2.9 Цитологическое исследование шейки матки.....	49
2.2.10 Ультразвуковое исследование органов малого таза.....	49
2.2.11 Маммография.....	49
2.2.12 Методы статистической обработки данных.....	50
Глава 3. ДАННЫЕ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	52
3.1 Клинико-anamнестическая и гормональная характеристика обследуемых женщин на этапе менопаузального перехода.....	52
3.2 Оценка антропометрических показателей и композиционного состава тела у женщин в период менопаузального перехода.....	61
3.3 Метаболический профиль у женщин на этапе менопаузального перехода.....	69
3.4 Изучение липидного состава сыворотки крови методом ВЭЖХ-МС у женщин в период менопаузального перехода.....	76
Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ КОМБИНИРОВАННЫМИ ОРАЛЬНЫМИ КОНТРАЦЕПТИВАМИ И ПРОГЕСТАГЕНОМ У ЖЕНЩИН НА ЭТАПЕ МЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА.....	93
Глава 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	104
ВЫВОДЫ.....	125
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	127
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	129
СПИСОК ТЕРМИНОВ.....	133
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	133

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Период менопаузального перехода, наряду с изменением продукции половых гормонов, нарушением менструального цикла (МЦ) и возникновением климактерических симптомов, ассоциирован с увеличением частоты метаболических нарушений [121]. В период менопаузального перехода, 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 [121]. Менопаузальный переход - критический период, когда применение оптимальных диагностических и терапевтических подходов способно предотвратить развитие и улучшить исходы кардиометаболических заболеваний [8].

Висцеральное ожирение является ключевым фактором риска развития метаболических расстройств, что делает важным выбор наиболее точных методов его оценки [187]. 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 характер распределения жировой ткани, а также соотношение жировой и мышечной ткани, что может привести к недооценке ожирения у женщин в период менопаузального перехода [187]. 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 [27; 153; 187]. Высокоточным инструментальным методом оценки

ожирения в клинической практике является двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДЭРА). Данный метод позволяет определить количество, процентное содержание, распределение жировой и мышечной ткани, его важным преимуществом является точная количественная оценка висцеральной жировой ткани [41]. 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 менопаузального перехода.

Ключевой стратегией в период менопаузального перехода является поиск новых маркеров обменно-эндокринных нарушений до их клинической манифестации [3]. 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 [4; 8].

В период менопаузального перехода несмотря на снижение репродуктивной функции яичников у 30% женщин сохраняется фертильность, в связи с чем вопрос контрацепции не теряет свою актуальность [9]. 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 [36]. Помимо контрацепции, в период менопаузального перехода 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 [5]. 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 тромбозных осложнений, а также минимальный эффект на липидный и углеводный обмен [81]. Изучение влияния препаратов, используемых женщинами в период менопаузального перехода, 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 менопаузального перехода, ранее не проводились.

На сегодняшний день в мировой литературе отсутствуют данные об изучении липидного профиля у женщин в период менопаузального перехода 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 менопаузального перехода, крайне немногочисленны [63]. Большинство подобных научных исследований проводилось среди женщин репродуктивного возраста [138]. 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 менопаузального перехода.

Цель исследования

Усовершенствовать диагностические и терапевтические подходы к ведению женщин на этапе менопаузального перехода 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 менопаузального перехода.

2. Изучить композиционный состав тела у женщин в период менопаузального перехода и оценить диагностические возможности антропометрических показателей для выявления избытка жировой ткани и висцерального ожирения.

3. Изучить метаболический профиль женщин в период менопаузального перехода и охарактеризовать метаболически неблагоприятный фенотип в зависимости от особенностей композиционного состава тела.

4. Исследовать липидный профиль у женщин в период менопаузального перехода 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 менопаузального перехода.

Научная новизна

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

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

Впервые представлена сравнительная оценка эффективности шести антропометрических показателей для выявления висцерального ожирения по отношению к инструментальному методу двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА).

Впервые у женщин в период менопаузального перехода с нормальным ИМТ <25 кг/м² 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 менопаузального перехода. Обнаружено значимое различие в уровне липидов в раннюю и позднюю фазу менопаузального перехода, не выявляемое традиционными биохимическими методами. Установлена корреляционная связь высокого уровня сфинго- и фосфолипидов с маркерами метаболических нарушений у женщин в поздней фазе менопаузального перехода. У женщин с наличием «скрытого» ожирения в сравнении с женщинами без «скрытого» 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 «скрытого» ожирения по липидному составу сыворотки крови.

Практическая значимость

Представлены диагностические подходы к оценке ожирения у женщин в период менопаузального перехода. 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 менопаузального перехода. Получены значения и определены референсные диапазоны процентильного распределения массы висцеральной жировой ткани на основании результатов ДЭРА у женщин 42-52 лет в период менопаузального перехода. Предложено пороговое значение для массы висцеральной жировой ткани, определяемой с помощью ДЭРА, в качестве критерия метаболического синдрома у женщин в период менопаузального перехода.

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 менопаузального перехода. Оптимизирован выбор препаратов для контрацепции и регуляции менструального цикла у женщин в период менопаузального перехода.

Методология и методы исследования

Проведено наблюдательное одноцентровое одномоментное исследование с участием 125 женщин, которые были разделены на две группы в зависимости от стадии репродуктивного старения: 1-я состояла из 62 женщин в ранней фазе менопаузального перехода (-2 по STRAW +10), 2-я – из 63 женщин в поздней фазе менопаузального перехода (-1 по STRAW +10). В работе были использованы общеклинические методы обследования и специальные, к которым относились ДЭРА и липидомный анализ сыворотки крови методом ВЭЖХ-МС. Для проведения следующего этапа исследования были отобраны женщины, нуждающиеся в контрацепции, и рандомизированы с использованием блочного метода в соотношении 1:1 в группы лечения (КОК, содержащий эстрадиола валерат/ диеногест, n=20 или КОК, содержащий, 17 β -эстрадиол/номегэстрола ацетат, n=20). Женщинам, не нуждающимся в контрацепции, был назначен дидрогестерон в циклическом режиме для регуляции менструального цикла (n=21).

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.).

Положения, выносимые на защиту

1. Период менопаузального перехода ассоциирован с прибавкой массы тела у 72% женщин. У каждой третьей пациентки формируется метаболически неблагоприятный фенотип при нормальном ИМТ <25 кг/м² и ОТ <80 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 менопаузального перехода 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, 17 β -эстрадиол/номегэстрола ацетат, являются приемлемым методом контрацепции, а дидрогестерон - препаратом для регуляции менструального цикла у женщин в период менопаузального перехода с позиции их влияния на качество жизни, композиционный состав тела и метаболические параметры.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность данных исследования подтверждается объемом выборки пациенток, включенных в исследование (n=125), использованием современных

методов исследования, соответствующих цели и задачам, а также результатами статистической обработки данных.

Апробация диссертации

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

Внедрение результатов работы в практику

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

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

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 полученной 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.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из введения и 5-ти глав: обзора литературы, описания материалов и методов исследования, двух глав с результатами собственных исследований, их обсуждения, выводов, практических рекомендаций. Работа изложена на 155 страницах, содержит 35 таблиц, 7 рисунков. Библиография содержит 197 литературных источников.

Глава 1. ПЕРИОД МЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА С ПОЗИЦИИ ФОРМИРОВАНИЯ ФАКТОРОВ РИСКА КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЖЕНЩИН

1.1. Гормональные изменения и менопаузальные симптомы у женщин в период менопаузального перехода

Менопаузальный переход у женщин начинается в возрасте 40-45 лет и определяется с момента увеличения вариабельности длительности последовательных менструальных циклов более 7 дней и/или изменения характера менструаций, что соответствует его ранней фазе (-2 по STRAW +10, Stages of Reproductive Aging Workshop - клинико-гормональной характеристике этапов старения репродуктивной системы 2011 года) [5]. В раннюю фазу менопаузального перехода отмечаются различные уровни фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и эстрадиола, снижение ингибина В и антимюллерова гормона (АМГ) [5]. Поздняя фаза менопаузального перехода (-1 по STRAW+10) характеризуется появлением периодов отсутствия менструации ≥ 60 дней, повышением уровня ФСГ (>25 МЕ/л), рисунок 1 [5].

Продукция ФСГ и эстрадиола крайне динамична в период менопаузального перехода. По результатам проспективного Национального исследования состояния здоровья женщин (The Study of Women's Health Across the Nation, SWAN) было выявлено 4 паттерна изменения уровня эстрадиола и 3 паттерна изменения уровня ФСГ [183]. Уровень эстрадиола увеличивался в течение 5,5 лет с последующим резким падением за 1 год до последней менструации у 31,5% женщин (преимущественно с нормальным ИМТ) или медленным снижением в течение первых 2-х лет ранней постменопаузы у 13,1% женщин (преимущественно с избыточной массой тела). У 26,9% наблюдалось медленное снижение, у 28,6% ограниченное снижение («плоская» траектория) уровня эстрадиола без предшествующего подъема, что было характерно для женщин с ожирением [183].

Постепенный рост уровня ФСГ начинается за 7 лет до наступления менопаузы. Увеличение темпов повышения данного показателя отмечено в течение 2-х лет до и после последней менструации, после чего он стабилизируется. Низкий рост уровня ФСГ отмечался у 10,6 % женщин (преимущественно с ожирением), средний - у 48,7% (преимущественно с избыточной массой тела/ожирением), высокий - у 40,7% (преимущественно с нормальным ИМТ) [183].

По данным SWAN более низкий уровень эстрадиола и высокий уровень ФСГ у женщин в поздней фазе менопаузального перехода связаны с ускоренным прогрессированием субклинического атеросклероза (утолщение комплекса интима медиа (КИМ), диаметра адвентиции сонных артерий) независимо от наличия факторов риска ССЗ [68; 182].

В условиях нарастающего дефицита эстрогенов у большинства женщин на данном этапе репродуктивного старения возникают климактерические симптомы. В период менопаузального перехода до 80% женщин испытывает вазомоторные симптомы (ВМС), нарушения сна, симптомы тревоги и депрессии, которые повышают риск развития ССЗ [53; 112; 121; 166]. По данным мета-анализа 2015 года, женщины, испытывающие ВМС, имеют больше факторов риска ССЗ [34]. ВМС ассоциированы с более высоким уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), АпоВ, триглицеридов (ТГ), артериального давления (АД), а также повышенным риском артериальной гипертензии (АГ) и инсулинорезистентности (ИР) [34].

Таким образом, изменение уровня половых гормонов и ассоциированные с ним климактерические симптомы создают условия для развития кардиометаболических заболеваний у женщин в период менопаузального перехода.

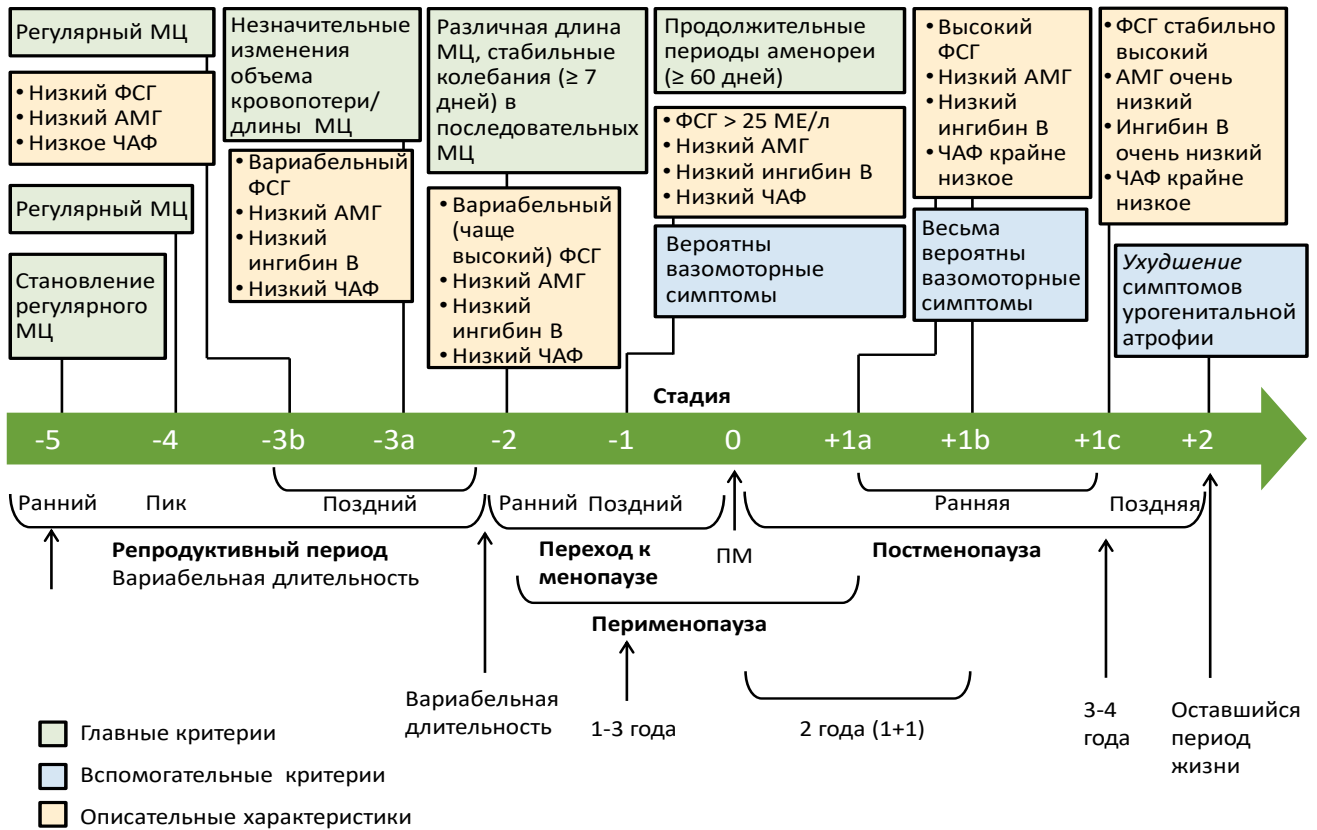


Рисунок 1 - Клинико-гормональная характеристика этапов старения репродуктивной системы у женщин Stages of Reproductive Aging Workshop + 10, 2011 год [5]

1.2. Изменение композиционного состава тела у женщин в период менопаузального перехода

Данные проспективного исследования SWAN со средним десятилетним периодом наблюдения от пре- до постменопаузы продемонстрировали, что изменение композиционного состава тела происходит непосредственно в период менопаузального перехода и не зависит от хронологического старения [47]. Именно на этапе менопаузального перехода, за 2 года до наступления менопаузы, начинается ускоренное накопление жировой и снижение мышечной массы, которое продолжается до 2-х лет в ранней постменопаузе, после чего наступает стадия «плато» [3; 47]. В пременопаузе ежегодная прибавка жировой ткани составляет 250 г, а в период менопаузального перехода увеличивается до 450 г. Мышечная ткань

в пременопаузе увеличивается на 60 г в год, а в период менопаузального перехода снижается на 60 г ежегодно [3; 47]. Следовательно, в период менопаузального перехода женщины ежегодно прибавляют на 200 г больше жировой ткани и теряют на 120 г больше мышечной массы, чем в пременопаузе. При этом масса и ИМТ увеличиваются линейно от пре- до постменопаузы, не изменяя темпов в период менопаузального перехода. Это обусловлено тем, что суммарная ежегодная прибавка массы тела значительно не отличается в пременопаузе и в период менопаузального перехода, составляя 310 г и 390 г в год, соответственно [47].

Менопаузальный переход связан с изменением характера распределения жировой ткани у женщин с гиноидного на андройдный и избыточным накоплением висцерального жира [80; 185]. За период менопаузального перехода содержание висцерального жира увеличивается с 5-8% от общей жировой ткани в пременопаузе до 15-20% в постменопаузе [3; 98]. Анализ динамики распределения жировой ткани по данным SWAN продемонстрировал рост жировой ткани в андройдной области в пременопаузе на 1,21% в год, в период менопаузального перехода он составил 5,54% в год, что значительно выше, чем в пременопаузе ($p < 0,05$). Масса висцерального жира и жировой ткани в гиноидной области начали увеличиваться в период менопаузального перехода, ежегодная прибавка составила 6,24% и 2,03%, соответственно. В постменопаузе скорость прибавки висцеральной жировой ткани снизилась до 1,47%, жировой ткани андройдной области до 0,90%, а жировая ткань в гиноидной области уменьшалась на 0,87% в год ($p < 0,05$ по сравнению с темпами в период менопаузального перехода) [48].

Таким образом, именно в период менопаузального перехода формируется андройдный тип распределения жировой ткани и висцеральное ожирение у женщин [48; 80; 91]. Жировые депо в зависимости от их локализации ассоциированы с различным риском патологических процессов, связанных с ожирением [133]. Адипоциты висцеральной и подкожной жировой ткани по-разному реагируют на избыток липидов. Показано, что объем подкожной жировой ткани увеличивается за счет гиперплазии, тогда как висцеральной в основном за

счет гипертрофии [6]. Гиперплазия адипоцитов считается защитным вариантом реакции жировой ткани на избыточное энергопотребление, поскольку ведет к появлению малых адипоцитов, которые не только более чувствительны к инсулину, но также обладают большей способностью к накоплению жира и снижают вероятность эктопического отложения жира [6]. В свою очередь, гипертрофия и, как следствие, гипоксия висцеральных адипоцитов являются ключевыми звеньями, запускающими процессы ремоделирования и дисфункции висцеральной жировой ткани, одним из проявлений которых является стимуляция липолиза с доставкой избыточного количества глюконеогенных субстратов, таких как насыщенные свободные жирные кислоты и глицерин в печень [8]. Внутриклеточное накопление липидов приводит к ингибированию передачи сигнала инсулина, развитию печеночной и периферической резистентности к инсулину и СД 2 типа [8].

Висцеральная жировая ткань является источником множества проатерогенных веществ, таких как адипоцитокينات, воспалительные цитокины (фактор некроза опухолей альфа (TNF- α), интерлейкин-6 (IL-6)), протромботические факторы (ингибитор активатора плазминогена 1 (PAI-1)) и вазоконстрикторные факторы (ангиотензин II). При висцеральном ожирении увеличивается продукция провоспалительных цитокинов, концентрация циркулирующих свободных жирных кислот и образование активных форм кислорода, снижается уровень противовоспалительных цитокинов (IL-10), адипонектина, что способствует развитию дислипидемии, атеросклероза, метаболического синдрома и повышению риска возникновения ССЗ [7].

Подкожные жировые отложения в гиноидной области (бедро, нижние конечности) обладают протективным эффектом в отношении кардиометаболических заболеваний, а висцеральное ожирение связано с наиболее высоким риском развития данных заболеваний [133]. Наличие висцерального ожирения увеличивает риск смертности даже у женщин с нормальным ИМТ [33].

Увеличение количества жировой ткани обусловлено снижением уровня физической активности и основного обмена, что связано как с возрастом, так и с

гормональными изменениями в период менопаузального перехода, которые ускоряют темпы прибавки жировой ткани [196]. В исследовании Lovejoy JC и соавторов сообщается, что уровень физической активности у женщин значительно уменьшается за 2 года до наступления менопаузы и в дальнейшем остается низким [91]. Роль эстрогенов в энергетическом обмене продемонстрирована в ряде исследований. В экспериментах у грызунов блокирование эстрогеновых рецепторов (ER) привело к снижению энергетического обмена, физической активности, увеличению потребляемых калорий с пищей и, как следствие, к увеличению веса [136]. У женщин в пременопаузе введение агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ), подавляющих продукцию эстрогенов, приводило к снижению уровня основного обмена [159]. Механизм действия эстрогенов на основной обмен реализуется через эстрогеновые рецепторы α (ER α). Падение уровня эстрадиола приводит к снижению активации ER α в нейронах вентромедиального ядра гипоталамуса и нарушению регуляции симпатической нервной системой (СНС) термогенеза в бурой жировой ткани, вследствие чего уменьшается базальный метаболизм [133]. Помимо участия в энергетическом обмене, эстрогены контролируют психогенное переедание через ER в центральной нервной системе (ЦНС) [133].

В литературе имеются данные о стимулирующем влиянии ФСГ на биосинтез липидов в адипоцитах, что приводит к их гипертрофии и, соответственно, увеличению жировой массы [78]. Введение блокирующих антител к бета-субъединице ФСГ мышам как с интактными яичниками, так и после овариэктомии, привело к уменьшению количества жировой ткани (в том числе висцеральной), увеличению мышечной и костной массы [38; 69]. В настоящее время проводится разработка моноклонального антитела к соответствующему эпитопу ФСГ человека. Моноклональные антитела, адаптированные для применения у человека, могут быть эффективны для лечения ожирения и связанных с ним заболеваний, а также остеопороза [38; 69].

Прогестерон обладает способностью повышать температуру тела, что отмечается в лютеиновую фазу менструального цикла, и таким образом увеличивает основной обмен [35]. Вследствие учащения ановуляторных циклов в период менопаузального перехода у женщин уровень прогестерона снижается, что также может способствовать увеличению количества жировой ткани.

Потеря мышечной массы может быть следствием низкой физической активности, снижения уровня эстрогена и прогестерона [83]. Эстрогены стимулируют в мышечной ткани экспрессию мРНК, регулирующих анаболические процессы [165]. Прогестерон также обладает анаболическими эффектами [173]. В литературе имеются данные об увеличении мышечной массы у женщин, использующих менопаузальную гормональную терапию [181].

Изменение характера распределения жировой ткани и развитие висцерального ожирения в период менопаузального перехода может быть обусловлено прогрессивным снижением уровня эстрогенов. Эстрогены за счет различных механизмов влияния на адипоциты (регуляция активности липопротеинлипазы, числа липо- и антилиполитических $\alpha 2$ - и $\beta 1-2$ адренорецепторов, $ER\alpha$ и $ER\beta$) обуславливают у женщин гиноидное распределение жировой ткани и преимущественное накопление жира в подкожном депо [135; 172].

Данные многочисленных исследований демонстрируют у женщин уменьшение количества общей и висцеральной жировой при использовании МГТ, что подтверждает роль половых гормонов в регуляции накопления и распределения жировой ткани [118].

1.3. Методы оценки ожирения и композиционного состава тела

Общепринятым показателем для оценки массы тела является ИМТ, определяемый по формуле: масса тела (кг)/ рост² (м²). По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ИМТ ≥ 25 кг/м² соответствует избыточной

массе, ≥ 30 кг/м² свидетельствует о наличии ожирения [190]. ИМТ отражает лишь отношение веса к росту и не учитывает соотношение в организме жировой и мышечной ткани [187]. Мета-анализ исследований, посвященных изучению диагностической эффективности ИМТ, установил чувствительность 50% (95 ДИ% 43-57), специфичность 90% (95% ДИ 86-94) ИМТ для оценки ожирения. ИМТ имеет высокую специфичность, но низкую чувствительность, в результате чего у 50% людей с помощью ИМТ не выявлено избыточное содержание жировой ткани [54].

ИМТ является недостаточно информативным методом оценки ожирения у определенных групп людей: спортсменов, имеющих большее содержание мышечной ткани относительно жировой, и наоборот, у пожилых людей, а также в определенных этнических группах [24; 93; 97]. В азиатской популяции средние значения содержания жировой ткани выше, чем в европейской, при схожем ИМТ. Кроме того, в азиатской популяции больше доля людей, имеющих риск ССЗ и СД 2 типа при ИМТ < 25 кг/м² [24]. В связи с этим в 2004 г. ВОЗ был проведен экспертный совет, который пришел к выводу, что в данной популяции могут быть применимы более низкие пороговые значения ИМТ ≥ 23 кг/м² для выявления избыточной массы тела, ИМТ $\geq 27,5$ кг/м² для ожирения [24]. У женщин в период менопаузального перехода в условиях изменения композиционного состава тела диагностическая эффективность общепринятых пороговых значений ИМТ также может быть низкой.

Для более точной оценки ожирения большинством научных сообществ рекомендуется наряду с ИМТ определять окружность талии (ОТ) или отношение окружность талии/окружность бедер (ОТ/ОБ), позволяющие судить о характере распределения жировой ткани [3]. ОТ ≥ 80 см (согласно рекомендациям Международной федерации диабета, IDF), ОТ/ОБ $> 0,85$ (согласно рекомендациям ВОЗ) являются критериями висцерального ожирения у женщин [21; 192]. В настоящее время многочисленные научные исследования посвящены изучению и других антропометрических показателей для оценки висцерального ожирения с целью определения наиболее эффективного [153]. В ряде исследований высокую

диагностическую ценность продемонстрировали показатели: отношение окружности талии к росту (ОТ/рост), $ОТ/рост \times 0,5$, окружность шеи (ОШ) [27; 127; 153].

Помимо антропометрических показателей, доступны инструментальные методы оценки ожирения, в частности ДЭРА. Данный метод широко применяется для оценки минеральной плотности костной ткани, но при использовании дополнительной программы позволяет определить количество, процентное содержание, распределение жировой и мышечной ткани. Важным преимуществом данного метода является точная количественная оценка висцеральной жировой ткани [41]. Параметры композиционного состава тела, определяемые с помощью ДЭРА, обладают большей прогностической ценностью в отношении риска кардиометаболических заболеваний, чем антропометрические показатели. В масштабном проспективном исследовании с участием 9744 женщин в постменопаузе в возрасте от 50 до 79 лет, содержание жировой ткани в области туловища (по данным ДЭРА), отражающее абдоминальное ожирение, являлось наилучшим прогностическим маркером риска кардиометаболических заболеваний по сравнению с ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ [60]. При интерпретации результатов ДЭРА существуют трудности, связанные с отсутствием общепринятых референсных значений изучаемых параметров. Были предприняты попытки определить процентное содержание общей жировой ткани, соответствующее избыточной массе тела ($ИМТ \geq 25 \text{ кг/м}^2$) и ожирению ($ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$). Полученные результаты различались в зависимости от пола, расы, возраста. Для женщин европеоидной расы 40-59 лет $ИМТ \geq 25 \text{ кг/м}^2$ соответствовало содержание жировой ткани 34-35%, $ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$ - 40-41% [84]. В рекомендациях Ассоциации клинических эндокринологов и Американского колледжа эндокринологии (ААСЕ и АСЕ) 1998 г. содержание общей жировой ткани $>35\%$ определялось как критерий ожирения у женщин без дифференциации по возрасту [55]. Для массы висцерального жира - важнейшего показателя, отражающего риск кардиометаболических заболеваний, также на сегодняшний день не определены пороговые значения для выявления висцерального ожирения. В нескольких эпидемиологических исследованиях были

представлены референсные интервалы массы висцеральной жировой у европеоидных женщин разных возрастов на основе процентильного распределения [158; 170]. Назрела необходимость в определении пороговых значений показателей композиционного состава тела по данным ДЭРА у отдельных популяций и возрастов для выявления ожирения в клинической практике.

1.4. Метаболические и субклинические атеросклеротические изменения у женщин в период менопаузального перехода

Наряду с трансформацией композиционного состава тела у женщин в период менопаузального перехода происходят значительные изменения липидного обмена. По данным SWAN в течение 1 года до и 1 года после последней менструации увеличивается уровень общего ХС, ХС-ЛПНП и аполипопротеина В (АпоВ) независимо от возраста и других факторов, таких как раса, вес, прибавка массы тела, использование гиполипидемических и антидиабетических препаратов [25]. Увеличение ХС-ЛПНП в период менопаузального перехода связано с повышенным риском тяжелых атеросклеротических поражений сонных артерий в постменопаузе [106].

Имеющиеся в литературе данные не позволяют сделать однозначный вывод о траектории изменения ХС-ЛПВП в период менопаузального перехода. По данным SWAN уровень ХС-ЛПВП увеличивается в течение 1 года до и 1 года после последней менструации, затем стабилизируется или снижается [25]. По данным Мельбурнского проекта исследования здоровья женщин среднего возраста (Melbourne Midlife Women's Health Project) уровень ХС-ЛПВП постепенно увеличивается начиная с пременопаузы и достигает пиковых значений в период менопаузы, после чего снижается [25]. Исследователи обуславливают изменение уровня ХС-ЛПВП в большей степени хронологическим старением [25]. Менопаузальный переход, независимо от возраста, ассоциирован с изменением ключевой антиатерогенной функции ЛПВП – обратным транспортом ХС из периферических тканей в печень, что приводит к снижению протективных свойств

ЛПВП [90]. Более высокий уровень ХС-ЛПВП связан с меньшей толщиной КИМ сонных артерий до менопаузы и с большей толщиной КИМ после наступления менопаузы [90]. По данным Фремингемского исследования более 40% случаев ССЗ было диагностировано у женщин в постменопаузе с нормальным уровнем ХС-ЛПВП [99]. Частицы ЛПВП имеют разный размер в зависимости липидного и белкового компонента в их составе, что и обуславливает различную способность частиц ЛПВП осуществлять периферический захват ХС [74]. Белки в составе ЛПВП обладают также антиоксидантной и противовоспалительной активностью, вследствие чего могут ингибировать окисление ЛПНП, что является одним из звеньев атеросклероза [90]. Снижение уровня эстрадиола, являющегося антиоксидантом, приводит к увеличению перекисного окисления липидов, образованию активных форм кислорода и изменению белкового состава ЛПВП в период менопаузального перехода. При этом в составе ЛПВП истощаются противовоспалительные и/или антиоксидантные и накапливаются провоспалительные белки [90].

По данным SWAN повышение АД, глюкозы, инсулина, ТГ в период менопаузального перехода обусловлено преимущественно хронологическим старением [25; 89]. Однако самый высокий риск развития метаболического синдрома (МС) наблюдается в период перименопаузы независимо от возраста женщины [95]. В период менопаузального перехода наблюдается увеличение распространенности и тяжести МС (рост числа его компонентов) по сравнению постменопаузой [155]. Эти данные свидетельствуют о том, что более высокая распространенность МС у женщин в постменопаузе может быть вызвана в большей степени изменениями во время менопаузального перехода, чем в постменопаузе [155].

Ремоделирование сосудов происходит уже на этапе менопаузального перехода. По данным SWAN в позднюю фазу менопаузального перехода отмечается значительное увеличение толщины КИМ и диаметра адвентиции сонных артерий независимо от возраста [156]. Кроме того, в течение 1 года до и 1

года после последней менструации, у женщин отмечается значительное увеличение жесткости артерий, определяемое с помощью измерения каротидно-фemorальной скорости распространения пульсовой волны, не зависящее от наличия факторов риска ССЗ [26].

Таким образом, накопившиеся данные проспективных исследований, свидетельствуют о непосредственной роли периода менопаузального перехода в формировании факторов риска кардиометаболических заболеваний у женщин.

1.5. Перспективы использования масс-спектрометрии для исследования липидного обмена у женщин в период менопаузального перехода

Липиды интегрированы практически во все процессы, протекающие в организме человека, благодаря многообразию их функций [4]. Липиды образуют клеточные мембраны; участвуют в межклеточном взаимодействии, являясь вторичными мессенджерами; выполняют регуляторные функции благодаря гормональной активности; необходимы для работы ферментов; играют важнейшую роль в энергетическом обмене [4; 169]. Широкое вовлечение липидов в биохимические процессы позволяет использовать их в качестве биомаркеров различных заболеваний [8]. Однако применяемая в клинической практике лабораторная диагностика липидных нарушений, несмотря на её важность, практически не менялась последние несколько десятилетий. Она обычно включает измерение общего ХС, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, ТГ, расчёт коэффициента атерогенности (КА), при этом не используется весь диагностический потенциал, заложенный в липидном составе крови [4]. Тем временем, развитие масс-спектрометрии привело к появлению ряда так называемых омиксных технологий, в частности, липидомики, позволяющей получать качественную и количественную информацию одновременно о сотнях липидов, что предоставляет возможность для более детального изучения липидного обмена [8]. На данный момент описана связь различных липидов, определяемых с помощью масс-спектрометрии, с ожирением,

ИР, атеросклерозом, воспалением, преэклампсией, раком шейки матки и яичников, СД 2 типа, ССЗ, нейродегенеративными заболеваниями [8; 144; 160; 174].

Липидом женщин в период менопаузы отражает возрастные, гормональные, метаболические изменения, происходящие на данном этапе и являющиеся факторами риска кардиометаболических заболеваний. В исследовании Valentina Vozella и др., 2019 г. при масс-спектрометрическом изучении липидного профиля у женщин в постменопаузе определялось увеличение в плазме крови церамидов Cer (d18:1/18:0), (d18:1/24:0), (d18:1/24:1) и дигидроцерамида (d18:0/24:1) по сравнению с пременопаузой [67]. У мужчин с возрастом уровень церамидов не увеличивался [67]. У женщин в пременопаузе общий уровень церамидов был ниже, чем у мужчин аналогичного возраста, однако в постменопаузе различий не наблюдалось [67]. Cer (d18:1/24:0) и (d18:1/24:1) у женщин имели положительную связь с возрастом, при этом Cer (d18:1/24:1) имел отрицательную связь с уровнем эстрадиола у женщин всех возрастов ($r = -0.294$; $p = 0,007$) [67]. У мужчин связи между какими-либо церамидами и эстрадиолом не обнаружено [67]. Чтобы понять причинно-следственную связь между эстрадиолом и церамидами у женщин, клеточные линии рака молочной железы MCF7, которые экспрессирует ER α и ER β , обрабатывали эстрадиолом в течение 24 часов и количественно определяли уровень церамидов с помощью ВЭЖХ-МС [67]. Результаты демонстрируют значительное снижение уровня церамидов Cer (d18:1/16:0), (d18:1/24:0) и (d18:1/24:1) под воздействием эстрадиола, что позволяет предположить, что эстрадиол вызывает снижение биосинтеза и/или усиление деградации этих веществ [67]. Повышение уровня церамидов, включая Cer(d18:1/18:0), (d18:1/24:0), (d18:1/24:1), связано с повышенным риском кардиометаболических заболеваний [22; 31; 87; 141]. Церамид Cer(d18:1/24:1), имеющий отрицательную корреляцию с уровнем эстрадиола, может быть связан с известными кардиопротекторными, антигипертензивными и нейропротекторными эффектами эстрадиола [31; 70; 128]. Известно, что болезнью Альгеймера чаще страдают женщины, и на начальных этапах ухудшения когнитивных способностей наблюдаются изменения уровня церамидов [86; 109; 140].

В исследовании Nogueira I.A. и др., 2018 г. у женщин в пре- и постменопаузе определялись значительные различия в уровне липидов, относящихся преимущественно к классам церамидов, а также фосфатидилхолинов и фосфатидиэтаноламинов, которые имели корреляционную связь с параметрами углеводного и липидного обмена [23]. В литературе имеются данные о взаимосвязи вышеуказанных липидов с ожирением, СД 2 типа и неалкогольной жировой болезнью печени [116; 142; 145; 146].

Таким образом, взаимодействие между эстрадиолом и церамидами, и возможно другими классами липидов, потенциально может иметь большое значение для развития заболеваний, ассоциированных с менопаузой, включая ССЗ и когнитивные нарушения. В научной литературе появляется все больше данных о преимуществе липидных биомаркеров, определяемых с помощью масс-спектрометрии, над традиционными биохимическими и клиническими показателями для предикции и диагностики различных заболеваний [4].

В настоящее время определен паттерн липидов, прогностическая ценность которых в отношении развития СД 2 типа выше, чем у ИМТ, ТГ, ХС-ЛПНП и других известных факторов риска [147]. Содержание в плазме крови дигидроцерамидов Cer(d18:0) с длинноцепочечными жирными кислотами и церамидов Cer(d18:1/18:0), Cer(d18:1/20:0), Cer(d18:1/22:0) повышается за 9 и 5 лет до постановки диагноза СД 2 типа, соответственно, что позволяет их использовать в качестве ранних биомаркеров этого заболевания. Высокий уровень данных липидов ассоциирован с повышенным риском СД 2 типа независимо от ИМТ, уровня ХС-ЛПНП и глюкозы [143].

Синтез церамидов регулируется шестью видами церамидсинтаз (CerS1-6). При ожирении в белой жировой ткани повышена экспрессия мРНК церамидсинтазы CerS6 и синтез церамидов Cer 16:0, Cer 18:0 которые связаны с развитием ИР [164]. Фармакологическое и генетическое ингибирование CerS6 у мышей приводит к увеличению энергетического обмена, снижению веса,

улучшению чувствительности к инсулину и гомеостаза глюкозы, что открывает новые потенциальные стратегии в лечении ожирения, ИР и СД 2 типа [164; 177].

Таким образом, изучение липидного обмена с использованием современных методов, позволит расширить представление о патофизиологических процессах, лежащих в основе кардиометаболических заболеваний, ассоциированных с менопаузой, и создаст возможность для их ранней диагностики и терапии.

1.5. Контрацепция у женщин в период менопаузального перехода

В период менопаузального перехода 75% женщин ведут половую жизнь и используют методы контрацепции, 7% сексуально активны и не предохраняются, 4% пытаются забеременеть, беременны или находятся в послеродовом периоде, 9% не ведут половую жизнь [76]. На этапе менопаузального перехода репродуктивная функция яичников значительно снижается, однако частота наступления беременности при отсутствии контрацепции составляет до 30% [36]. Беременность у женщин старше 40 лет сопряжена с повышенным риском различных осложнений, таких как хромосомные аномалии, самопроизвольный выкидыш, гестационный сахарный диабет, преэклампсия [115]. Для большинства женщин к этому моменту вопрос реализации репродуктивной функции уже решен, поэтому вопрос контрацепции в период менопаузального перехода является актуальным. Для предупреждения нежелательной беременности женщинам моложе 50 лет контрацепция необходима в течение двух лет после наступления менопаузы, женщинам 50-55 лет – в течение одного года после наступления менопаузы [75]. КОК являются высокоэффективным методом контрацепции. Применение КОК у женщин в период менопаузального перехода имеет дополнительные преимущества. Дополнительными положительными неконтрацептивными эффектами КОК у женщин на данном этапе являются: контроль менструального цикла, уменьшение обильных менструальных кровотечений, снижение

выраженности климактерических симптомов, повышение минеральной плотности костной ткани, снижение риска онкологических заболеваний (рака яичников, эндометрия и колоректального рака) [75; 152]. Согласно Медицинским критериям приемлемости для использования методов контрацепции (МЕС) ВОЗ 2015 г., использование КОК у некурящих женщин ≥ 40 лет относится к 2 категории приемлемости, когда преимущества использования метода в целом преобладают над теоретическими или доказанными рисками [193]. Непосредственно возраст не является противопоказанием для назначения каких-либо контрацептивов. Однако с увеличением возраста растет распространенность заболеваний, способных потенцировать повышенный риск венозной тромбоэмболии (ВТЭ), ишемического инсульта и инфаркта миокарда (ИМ) при использовании КОК [105].

Для принятия решения о возможности назначения КОК необходимо оценить наличие у женщины вредных привычек (курение), артериальной гипертензии, ожирения, СД, дислипидемии и категорию приемлемости КОК на основании МЕС при наличии данных факторов. В таблице 1 приведены категории приемлемости КОК в соответствии с МЕС 2015 года [193].

Таблица 1 - Медицинские критерии приемлемости для использования методов контрацепции ВОЗ, 2015 г. для КОК [193]

Условие	Категория приемлемости использования КОК
Курение в возрасте ≥ 35 лет	
<15 сигарет/день	3
≥ 15 сигарет/день	4
Ожирение ИМТ ≥ 30 кг/м ²	2
Гипертензия - контролируемая гипертензия	3

- повышенное АД систолическое 140–159 или диастолическое 90–99 мм.рт.ст.	3
систолическое ≥ 160 или диастолическое ≥ 100 мм.рт.ст.	4
- сосудистые заболевания	4
Дислипидемия без наличия других известных факторов риска ССЗ	2
СД - без поражения сосудов - с поражением сосудов	2 3/4 (в зависимости от тяжести состояния)
Ишемическая болезнь сердца в настоящее время или в анамнезе	4
Инсульт в анамнезе	4
Множественные факторы риска ССЗ (старший возраст, курение, диабет, гипертензия и установленная дислипидемия)	3/4 (в зависимости от тяжести состояния)

Категория 2: состояние, при котором преимущества использования метода в целом превалируют над теоретическими или доказанными рисками. Категория 3: состояние, при котором теоретические или доказанные риски как правило превалируют над преимуществами использования метода. Категория 4: состояние, при котором применение метода контрацепции представляет собой неприемлемый риск для здоровья.

Таким образом, у женщин в период менопаузального перехода только лишь на основании возраста КОК не противопоказаны, но при этом следует тщательно

оценивать наличие факторов, способных увеличить риск нежелательных явлений при использовании КОК до неприемлемого уровня.

Основными требованиями при выборе КОК для женщин в период менопаузального перехода являются эффективность, безопасность, метаболическая нейтральность и отсутствие негативного воздействия на вес. КОК претерпели значительную эволюцию с момента их создания. Были усовершенствованы не только контрацептивные свойства, но и профиль безопасности, метаболическая активность препаратов.

В 1960 г., когда женщины использовали первый КОК, содержащий местранол 150 мкг и норэтиндрон 10 мг, смертность от ВТЭ среди пользователей КОК превышала смертность среди всего населения и составляла 12,1 и 8,4 на миллион человек в год, соответственно [137]. В дальнейшем этинилэстрадиол (ЕЕ) стал наиболее широко используемым эстрогенным компонентом, а его доза в составе КОК постепенно снизилась до 15 мкг [81]. В то же время было создано несколько поколений прогестагенов, обладающих различной активностью в отношении прогестероновых, эстрогеновых, андрогеновых, глюко- и минералокортикоидных рецепторов [81].

По данным Кокрановского обзора 2014 г. при приеме КОК относительный риск ВТЭ составляет 3,5 (95% ДИ 2,9-4,3), и его величина зависит как от дозы ЕЕ, так и от типа прогестагена в составе препарата [50]. Более высокие дозы ЕЕ ассоциированы с более высоким риском ВТЭ [50]. Риск ВТЭ при использовании КОК, содержащих 30-35 мкг ЕЕ в сочетании с гестоденом, дезогестрелом, ципротерона ацетатом или дроспиреноном был сходным и на 50-80% выше, чем для левоноргестрела (LNG) [50]. В течение первых 3 месяцев использования КОК отмечается наибольший риск ВТЭ (отношение шансов (ОШ) 12,5, 95% ДИ 7,1-22,4) [179].

Риск ишемического инсульта и инфаркта миокарда при использовании КОК увеличивается в зависимости от дозы ЕЕ. Относительный риск ИМ при

использовании КОК, содержащих 50 мкг ЕЕ составляет 3,73 (95% ДИ 2,78 - 5,00), 30-40 мкг ЕЕ - 1,88 (95% ДИ 1,66 - 2,13), 20 мкг ЕЕ - 1,40 (95% ДИ 1,07 - 1,81) по сравнению с женщинами, не принимающими КОК [180]. По данным мета-анализа относительный риск ишемического инсульта при использовании КОК, содержащих 50 мкг ЕЕ - 3,28 (95% ДИ 2,49 – 4,32), 30-40 мкг ЕЕ - 1,75 (95% ДИ 1,61-1,89), 20 мкг ЕЕ - 1,56 (95% ДИ 1,36-1,79) [51].

Одним из возможных механизмов, связывающих КОК с повышенным риском ССЗ (ИМ, инсульта), является повышение уровня С-реактивного белка (СРБ), синтезируемого в печени. СРБ – маркер воспаления и предиктор ССЗ. Уровень СРБ <1 мг/л указывает на низкий риск, 1-3 мг/л – средний, >3 мг/л – высокий риск ССЗ [161]. В клинических исследованиях продемонстрировано увеличение СРБ при использовании КОК и комбинированных гормональных контрацептивов с трансдермальным и вагинальным путем введения, содержащих ЕЕ и различные прогестагены [131]. ЕЕ обладает значительным влиянием на функцию печени независимо от пути введения [131]. Прогестагены имеют различное влияние на синтез СРБ. По данным литературы КОК, содержащие прогестагены третьего поколения (дезогестрел, гестоден или норгестимат) повышают уровень СРБ больше, чем КОК, содержащие прогестагены второго поколения (LNG), при одинаковой дозе ЕЕ [101; 184].

Одним из механизмов повышения уровня СРБ помимо прямого влияния на синтез в печени, может быть опосредованное действие через ИЛ-6, который инициирует синтез СРБ [184]. В исследованиях КОК с ЕЕ не оказывали влияния на ИЛ-6, следовательно, повышение СРБ связано в большей степени с прямым влиянием гормонов на синтез СРБ в печени [103; 184].

С 1970 г. предпринимались попытки заменить ЕЕ на эстрадиол (Е2), идентичный натуральному, но данные препараты не обеспечивали должный контроль менструального цикла. Наконец, в 2009 году был создан КОК, содержащий эстроген, идентичный натуральному, эстрадиола валерат (Е2V) и прогестаген диеногест (DNG) с динамическим режимом дозирования и

укороченным безгормональным интервалом 26+2: 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 [189]. E2V - эфир валериановой кислоты, 1 мг которого соответствует 0,76 мг E2. В 2011 появился монофазный КОК, содержащий 17 β -эстрадиол и номегэстрола ацетат (NOMAC) с режимом дозирования 24+4: 24 таб. - 17 β -эстрадиол 1,5 мг, NOMAC 2,5 мг, 4 таб. – плацебо [20]. Данные КОК обеспечивают контроль менструального цикла, сопоставимый с КОК, содержащими EE [20; 37].

E2V и 17 β -эстрадиол в отличие от EE оказывают меньшее влияние на функцию печени, систему гемостаза, ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) [81]. DNG и NOMAC обладают высокой специфичностью к рецепторам прогестерона, антиандрогенным эффектом, не имеют эстрогенной, андрогенной, глюко- и минералокортикоидной активности [125; 162]. Сочетание свойств эстрогенного и прогестагенного компонентов в современных КОК, содержащих E2V/DNG и E2/NOMAC, обуславливает потенциально благоприятный профиль безопасности препаратов в отношении ВТЭ и больших кардиальных событий, а также минимальный эффект на липидный и углеводный обмен [81].

Опубликовано несколько исследований, где сравнивалось влияние на гемостаз КОК с E2V/DNG с динамическим режимом дозирования 26+2, монофазного КОК с 30 мкг EE/150 мкг LNG 21+7 и трехфазного КОК с EE/LNG 21+7. E2V/DNG оказывал меньшее влияние на уровень маркеров активации тромбина – частиц протромбина 1+2 и Д-димера, прокоагулянтных маркеров – фибриногена, фактора VII в отличие от КОК с EE/LNG. Кроме того, E2V/DNG не оказывал влияния на антикоагулянтные маркеры (уровень антитромбина III, активность протеина С и протеина S) [85; 122]. Было проведено международное активное наблюдательное исследование «Безопасность контрацептивов: роль эстрогенов» (the International Active Surveillance study "Safety of Contraceptives: Role of Estrogens" – INAS-SCORE), где оценивался риск ССЗ, связанный с применением КОК, содержащего E2V/DNG (20,3%), по сравнению с остальными наиболее часто используемыми в клинической практике КОК (79,7%, из которых LNG-

содержащие 11,5%). По результатам исследования использование E2V/DNG связано с более низким риском ССЗ (венозной и артериальной тромбоэмболии) по сравнению с КОК, содержащими ЕЕ в сочетании с LNG и другими прогестагенами. Скорректированные коэффициенты риска ВТЭ и ССЗ у E2V/DNG по сравнению с остальными КОК составляли 0,4 и 0,5, соответственно [58].

Проведено два двойных слепых рандомизированных сравнительных исследования влияния на гемостаз КОК, содержащих 17 β -эстрадиол/NOMAC и ЕЕ/LNG. При использовании 17 β -эстрадиол/NOMAC были обнаружены меньшие изменения маркеров коагуляции и фибринолиза по сравнению с ЕЕ/LNG (20 мкг/100 мкг и 30 мкг/150 мкг) [64; 82].

Таким образом, включение в состав КОК эстрогенов, идентичных натуральным, и прогестагенов нового поколения ассоциировано с менее выраженными прокоагуляционными изменениями в системе гемостаза по сравнению с другими КОК, что важно учитывать при назначении женщинам старшего репродуктивного возраста и в период менопаузального перехода [137].

Известно, что КОК способны оказывать влияние на метаболические параметры. Эффекты КОК на липидный обмен зависят от баланса между активностью эстрогенного компонента, его влиянием на функцию печени и выраженностью андрогенного эффекта прогестагена [81; 138]. ЕЕ способен увеличивать продукцию ТГ, ЛПВП и снижать ЛПНП [65]. Прогестагены с андрогенными свойствами оказывают противоположные ЕЕ эффекты, то есть повышают уровень ЛПНП и снижают уровень ЛПВП и ТГ. Соответственно, КОК с ЕЕ и прогестагенами, имеющими слабую андрогенную или антиандрогенную активность, демонстрируют большее увеличение ЛПВП и ТГ, чем КОК, содержащие прогестагены с выраженной андрогенной активностью [81].

Эстрогены, идентичные натуральным, и прогестагены DNG, NOMAC, лишенные андрогенной активности, демонстрируют более благоприятное влияние на липидный обмен. Эффекты E2V (2 мг) и ЕЕ (10 и 30 мкг) сравнивали у женщин,

принимающих их в качестве менопаузальной гормональной монотерапии эстрогенами в постменопаузе. Влияние эстрогенов на эстроген-чувствительные белки печени - глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ) и ассоциированный с беременностью α 2-гликопротеин (АБГ), а также липопротеины было дозозависимым. При использовании ЕЕ 30 мкг уровень ГСПГ увеличился на 140%, АБГ на 790%. ЕЕ 10 мкг увеличивал данные показатели в меньшей степени. На фоне приема Е2V уровень ГСПГ был ниже в 4 раза, АБГ в 15 раз по сравнению с ЕЕ 10 мкг. Влияние на липопротеины у ЕЕ 10 мкг было в 1,5-2,5 выше, чем у Е2V [72]. Эстрогены, идентичные натуральным, оказывают меньшее влияние на функцию печени и липидный обмен, чем ЕЕ [81]. Монотерапия эндометриоза DNG в высоких дозах 20 мг/сут в течение 24 недель, а также монотерпия NOMAC 5 мг/сут в циклическом режиме у женщин для подавления овуляции не приводила к значимым изменениям липидного обмена [61; 66].

КОК способны оказывать влияние на углеводный обмен, что может быть обусловлено действием как эстрогенного, так и прогестагенного компонента [9; 81; 138]. Однако данные о механизмах влияния КОК на углеводный обмен противоречивы. Известно, что КОК содержащие высокие дозы ЕЕ (50 мкг) и прогестагена снижают толерантность к глюкозе и увеличивают ИР [138]. Прогестагены с антиандрогенным эффектом оказывают меньшее влияние на чувствительность к инсулину, чем прогестагены с андрогенными свойствами [138]. Тем не менее, Кокрановский обзор (2012 г.) продемонстрировал отсутствие существенных различий между гормональными контрацептивами по влиянию на углеводный обмен у женщин без сахарного диабета [113]. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что использование КОК не повышает риск развития СД [18; 132]. У женщин, страдающих СД 1 типа и не имеющих сосудистых осложнений, при компенсации углеводных нарушений, использование низкодозированных КОК не вызывает клинически значимых изменений углеводного обмена [2; 10; 195].

При использовании КОК частой жалобой является прибавка массы тела (20-68%), что вызывает беспокойство у многих женщин и ограничивает использование этого высокоэффективного метода контрацепции [49]. Кокрановский обзор (2014 г.) 49 рандомизированных исследований показал, что имеющихся данных недостаточно, чтобы определить, есть ли у КОК какое-либо влияние на вес [49]. Потенциальными механизмами, за счет которых КОК могут способствовать увеличению веса, являются задержка жидкости вследствие активации эстрогенами РААС, минералокортикоидного эффекта некоторых прогестагенов, а также увеличение подкожного жира на фоне гормонально индуцированного повышения аппетита и потребления пищи [49]. E2V и 17 β -эстрадиол, в отличие от EE имеют минимальный эффект на РААС, а прогестагены DNG и NOMAC не обладают минералокортикоидными свойствами [81]. Таким образом, использование КОК, содержащих E2V/DNG и 17 β -эстрадиол/NOMAC, ассоциировано с меньшим риском увеличения массы тела по сравнению с EE и прогестагенами с минералокортикоидным эффектом.

В процессе использования КОК врач должен регулярно оценивать риски и пользу данного метода контрацепции для женщины. Пациентки могут продолжать прием КОК до возраста 50 лет при отсутствии противопоказаний, после чего необходимо решить вопрос о необходимости продолжения контрацепции с использованием иных методов [75]. При использовании КОК практически невозможно оценить наступление менопаузы, так как КОК вызывают менструальноподобную реакцию и в некоторых случаях аменорею [36]. Измерение ФСГ на фоне использования КОК неинформативно, поэтому женщинам следует отменить КОК и через 2 недели провести измерение уровня ФСГ двукратно с интервалом 6-8 недель, при этом необходимо использовать негормональные методы контрацепции [36]. Уровень ФСГ ≥ 30 МЕ/л дважды в сыворотке крови свидетельствует об высокой вероятности отсутствия овуляции и возможности прекращения использования КОК с последующим переходом на менопаузальную гормональную терапию при необходимости [36].

1.6. Стратегии ведения женщин на этапе менопаузального перехода

В совместном заявлении Американской ассоциации кардиологов (American Heart Association (AHA)) и Американской коллегии акушеров и гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)) подчеркивается, что рутинное ежегодное обследование женщин для акушера-гинеколога — это не только время для оценки репродуктивного здоровья женщины, но и уникальная возможность для своевременного выявления и последующей коррекции факторов риска ССЗ [42].

Женщины на этапе менопаузального перехода должны быть обследованы на наличие избыточной массы тела и ожирения, в том числе висцерального [5]. Необходимо информировать женщину о происходящих в этот период изменениях обмена веществ и состава тела и связанных с ними рисками кардиометаболическими заболеваниями [196]. Даже при отсутствии ожирения женщине должны быть даны рекомендации по образу жизни: умеренная физическая активность (быстрая ходьба или занятия аэробикой) не менее 150 - 175 минут в неделю, калорийность рациона 1200-1500 ккал в сутки [196]. Женщины в период менопаузального перехода часто испытывают симптомы тревоги и депрессии, что негативно влияет на пищевое поведение и может приводить к компульсивному перееданию. Следовательно, необходимо оценивать наличие тревожно-депрессивных расстройств и учитывать их при выборе стратегии коррекции массы тела. Наиболее эффективным является мультидисциплинарный подход с привлечением диетолога и при необходимости психотерапевта [196]. При наличии показаний возможно назначение препаратов для снижения веса, а также бариатрическая хирургия [196].

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы исследования

При выполнении данного исследования нами были обследованы 125 женщин на этапе менопаузального перехода, наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава РФ. Обследование и лечение пациенток проводили на базе отделения гинекологической эндокринологии. Все пациенты подписали информированное согласие. Исследование было одобрено Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова» Минздрава РФ.

Критерии включения:

- Возраст от 42 до 52 лет;
- Стадия репродуктивного старения -2; -1 согласно STRAW +10;
- Получение информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- Беременность;
- Период грудного вскармливания;
- Наличие ятрогенных факторов, влияющих на наступление менопаузы: операции, химио/лучевая терапия
- Синдром поликистозных яичников (СПЯ);
- 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.

Дополнительные критерии невключения для пациентов в группы лечения:

- Наличие противопоказаний к приему КОК, дидрогестерона.

Критерии исключения:

- Отказ пациентки от участия в исследовании на любом этапе;
- Побочные эффекты на фоне терапии КОК, дидрогестероном.

2.2. Методы исследования

2.2.1 Общеклинические исследования

Проводили оценку жалоб, сбор анамнеза заболевания и жизни. Особое внимание уделяли данным анамнеза о перенесенных заболеваниях, наличии вредных привычек, профессиональных вредностей, используемых лекарственных препаратах, отягощенной наследственности по СД и ССЗ.

Антропометрические измерения проводились участникам в легкой свободной одежде, без обуви. ИМТ рассчитывали по формуле вес (кг)/рост (м²). Избыточную массу тела определяли при значении ИМТ ≥ 25 кг/м², согласно классификации ВОЗ [73]. Окружность талии (ОТ) измеряли в средней точке между нижним краем последнего прощупываемого ребра и верхней части гребня подвздошной кости в конце нормального выдоха. Окружность бедер (ОБ) измеряли в самой широкой части ягодиц. На основании полученных данных математически были рассчитаны отношение ОТ/рост, ОТ/рост^{0,5}, окружность ОТ/ОБ [153]. ОШ измеряли по ориентирам на передней поверхности шеи - нижний край щитовидного хряща, на задней - верхний край седьмого шейного позвонка [127].

Измерение артериального давления проводили с помощью автоматического тонометра (Omron M2 Basic, Japan) и определяли как среднее значение двух измерений.

При бимануальном влагалищном исследовании оценивали развитие наружных половых органов, характер оволосения, состояние слизистой влагалища и шейки матки. Проводился осмотр и пальпация молочных желез.

Все данные фиксировались в индивидуальной анкете пациента.

2.2.2 Оценка тяжести климактерического синдрома

Оценку тяжести климактерического синдрома проводили с использованием шкалы Грина (таблица 2) [5].

Таблица 2 - Шкала Грина для оценки тяжести климактерического синдрома [5]

Симптомы	Нет (0)	Слабые (1)	Умеренные (2)
Сердцебиение и тахикардия			
Чувство напряжения, нервозность			
Нарушение сна			
Возбудимость			
Панические атаки			
Нарушение концентрации			
Усталость			
Потеря интереса ко многим вещам			
Депрессии			
Плаксивость			

Раздражительность			
Головокружение, обмороки			
Напряжение и сдавление в голове и теле			
Чувство онемения и дрожь в теле			
Головные боли			
Мышечные и суставные боли			
Слабость в конечностях			
Затруднения дыхания			
Приливы			
Ночная потливость			
Потеря интереса к сексу			

Интерпретацию тяжести климактерического синдрома осуществляли на основании суммарного бала: 1-11 слабой степени; 12-19 средней степени; 20 и более – тяжелой степени.

2.2.3 Оценка качества жизни

Оценку качества жизни женщин проводили с использованием опросника The Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire (MENQOL) – качество жизни, ассоциированное с менопаузой (таблица 3) [16].

Таблица 3 - Опросник The Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire (MENQOL) – качество жизни, ассоциированное с менопаузой [16]

Симптомы	Совсем не беспокоена 1 2 3 4 5 6 Крайне беспокоена
Приступы жара или потливости	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да → 1 2 3 4 5 6
Ночные приливы	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да → 1 2 3 4 5 6
Потливость	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да → 1 2 3 4 5 6
Чувство неудовлетворенности личной жизнью	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да → 1 2 3 4 5 6
Чувство тревоги или нервозности	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да → 1 2 3 4 5 6
Проблемы с памятью	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да → 1 2 3 4 5 6
Выполнение меньшего количества дел, чем привыкла	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да → 1 2 3 4 5 6
Чувство подавленности, расстройства или уныния	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да → 1 2 3 4 5 6
Раздражительность по отношению к другим	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да → 1 2 3 4 5 6

Ощущение желания побыть одной	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да →	1 2 3 4 5 6
Вздутие и боль в животе	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да →	1 2 3 4 5 6
Боль в мышцах и суставах	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да →	1 2 3 4 5 6
Чувство усталости или измотанности	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да →	1 2 3 4 5 6
Проблемы со сном	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да →	1 2 3 4 5 6
Боли в задней поверхности шеи или затылке	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да →	1 2 3 4 5 6
Снижение физической силы	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да →	1 2 3 4 5 6
Снижение выносливости	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да →	1 2 3 4 5 6
Чувство упадка сил	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да →	1 2 3 4 5 6
Сухость кожи	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да →	1 2 3 4 5 6
Набор массы тела	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да →	1 2 3 4 5 6
Повышенный рост волос на лице	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да →	1 2 3 4 5 6
Изменение внешнего вида, текстуры или тона кожи	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да →	1 2 3 4 5 6
Чувство вздутия	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да →	1 2 3 4 5 6
Боль в пояснице	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да →	1 2 3 4 5 6
Частое мочеиспускание	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да →	1 2 3 4 5 6

Непроизвольное мочеиспускание во время смеха или чихания	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да →	1 2 3 4 5 6
Изменение сексуального желания	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да →	1 2 3 4 5 6
Сухость влагалища во время интимной близости	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да →	1 2 3 4 5 6
Избегание интимной близости	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да →	1 2 3 4 5 6

Опросник The Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire (MENQOL) состоит из 29 вопросов и содержит 4 раздела, отражающих влияние различных групп симптомов на качество жизни женщин. Вазомоторные (1-3 вопрос), психоэмоциональные (4-10), физические (11-26) и сексуальные симптомы (27-29) [16]. Для оценки результатов опросника сумма баллов в каждой категории симптомов делится на количество вопросов в этом разделе [16].

2.2.4 Оценка уровня физической активности

Для оценки уровня физической активности использовали короткий международный опросник для определения физической активности International Questionnaire on Physical Activity — IPAQ (таблица 4) [28].

Таблица 4 - Короткий международный опросник для определения физической активности International Questionnaire on Physical Activity — IPAQ [28]

Вопрос	Ответ	Баллы
Сколько раз в неделю Вы занимались интенсивной физической нагрузкой?	___ дней	= число дней
Сколько обычно длится Ваша интенсивная физическая нагрузка?	до 10 мин 10-20 мин 20-40 мин 40-60 мин 1 ч и более	0 1 3 5 7
Сколько раз в неделю Вы занимаетесь неинтенсивной физической нагрузкой?	___ дней	= число дней
Какова обычная продолжительность Вашей неинтенсивной физической нагрузки в течение дня?	до 20 мин 20-40 мин 40-60 мин 60-90 мин 1,5 ч и более	0 1 3 5 7
Сколько дней в неделю Вы ходите пешком?	___ дней	= число дней
Какова обычная продолжительность	до 20 мин 20-40 мин	0 1

Ваших пеших прогулок в течение дня?	40-60 мин	3
	60-90 мин	5
	1,5 ч и более	7
Сколько обычно часов Вы проводите в сидячем положении?	8 ч и более	0
	7-8 ч	1
	6-7 ч	2
	5-6 ч	3
	4-5 ч	4
	3-4 ч	5
	3-1 ч	6
	менее 1 ч	7

Примечание: учитывается физическая активность за последнюю неделю, под интенсивной физической нагрузкой понимается нагрузка более 10 мин, приводящая к повышению пульса на 20% и более (плавание, бег, шейпинг и т.д.).

Уровень физической активности определяли на основании суммы баллов. Критерием гиподинамии для пациентов в возрасте 40-65 лет являлась сумма баллов <14 [28].

2.2.5 Исследование уровня половых гормонов

Образцы крови участников исследования были взяты натощак после ночного голодания на 2-4 день менструального цикла. Определение концентрации половых гормонов в сыворотке крови (фолликулостимулирующего (ФСГ); эстрадиола; общего тестостерона), глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ) и инсулина выполнялось электрохемилюминесцентным методом на автоматическом иммунохимическом анализаторе «Cobas e411» (Roche Diagnostics GmbH, Германия). Индекс свободного тестостерона (ИСТ) рассчитывали по формуле

$$\text{ИСТ} = \frac{\text{Уровень тестостерона}}{\text{Уровень ГСПГ}} \times 100$$

2.2.6 Исследование метаболических параметров

Уровень лептина и адипонектина определяли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих наборов DBC (Канада) и Mediagnost (Германия), соответственно. Концентрацию СРБ определяли иммунотурбидиметрическим высокочувствительным методом.

Уровни общего ХС, ТГ, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП (холестерин липопротеинов очень низкой плотности), аполипопротеина А1 (АпоА1), АпоВ, мочевой кислоты в сыворотке крови и глюкозы, гликированного гемоглобина (HbA1c) в плазме крови определяли стандартными биохимическими методами. Расчет КА производили по формуле

$$КА = \frac{\text{общий ХС} - \text{ЛПВП}}{\text{ЛПВП}}$$

Для оценки чувствительности к инсулину проводили расчет индекса ИР НОМА по формуле

$$\text{НОМА} = \text{уровень глюкозы} \left(\frac{\text{ммоль}}{\text{л}} \right) \times \text{уровень инсулина} \left(\frac{\text{мкЕД}}{\text{мл}} \right) / 22.5$$

Значение индекса НОМА $\geq 2,7$ являлось критерием ИР [130]. Наличие МС у пациенток определяли на основании критериев Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation, IDF 2006 г.): наличие абдоминального ожирения (ОТ ≥ 80 см) и двух из следующих признаков: ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л, ХС-ЛПВП $< 1,29$ ммоль/л (или терапия дислипидемии), систолическое АД ≥ 130 мм рт. ст./диастолическое АД ≥ 85 мм рт. ст. (или антигипертензивная терапия), уровень глюкозы плазмы крови натощак $\geq 5,6$ ммоль/л [123]. Гиперурикемия у женщин определялась на основании уровня мочевой кислоты > 360 мкмоль/л [12].

2.2.7 Исследование липидов сыворотки крови методом ВЭЖХ-МС

Сбор образцов венозной крови проводился утром натощак после 8-12 часового голодания. Забранная кровь транспортировалась в лабораторию в течение 30 минут и центрифугировалась при 300 g при температуре 4°C в течение 20 минут,

после чего надосадочная жидкость отбиралась и центрифугировалась 10 минут при 12000 g при комнатной температуре. После центрифугирования полученная сыворотка разливалась в пробирки по 0,5 мл с последующей их маркировкой. Промаркированные пробирки замораживались при температуре - 80°C со сроком хранения до двух лет.

С помощью модифицированного метода Фолча из сыворотки экстрагировали липиды [77]. Разделение образцов осуществлялось методом обращенно-фазовой хроматографии на колонке Zorbax C18 (150 x 2,1 мм, 5 мкм, Agilent, США) с линейным градиентом от 30% до 90% элюента В (раствор ацетонитрил/изопропанол/вода, 90/8/2 об./об./об., с добавлением 0,1% муравьиной кислоты и 10 ммоль/л формиата аммония) за 20 минут. В качестве элюента А использовали раствор ацетонитрил/вода (60/40, об./об.) с добавлением 0,1% муравьиной кислоты и 10 ммоль/л формиата аммония. Скорость потока элюирования была 40 мкл/мин, объем инжектируемого образца – 3 мкл. Регистрация масс-спектров осуществлялась в режиме положительных и отрицательных ионов в диапазоне m/z 100-1700 с нижеследующими параметрами: напряжение на капилляре 4,1 кВ для режима положительных ионов и 3.0 кВ для режима отрицательных ионов, давление распыляющего газа 0,7 бар, скорость потока и температура осушающего газа 6 л/мин и 200 °С. Для идентификации липидов выполняли тандемную масс-спектрометрию в режиме зависимого сканирования с шириной окна 5 Да.

Идентификация липидов и статистический анализ масс-спектрометрических данных

Исходные файлы, полученные в результате ВЭЖХ-МС анализа, конвертировали с помощью программы msConvert из пакета Proteowizard 3.0.9987 в открытый формат MzXml, содержащий информацию о масс-спектре в любой момент времени, и в формат ms2, содержащий информацию о тандемных масс-спектрах в заданный момент времени [15]. Также использовали программу MzMine для выделения пиков, нормирования на полный ионный ток и создания таблицы,

содержащей информацию о массе иона, площади его хроматографического пика и времени выхода [126]. Идентификация липидов производилась средствами скриптов LipidMatch [107]. Номенклатура липидов соответствует LipidMaps [111].

Для статистической обработки результатов использовали скрипты, написанные на языке R версии 3.3.3, и программу RStudio 1.383. Обработку многомерных масс-спектрометрических данных выполняли с помощью многофакторного анализа OPLS-DA (дискриминантный анализ с помощью ортогональных проекций на скрытые структуры). Анализ OPLS-DA реализован с использованием библиотеки «ropls». OPLS-DA является модификацией метода главных компонент, разработанной для создания моделей с обучением. С помощью OPLS-DA были созданы модели для классификации образцов по принадлежности к той или иной группе. В качестве независимых переменных в моделях рассматривали идентифицированные липиды. В качестве зависимой переменной выступала принадлежность пациентки к одной из исследуемых групп. Качество разработанных моделей определяли путем построения ROC-кривой, определения площади под ROC-кривой и расчета чувствительности и специфичности. Кроме того, OPLS-DA использовали для выявления липидов, которые являются наиболее значимыми для классификации. Это выполнялось путем анализа влияния переменной на проекцию (variable influence on projection, VIP). К потенциальным липидам-маркерам были отнесены липиды, у которых $VIP > 1$ [10]. Визуализацию результатов анализа осуществляли с помощью графика счетов для представления качества OPLS-DA моделей и их способности группировать образцы по анализируемым клиническим признакам.

Уровень липидов был определен полуколичественным методом, представлен в виде относительных единиц измерения. Сравнение уровней липидов в образцах крови пациентов, принадлежащих к различным клиническим группам, осуществлялось методом Манна-Уитни. Для описания уровней липидов в каждой группе использовались значения медианы, первого и третьего квартилей в виде: «Me (Q1; Q3)». Величину порогового уровня значимости p принимали равной 0,05.

2.2.8 Исследование композиционного состава тела

Для оценки композиционного состава тела пациенткам была выполнена ДЭРА на аппарате Lunar model 8743 (GE Medical Systems, США). В результате исследования были получены данные: процентное содержание общей жировой и мышечной ткани; соотношение процентного содержания жировой ткани в андройдной и гиноидной областях (соотношение А/Г); масса висцеральной жировой ткани (с помощью программы «CoreScan» (GE Healthcare, США)) [41]. Процентное содержание общей жировой ткани >35% оценивали как избыток жировой ткани [55; 84; 153].

2.2.9 Цитологическое исследование шейки матки

Проводилось цитологическое исследование микропрепарата шейки матки (ПАП-тест) с оценкой по системе Бетесда (2014 г.) пациенткам до начала лечения.

2.2.10 Ультразвуковое исследование органов малого таза

Эхография органов малого таза осуществлялась с помощью продольных и поперечных сечений аппаратами сложного сканирования с использованием трансвагинального датчика. В процессе исследования определялось расположение матки, ее размеры, оценивалась структура миометрия, выявлялось наличие миоматозных узлов, их размер, расположение, наличие эхо-признаков аденомиоза. Особое внимание обращалось на состояние срединного маточного эха (М-эхо), оценивалась его эхогенность, структура, измерялась величина переднезаднего размера. При исследовании яичников, помимо их размеров, обращали внимание на толщину капсулы, количество фолликулов. Эхография проводилась до начала терапии для исключения наличия противопоказаний.

2.2.11 Маммография

Рентгеномаммографическое исследование проводилось пациенткам в двух проекциях до начала назначения препаратов, содержащих эстрогены и гестагены.

2.2.12 Методы статистической обработки данных

Все полученные результаты наблюдения и обследования заносили в специально разработанную анкету с последующим оформлением базы данных в формате таблиц Microsoft Excel.

Статистический анализ был проведен с использованием программных пакетов «Statistica 13.5.0», «MedCalc, version 20». Для всех количественных показателей была проведена оценка соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. Числовые параметры, имеющие нормальное распределение, представлены в формате $M(SD)$, где M — среднее значение, SD — стандартное отклонение среднего значения. Параметры, имеющие распределение, отличное от нормального, представлены в формате $Me (Q1; Q3)$, где Me — медиана, $Q1$ и $Q3$ — нижний и верхний квартили. Для качественных и порядковых показателей были рассчитаны частоты (%). Для нахождения различий между двумя группами пациентов для нормально распределенных числовых показателей использовали t -критерий Стьюдента для двух независимых выборок; для нескольких групп - критерий ANOVA, затем применяли попарное сравнение групп с помощью t -критерия Стьюдента для двух независимых выборок с поправкой Бонферрони на непрерывность. В случае распределения отличного от нормального применяли непараметрический критерий U -критерия Манна-Уитни для двух несвязанных совокупностей; для нескольких групп - критерий Краскела-Уоллиса, затем осуществляли попарное сравнение групп с помощью метода U -критерия Манна–Уитни для несвязанных совокупностей с поправкой Бонферрони на непрерывность. Для сравнения количественных параметров в динамике при двухэтапном измерении для нормально распределенных числовых показателей использовали t -критерий Стьюдента для связанных совокупностей, в случае распределения отличного от нормального применяли ранговый t -критерий Уилкоксона. Для сравнения бинарных признаков между независимыми выборками и установления достоверных различий между ними использовались метод χ^2 и точный критерий Фишера для небольших выборок. Корреляционный анализ

проводился с помощью метода Пирсона (для нормально распределенных параметров) или непараметрического критерия Спирмена.

Для оценки диагностической эффективности ИМТ для выявления избытка жировой ткани, определяемого при содержании общей жировой ткани $>35\%$, были рассчитаны чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР), прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР), процент правильно классифицированных случаев по формулам на основании данных пациентов, включенных в исследование, а также ROC-анализ. Чувствительность определялась по формуле $\text{ИП}/(\text{ИП} + \text{ЛО}) \times 100\%$, где ИП - число истинноположительных результатов, ЛО – число ложноотрицательных результатов. Специфичность определялась по формуле $\text{ИО}/(\text{ИО} + \text{ЛП}) \times 100\%$, где ИО - число истинноотрицательных результатов, ЛП – число ложноположительных результатов. ПЦПР определялась по формуле $\text{ИП}/(\text{ИП} + \text{ЛП}) \times 100\%$, ПЦОР: $\text{ИО}/(\text{ИО} + \text{ЛО}) \times 100\%$. Процент правильно классифицированных случаев вычислялся по формуле: $(\text{ИП} + \text{ИО})/(\text{ИП} + \text{ИО} + \text{ЛП} + \text{ЛО}) \times 100\%$. Для определения оптимального порогового значения ИМТ для выявления избытка жировой ткани, его чувствительности и специфичности, ПЦПР, ПЦОР, а также для определения диагностической ценности антропометрических показателей для выявления висцерального ожирения проводился ROC-анализ. Ввиду отсутствия известного порогового значения для диагностики висцерального ожирения у женщин в период менопаузального перехода, на основании данных ДЭРА обследованных женщин были определены процентильные значения массы висцеральной жировой ткани, значение 75 перцентилья было принято пороговым для выявления висцерального ожирения.

Критический уровень значимости p при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. При множественных сравнениях для определения уровня значимости p применяли поправку Бонферрони.

ГЛАВА 3. ДАННЫЕ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Клинико-анамнестическая и гормональная характеристика обследуемых женщин на этапе менопаузального перехода

В исследовании приняли участие 125 женщин в возрасте от 42 до 52 лет (средний возраст 47,0 (2,2) года) в период менопаузального перехода (стадии -2, -1 по STRAW +10). В зависимости от стадии репродуктивного старения по STRAW +10 пациентки были разделены на две группы. В первую группу вошли 62 женщины в ранней фазе менопаузального перехода (стадия -2 по STRAW +10), во вторую группу - 63 женщины в поздней фазе менопаузального перехода (стадия -1 по STRAW +10). Клинико-анамнестические данные пациенток представлены в таблице 5.

Таблица 5 - Клинико-анамнестические данные пациенток в ранней и поздней фазе менопаузального перехода

Показатели	Ранняя фаза МП* (n=62)	Поздняя фаза МП* (n=63)	р- уровень
Возраст, лет ¹	45,8 (2,36)	48,1 (2,58)	<0,001
ИМТ, кг/м ² ¹	24,3 (3,22)	24,7 (2,94)	0,433
ОТ, см ¹	78,9 (5,76)	80,1 (6,52)	0,297
Курение ²	11 (17%)	13 (19%)	0,681
Отягощенная наследственность по СД ²	18 (29%)	12 (19%)	0,191
Отягощенная наследственность по ССЗ ²	11(18%)	14 (22%)	0,531

Уровень физической активности, баллы ³	16,0 (12,2; 20,7)	18,0 (13,0; 25,0)	0,369
---	-------------------	-------------------	-------

* МП – менопаузальный переход; данные представлены как ¹ M(SD), где M — среднее значение, SD — стандартное отклонение среднего значения; ² абсолютное число и доля в %; ³ Me (Q1; Q3), где Me — медиана, Q1 и Q3 — нижний и верхний квартили.

Согласно данным таблицы 5, женщины в поздней фазе менопаузального перехода были значительно старше, чем в ранней фазе. Между группами отсутствовали значимые различия по антропометрическим параметрам (ИМТ, ОТ), наличию вредных привычек (курение) и отягощенной наследственности по СД и ССЗ, а также уровню физической активности.

Было проведено гормональное обследование, включающее определение уровня ФСГ, эстрадиола, общего тестостерона, ГСПГ, ИСТ (таблица 6).

Таблица 6 - Гормональные характеристики женщин в ранней и поздней фазе менопаузального перехода

Показатели	Ранняя фаза МП (n=62) *	Поздняя фаза МП (n=63) *	p-уровень
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
Тестостерон общий, 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

* Данные представлены как Me (Q1; Q3), где Me — медиана, Q1 и Q3 — нижний и верхний квартили

Согласно представленным данным, сравниваемые группы достоверно различались по уровню ФСГ, который был выше в 4 раза, и уровню эстрадиола, который был ниже в 2 раза, в позднюю фазу менопаузального перехода. Значимых различий между группами по уровню ГСПГ, общего тестостерона, ИСТ обнаружено не было.

Далее была проведена оценка тяжести климактерического синдрома с использованием шкалы Грина (таблица 7).

Таблица 7 - Тяжесть климактерического синдрома по шкале Грина у женщин в ранней и поздней фазе менопаузального перехода

Показатели	Ранняя фаза МП (n=62) *	Поздняя фаза МП (n=63) *	р- уровень
Суммарный балл по шкале Грина	12,0 (7,75; 18,28)	19,0 (10,5; 28,2)	0,004

* Данные представлены как Me (Q1; Q3), где Me — медиана, Q1 и Q3 — нижний и верхний квартили

У женщин в поздней фазе менопаузального перехода суммарный балл по шкале Грина был достоверно выше. При внутригрупповом анализе обнаружено, что у женщин в ранней фазе менопаузального перехода был чаще диагностирован климактерический синдром легкой степени тяжести – у 30 (48,4%), с меньшей частотой определяли климактерический синдром средней и тяжелой степени у 22 (35,5%) и 10 (16,1%), соответственно. В позднюю фазу менопаузального перехода чаще был диагностирован климактерический синдром тяжелой степени - у 29 (46%) женщин, проявления средней и легкой степени тяжести встречались с одинаковой частотой у 17 (27%) опрошенных. Различия между группами были статистически значимы, $p=0,009$ (рисунок 2).

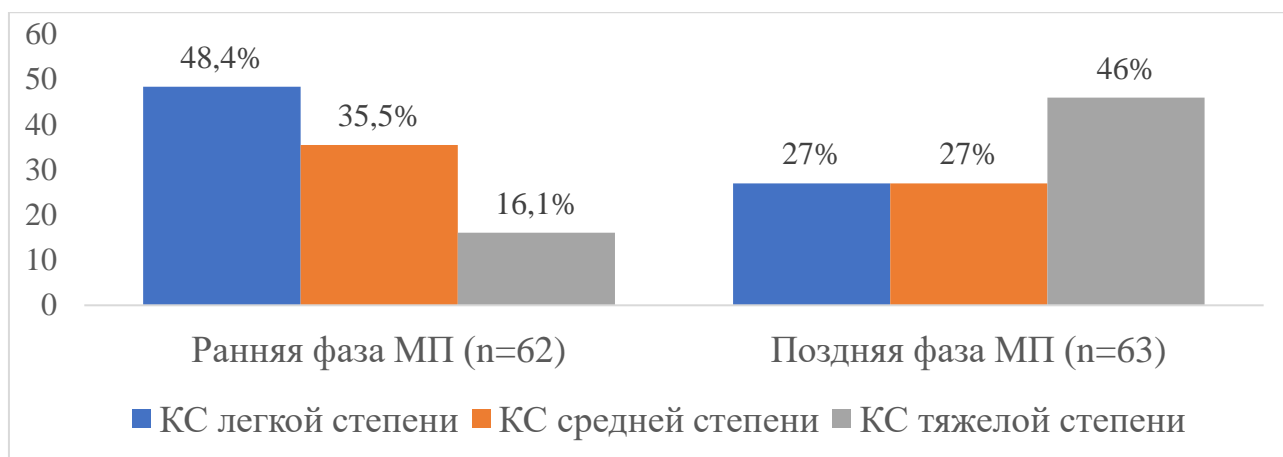


Рисунок 2 - Распределение частоты климактерического синдрома по степени тяжести у женщин в ранней и поздней фазе менопаузального перехода

Нами была проведена оценка влияния менопаузальных симптомов на качество жизни женщин в ранней и поздней фазе менопаузального перехода с использованием опросника The Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire (MENQOL). Выраженность влияния симптомов на качество жизни оценивалась от 0 до 6 баллов. Данные представлены в таблице 8.

Таблица 8 - Влияние менопаузальных симптомов на качество жизни женщин в ранней и поздней фазе менопаузального перехода на основании опросника The Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire (MENQOL)

Симптомы	Ранняя фаза МП (n=62) *	Поздняя фаза МП (n=63) *	р- уровень
Вазомоторные симптомы	0,33 (0,00; 2,58)	1,33 (0,33; 4,41)	0,0007
Психозэмоциональные симптомы	1,21 (0,46; 2,25) **	1,71 (0,42; 2,92)	0,039
Физические симптомы	1,13 (0,57; 1,90) **	1,87 (0,68; 2,68)	0,004
Сексуальные симптомы	0,33 (0,00; 1,60)	0,66 (0,00; 3,00)	0,019

* Данные представлены как Me (Q1; Q3), где Me — медиана, Q1 и Q3 — нижний и верхний квартили; ** Сравнение выраженности четырех категорий симптомов внутри группы проведены с помощью критерия Краскела-Уоллиса, критический уровень значимости P с поправкой Бонферрони: $0,05/4=0,0125$

Согласно представленным данным, у женщин в поздней фазе менопаузального перехода все менопаузальные симптомы были более выражены ($p < 0,05$). При внутригрупповом анализе было обнаружено, что у пациенток в ранней фазе менопаузального перехода наибольшее негативное влияние на качество жизни оказывали психоэмоциональные и физические симптомы ($p < 0,0125$), в поздней фазе менопаузального перехода все симптомы (вазомоторные, психоэмоциональные, физические, сексуальные) были выражены в равной степени.

Нами был проведен сравнительный анализ распределения менопаузальных симптомов у женщин в ранней и поздней фазе менопаузального перехода на основании опросника The Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire (MENQOL) (таблица 9).

Таблица 9 - Распределение менопаузальных симптомов у женщин в ранней и поздней фазе менопаузального перехода на основании опросника The Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire (MENQOL)

Симптомы	Ранняя фаза МП (n=62) *	Поздняя фаза МП (n=63) *	р- уровень	В обеих группах *
Приступы жара или потливости	22 (35%)	49 (78%)	0,000	71 (57%)
Ночные приливы	9 (14%)	35 (56%)	0,000	44 (35%)
Потливость	24 (39%)	35 (56%)	0,042	59 (47%)

Чувство неудовлетворенности личной жизнью	21 (34%)	37 (59%)	0,006	58 (46%)
Чувство тревоги или нервозности	42 (67%)	49 (78%)	0,133	91 (73%)
Проблемы с памятью	30 (48%)	42 (67%)	0,020	72 (58%)
Выполнение меньшего количества дел, чем привыкла	21 (34%)	33 (53%)	0,030	53 (42%)
Чувство подавленности, расстройства или уныния	30 (48%)	37 (59%)	0,205	67 (54%)
Раздражительность по отношению к другим	33 (53%)	42 (67%)	0,090	75 (60%)
Ощущение желания побыть одной	30 (48%)	37 (59%)	0,205	67 (54%)
Вздутие и боль в животе	28 (46%)	28 (45%)	0,898	56 (45%)
Боль в мышцах и суставах	23 (38%)	33 (53%)	0,081	56 (45%)
Чувство усталости или измотанности	42 (67%)	49 (78%)	0,133	91 (73%)
Проблемы со сном	25 (40%)	45 (71%)	0,000	70 (56%)
Боли в задней поверхности шеи или затылке	18 (29%)	26 (42%)	0,122	44 (35%)

Снижение физической силы	29 (46%)	40 (64%)	0,038	69 (55%)
Снижение выносливости	30 (48%)	44 (70%)	0,008	74 (59%)
Чувство упадка сил	27 (44%)	40 (64%)	0,022	67 (54%)
Сухость кожи	38 (61%)	36 (58%)	0,825	74 (59%)
Набор массы тела	45 (72%)	45 (72%)	0,973	90 (72%)
Повышенный рост волос на лице	7 (11%)	11 (17%)	0,377	18 (14%)
Изменение внешнего вида, текстуры или тона кожи	27 (44%)	35 (56%)	0,163	62 (50%)
Чувство вздутия	25 (40%)	26 (42%)	0,825	51 (41%)
Боль в пояснице	25 (40%)	24 (38%)	0,342	49 (39%)
Частое мочеиспускание	13 (21%)	24 (38%)	0,028	37 (30%)
Непроизвольное мочеиспускание во время смеха или чихания	26 (42%)	23 (36%)	0,553	49 (39%)
Изменения сексуального желания	9 (15%)	22 (34%)	0,017	31 (25%)
Сухость влагалища во время интимной близости	13 (21%)	33 (53%)	0,000	46 (37%)
Избегание интимной близости	13 (21%)	30 (47%)	0,002	46 (37%)

* абсолютное число и доля в %

У женщин в ранней фазе менопаузального перехода наиболее распространенными симптомами были: набор массы тела (72%), чувство тревоги или нервозности (67%), чувство усталости или измотанности (67%). У женщин в поздней фазе менопаузального перехода наиболее распространенными симптомами были приступы жара или потливости (78%), чувство тревоги или нервозности (78%) чувство усталости или измотанности (78%), набор массы тела (72%), проблемы со сном (71%).

Ведущими симптомами у женщин в обеих группах являлись чувство тревоги или нервозности (73%), чувство усталости или измотанности (73%), набор массы (72%).

Прибавка массы тела за год, предшествующий началу исследования, у женщин в ранней фазе менопаузального перехода 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 ($p=0,248$).

В зависимости от наличия жалобы на набор массы тела все обследуемые женщины были разделены на две группы для оценки факторов, способных оказывать влияние на прибавку массы тела: возраст, количество родов в анамнезе, уровень физической активности. В каждой группе проводилась оценка уровня физической активности по результатам заполнения короткого международного опросника для определения физической активности International Questionnaire on Physical Activity — IPAQ, сумма баллов менее 14 свидетельствовала о наличии гиподинамии (таблица 10).

Таблица 10 - Клинико-анамнестические данные женщин с наличием и отсутствием жалобы на набор массы тела

Показатели	Женщины с жалобами на набор массы тела (n=90)	Женщины с отсутствием жалобы на набор массы тела (n=35)	р-уровень
Возраст, лет ¹	46,6 (2,35)	47,4 (2,63)	0,214
Количество родов ²	1,0 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 2,0)	0,776
Распространенность гиподинамии ³	40 (40,4%)	10 (28,6%)	0,143
Уровень физической активности, баллы ²	15,0 (11,0; 21,0)	20,0 (13,5; 24,5)	0,043

Данные представлены как ¹ M(SD), где M — среднее значение, SD — стандартное отклонение среднего значения; ² Me (Q1; Q3), где Me — медиана, Q1 и Q3 — нижний и верхний квартили; ³ абсолютное число и доля в %.

Представленные данные демонстрируют отсутствие значимых различий между группами по возрасту, количеству родов в анамнезе, распространенности гиподинамии. В группе женщин с жалобой на набор массы тела уровень физической активности был достоверно ниже на 25%, чем у женщин со стабильным весом.

Заключение

Женщины в ранней и поздней фазе менопаузального перехода различались по возрасту, уровню половых гормонов ФСГ и эстрадиола со значительно более выраженным дефицитом эстрогенов в позднюю фазу.

В раннюю фазу менопаузального перехода у большинства женщин был диагностирован климактерический синдром легкой степени, а наибольшее влияние на качество жизни оказывали психоэмоциональные и физические симптомы. В позднюю фазу менопаузального перехода у большинства пациенток был

диагностирован климактерический синдром тяжелой степени, все менопаузальные симптомы (вазомоторные, психоэмоциональные, физические и сексуальные расстройства) в равной степени оказывали негативное влияние на качество жизни.

Одним из наиболее распространенных симптомов у женщин в период менопаузального перехода, независимо от его фазы, являлся набор массы тела с частотой встречаемости 72%. Более низкий уровень физической активности был ассоциирован с прибавкой массы тела в период менопаузального перехода.

3.2. Оценка антропометрических показателей и композиционного состава тела у женщин в период менопаузального перехода

У женщин в ранней (n=62) и поздней фазе (n=63) менопаузального перехода была проведена оценка ожирения с помощью антропометрических показателей ИМТ и ОТ, рутинно используемых в клинической практике, и инструментального метода ДЭРА.

Таблица 11 – Результаты оценки ожирения с помощью антропометрических показателей и ДЭРА у женщин в ранней и поздней фазе менопаузального перехода

Показатели	Ранняя фаза МП (n=62) *	Поздняя фаза МП (n=63) *	р- уровень	В обеих группах *
Избыточная масса тела на основании ИМТ ≥ 25 кг/м ²	23/62 (37%) ^a	27/63 (43%) ^b	0,559	50/125 (40%) ^c
-наличие висцерального ожирения (ОТ ≥ 80 см) у женщин с избыточной массой тела	16/23 (69,5%)	20/27 (74%)	0,724	36/50 (72%)

Избыточное содержание жировой ткани (>35%) по данным ДЭРА	37/62 (60%) ^a	44/63 (70%) ^b	0,170	81/125 (65%) ^c
---	--------------------------	--------------------------	-------	---------------------------

* абсолютное число и доля в %; ^{a,b,c} - уровень статистической значимости различий внутри каждой группы соответствует $p < 0,05$

Согласно представленным данным, распространенность избыточной массы тела у женщин в ранней и поздней фазе менопаузального перехода значимо не различалась и составила на основании критерия ИМТ 37% и 43%, соответственно. У пациенток с избыточной массой тела было обнаружено висцеральное ожирение ($OT \geq 80$ см) в ранней фазе менопаузального перехода в 69,5% случаев, в поздней - в 74%, различия между группами были не значимы ($p=0,724$). С помощью ДЭРА избыток жировой ткани (содержание общей жировой ткани >35%) был выявлен у 60% женщин в ранней фазе и у 70% в поздней фазе менопаузального перехода, что в 1,5 раза больше, чем при использовании ИМТ ($p < 0,05$).

Параметры композиционного состава тела, определяемые с помощью ДЭРА, у женщин в ранней и поздней фазе менопаузального перехода значимо не различались (Таблица 12).

Таблица 12 - Параметры композиционного состава тела у женщин в ранней и поздней фазе менопаузального перехода

Показатели	Ранняя фаза МП (n=62)	Поздняя фаза МП (n=63)	р- уровень
Содержание общей жировой ткани, % ¹	35,3 (6,23)	37,4 (4,33)	0,067
Масса висцеральной жировой ткани, г ²	451,5 (268,0; 680,5)	540,0 (326,0;755,0)	0,274

Содержание мышечной ткани, % ¹	62,5 (5,47)	60,5 (4,24)	0,072
Соотношение распределения жировой ткани анроидный/гиноидный ¹	0,84 (0,16)	0,89 (0,14)	0,109

Данные представлены как ¹ M(SD), где M — среднее значение, SD — стандартное отклонение среднего значения; ² Me (Q1; Q3), где Me — медиана, Q1 и Q3 — нижний и верхний квартили.

Среди всех обследованных женщин (n=125) в период менопаузального перехода у 31/75 (41%) пациенток с нормальным ИМТ <25 кг/м², в том числе у 22/63 (35%) женщин с нормальным ИМТ <25 кг/м² и ОТ <80 см было выявлено «скрытое» ожирение на основании содержания общей жировой ткани >35% по данным ДЭРА.

Следующим этапом стала оценка клинико-anamнестических и гормональных характеристик, а также параметров композиционного состава тела у женщин без ожирения и имеющих «скрытое» ожирение при нормальном ИМТ <25 кг/м² и ОТ <80 см (таблица 13).

Таблица 13 - Клинико-anamнестические и гормональные характеристики, параметры композиционного состава тела у женщин в период менопаузального перехода с без ожирения и со «скрытым ожирением»

Группы	ИМТ <25 кг/м ² , ОТ <80 см, без «скрытого» ожирения (n=41)	ИМТ <25 кг/м ² , ОТ <80 см, со «скрытым» ожирением (n=22)	р-уровень
Показатели			
Возраст, лет ¹	46,4 (2,5)	46,1 (3,3)	0,609
ИМТ, кг/м ² ¹	21,5 (1,7)	23,0 (0,9)	0,001

ОТ, см ¹	74,1 (3,2)	76,5 (1,9)	0,023
Курение ²	8 (19,5%)	6 (27,2%)	0,557
Уровень физической активности, баллы ³	15,0 (11,0; 19,0)	14,0 (11,2; 20,2)	0,837
ФСГ, мМЕд/мл ³	20,6 (14,5; 44,6)	18,1 (11,1; 48,4)	0,922
Эстрадиол, пмоль/л ³	84,2 (38,0; 212,0)	136,0 (28,2; 262,9)	0,784
ГСПГ, нмоль/л ²	89,8 (20,2)	56,1 (10,2)	0,002
Тестостерон общий, нмоль/л ³	0,83 (0,60; 1,34)	1,05 (0,84; 1,49)	0,398
ИСТ, % ³	1,07 (0,84; 2,5)	1,55 (1,05; 2,15)	0,824
Содержание общей жировой ткани, % ¹	30,3 (3,7)	37,7 (2,0)	<0,001
Масса висцеральной жировой ткани, г ³	262,0 (128,5; 381,7)	494,0 (304,7; 549,0)	0,002
Соотношение распределения жировой ткани андроида/гиноидного ¹	0,74 (0,16)	0,87 (0,10)	0,005
Содержание мышечной ткани, % ¹	67,1 (3,2)	60,9 (2,3)	0,000

Данные представлены как ¹ M(SD), где M — среднее значение, SD — стандартное отклонение среднего значения; ² абсолютное число и доля в %; ³ Me (Q1; Q3), где Me — медиана, Q1 и Q3 — нижний и верхний квартили.

Согласно представленным данным, женщины со «скрытым» ожирением имели значительно выше значения ИМТ, ОТ, содержание общей жировой ткани, практически в 2 раза большую массу висцеральной жировой ткани, более выраженное распределение жировой ткани по андроида/гиноидному типу и более низкое содержание мышечной ткани по сравнению с женщинами без ожирения. Группы

со «скрытым» ожирением и без ожирения не имели значимых различий по возрасту, наличию вредных привычек (курение), уровню физической активности и половых гормонов (ФСГ, эстрадиола, общего тестостерона, ИСА), за исключением уровня ГСПГ, который был достоверно ниже у женщин с наличием «скрытого» ожирения.

Учитывая высокую распространенность (41%) «скрытого» ожирения у пациенток с нормальным ИМТ, дальнейшим шагом стала оценка диагностической эффективности критерия $\text{ИМТ} \geq 25 \text{ кг/м}^2$ и определение с помощью ROC-анализа оптимального порогового значения ИМТ для выявления избытка жировой ткани (>35%) у женщин в период менопаузального перехода (рисунок 3, таблица 14).

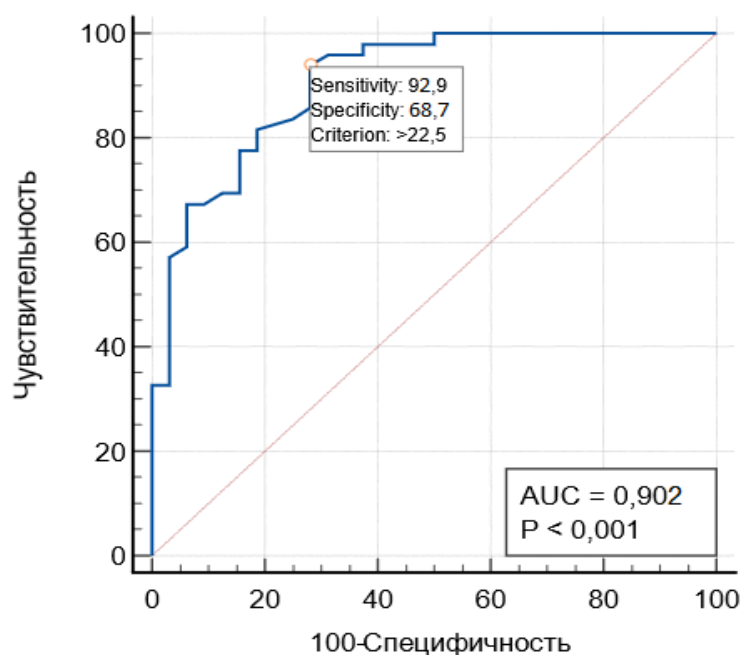


Рисунок 3 - График ROC-кривой полученной модели для выявления избытка жировой ткани у женщин в период менопаузального перехода на основании ИМТ $>22,5 \text{ кг/м}^2$

Таблица 14 - Диагностическая эффективность критерия ИМТ ≥ 25 кг/м² и ИМТ $> 22,5$ кг/м² для выявления избытка жировой ткани ($> 35\%$) у женщин в период менопаузального перехода

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

Согласно данным таблицы 14, значение ИМТ ≥ 25 кг/м² имеет невысокую чувствительность 59,6% и ПЦОР 56,6% для диагностики избытка жировой ткани ($> 35\%$) у женщин в период менопаузального перехода. Пороговое значение ИМТ $> 22,5$ кг/м² обладает более высокой чувствительностью 92,9% и ПЦОР 84,6%, при его использовании доля корректно классифицированных пациентов возросла до 85,8% по сравнению с 73% для ИМТ ≥ 25 кг/м².

Учитывая отсутствие референсных значений для массы висцеральной жировой ткани, нами было представлено процентильное распределение массы висцеральной жировой ткани у женщин 42-52 лет в период менопаузального перехода на основании данных, полученных в ходе ДЭРА (таблица 15).

Таблица 15 - Процентильное распределение (P5, P25, P50, P75, P95) массы висцеральной жировой ткани у женщин 42-52 лет в период менопаузального перехода

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

Полученные референсы могут быть использованы в клинической практике для интерпретации результатов измерения массы висцеральной жировой ткани с помощью ДЭРА у данной группы пациентов.

Затем был проведен ROC-анализ для определения порогового значения массы висцеральной жировой ткани для выявления МС, который был диагностирован у 8 пациенток на основании критериев IDF 2006 г (критерии описаны в главе методы исследования) (рисунок 4).

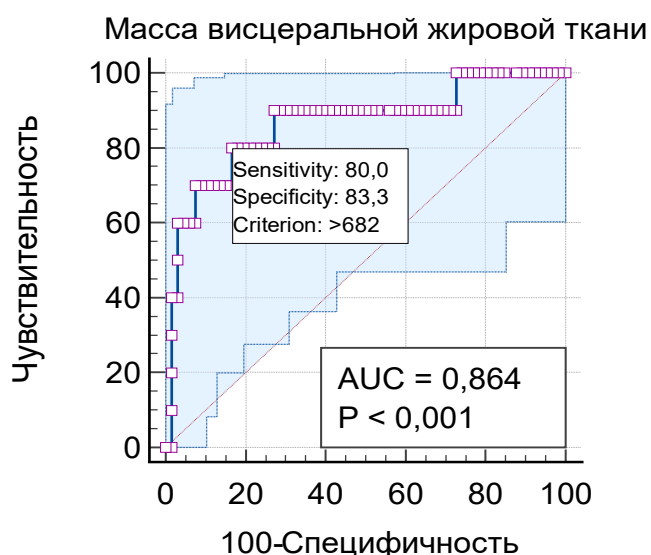


Рисунок 4 - ROC-кривая полученной модели для выявления метаболического синдрома на основании массы висцеральной жировой ткани

По результатам ROC-анализа оптимальное пороговое значение массы висцеральной жировой ткани для выявления МС составило >682 г, $AUC=0,864$ [95% ДИ 0,766 - 0,932], $p < 0,0001$ с чувствительностью 80% и специфичностью 83,3%.

Таким образом, значение массы висцеральной жировой ткани 682 г может расцениваться в качестве критерия для выявления МС и висцерального ожирения, являющегося его обязательным компонентом, у женщин 42-52 лет в период менопаузального перехода.

На следующем этапе была определена диагностическая ценность антропометрических показателей (ИМТ, ОТ, ОТ/рост, ОТ/рост 0,5, ОТ/ОБ, ОШ) для выявления висцерального ожирения на основании их корреляционной связи с массой висцеральной жировой ткани по данным ДЭРА (таблица 16).

Таблица 16 – Результаты корреляционного анализа антропометрических показателей и массы висцеральной жировой ткани по данным ДЭРА

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

Согласно данным таблицы 16, все исследуемые антропометрические показатели обладали диагностической ценностью для выявления висцерального ожирения ($p < 0,001$). ОТ имел наиболее сильную положительную корреляционную связь $r = 0,805$ (95% ДИ 0,712 - 0,87) с массой висцеральной жировой ткани, а ОТ/ОБ наиболее слабую – $r = 0,395$ (95% ДИ 0,188 - 0,569).

Заключение

Женщины в ранней и поздней фазе менопаузального перехода не имеют значимых различий по композиционному составу тела и распространенности избыточной массы тела. 2/3 женщин с избыточной массой тела имеют висцеральное ожирение.

У женщин в период менопаузального перехода при нормальном ИМТ <25 кг/м² и ОТ <80 см определяется «скрытое» ожирение с частотой 35%. Женщины со «скрытым» ожирением имеют особенности композиционного состава тела, так называемый метаболически неблагоприятный фенотип, характеризующийся большей массой висцеральной жировой ткани, преимущественно андронидным распределением жировой ткани и более низким содержанием мышечной ткани.

Критерий ИМТ ≥ 25 кг/м² имеет низкую диагностическую эффективность для выявления избытка жировой ткани у женщин в период менопаузального перехода. В ходе исследования было определено оптимальное для данной группы пациентов пороговое значение ИМТ $>22,5$ кг/м².

Среди антропометрических индексов (ИМТ, ОТ, ОТ/рост, ОТ/рост 0,5, ОТ/ОБ, ОШ) ОТ обладает наибольшей диагностической ценностью для выявления висцерального ожирения.

При оценке композиционного состава тела с помощью ДЭРА значение массы висцеральной жировой ткани >682 г можно расценивать как критерий для выявления метаболического синдрома у женщин 42-52 лет.

3.3. Метаболический профиль у женщин на этапе менопаузального перехода

У женщин в ранней и поздней фазе менопаузального перехода без ожирения (ИМТ=18,5-29,9 кг/м²) проводили оценку уровня АД, биохимических параметров углеводного и липидного обмена, мочевой кислоты, высокочувствительного С-реактивного белка, гормонов жировой ткани (лептина, адипонектина). Данные представлены в таблице 17.

Таблица 17 - Оценка метаболического профиля и артериального давления у женщин в ранней и поздней фазе менопаузального перехода

Показатели	Ранняя фаза МП (n=62)	Поздняя фаза МП (n=63)	р- уровень
Общий ХС, ммоль/л ¹	5,30 (4,67;5,98)	5,50 (4,90;6,18)	0,233
ТГ, ммоль/л ¹	0,93 (0,70;1,20)	0,89 (0,70;1,29)	0,855
ХС-ЛПВП, ммоль/л ¹	1,66 (1,41;1,87)	1,70 (1,46;2,05)	0,286
ХС-ЛПНП, ммоль/л ²	3,34 (0,96)	3,34 (0,85)	0,982
ХС-ЛПОНП, ммоль/л ¹	0,44 (0,31; 0,54)	0,41 (0,31;0,59)	0,556
Апо А1, г/л ¹	1,93 (1,63;2,14)	1,76 (1,58;2,71)	0,790
Апо В, г/л ¹	1,08 (0,85;1,22)	1,13 (0,97;1,46)	0,341
Соотношение АпоВ/АпоА1 ¹	0,55 (0,47;0,66)	0,55 (0,52;0,68)	0,234
КА ¹	2,40 (1,67;3,08)	2,20 (1,95;2,84)	0,618
Глюкоза, ммоль/л ²	5,10 (0,35)	5,06 (0,46)	0,647
Инсулин, ммоль/л ¹	7,20 (5,0;8,97)	6,40 (4,67;8,80)	0,901
Индекс НОМА ¹	1,54 (0,94;2,08)	1,41 (0,97;1,83)	0,697
НbА1с, % ²	5,17 (0,45)	5,34 (0,35)	0,082
Мочевая кислота, мкмоль/л ²	240,4 (50,2)	266,4 (67,8)	0,083
СРБ высокочувствительный, мг/л ¹	0,99 (0,52;1,46)	0,88 (0,22;1,58)	0,729
Лептин, нг/мл ¹	13,3 (8,6;23,1)	16,0 (8,9;25,5)	0,394
Адипонектин, мкг/мл ¹	9,48 (5,82;12,1)	10,2 (7,80;14,8)	0,316
Систолическое АД, мм.рт.ст. ¹	113,5 (110,0;125,5)	120,0 (112,0;130,8)	0,029
Диастолическое АД, мм.рт.ст. ¹	73,0 (70,0; 82,8)	77,0 (70,0; 86,8)	0,202

Данные представлены как ¹ Me (Q1; Q3), где Me — медиана, Q1 и Q3 — нижний и верхний квартили; ² M(SD), где M — среднее значение, SD — стандартное отклонение.

Согласно данным таблицы 17, у женщин в ранней и поздней фазе менопаузального перехода значимых различий по уровню всех определяемых метаболических параметров выявлено не было. Уровень систолического АД был достоверно выше у женщин в поздней фазе менопаузального перехода.

Также в группах была изучена частота встречаемости факторов риска ССЗ: АГ, дислипидемии, ИР, МС, гиперурикемии, повышенного уровня высокочувствительного СРБ (таблица 18). Уровень высокочувствительного СРБ <1 мг/л указывает на низкий риск, 1-3 мг/л – средний, >3 мг/л – высокий риск ССЗ [161].

Таблица 18 - Частота кардиометаболических нарушений у женщин в ранней и поздней фазе менопаузального перехода

Показатели*	Ранняя фаза МП (n=62)	Поздняя фаза МП (n=63)	р- уровень	В обеих группах
АГ, %	7 (11%)	14 (22%)	0,102	21 (17%)
Дислипидемия, %:	37 (60%)	41 (65%)	0,533	78 (62,4%)
Па тип	28 (45%)	32 (50,7%)	0,529	60 (48%)
Пб тип	4 (6,4%)	5 (8%)	0,749	9 (7,2%)
Повышение уровней:				
Общего ХС	33 (53,2%)	37 (58,7%)	0,536	70 (56%)
ТГ	4 (6,4%)	5 (8%)	0,749	9 (7,2%)
ХС-ЛПНП	32 (51,6%)	38 (60,3%)	0,327	70 (56%)
ХС-ЛПОНП	1 (1,6%)	5 (8%)	0,099	6 (4,8%)
АпоВ	31 (50%)	36 (57%)	0,424	67 (53,6%)

Снижение уровней:				
ХС-ЛПВП	4 (6,4%)	4 (6,3%)	0,982	8 (6,4%)
АпоА1	3 (4,8%)	3 (4,7%)	0,984	6 (4,8%)
Увеличение коэффициентов:				
КА	15 (24%)	10 (16%)	0,245	25 (20%)
АпоВ/АпоА1	0	7 (11%)	0,007	7 (5,6%)
ИР, %	5 (8%)	6 (9,5%)	0,984	11 (8,8%)
МС, %	2 (3%)	6 (9,5%)	0,150	8 (6%)
Гиперурикемия, %	0	10 (16%)	0,002	10 (8%)
Уровень высокочувствительного СРБ 1-3 мг/л, %	27 (43,5%)	25 (40%)	0,662	52 (41,6%)
Уровень высокочувствительного СРБ >3 мг/л, %	4 (6%)	6 (9,5%)	0,527	10 (8%)

* Данные представлены как абсолютное число и доля в %

Согласно представленным данным, частота АГ, дислипидемии, ИР, МС, а также доля пациентов со средним и высоким риском ССЗ на основании уровня высокочувствительного СРБ в сравниваемых группах значимо не различалась. В период менопаузального перехода АГ выявлена у 17%, дислипидемия у 62,4% (по классификации Фредриксона преимущественно типов IIa (повышение общего ХС и ХС-ЛПНП) у 47%, IIb (повышение общего ХС, ХС-ЛПНП и ТГ) – у 7,2%), а также снижение ХС-ЛПВП у 6,4%), ИР у 8,8% и МС у 6% женщин. Гиперурикемия была выявлена только в позднюю фазу менопаузального перехода у 16% пациенток.

В дальнейшем была проведена сравнительная оценка метаболического профиля и артериального давления среди пациенток с нормальным ИМТ <25 кг/м², ОТ <80 см без ожирения и со «скрытым» ожирением (таблица 19).

Таблица 19 - Оценка метаболического профиля и артериального давления у пациенток без ожирения и со «скрытым» ожирением

Группы Показатели	ИМТ <25 кг/м ² , ОТ <80 см, без «скрытого» ожирения (n=41)	ИМТ <25 кг/м ² , ОТ <80 см, со «скрытым» ожирением (n=22)	p- уровень
Общий ХС, ммоль/л ¹	5,43 (1,0)	5,68 (0,86)	0,623
ТГ, ммоль/л ¹	0,81 (0,23)	1,02 (0,37)	0,056
ХС-ЛПВП, ммоль/л ¹	1,86 (0,45)	1,69 (0,39)	0,243
ХС-ЛПНП, ммоль/л ¹	3,24 (0,94)	3,60 (0,90)	0,243
ХС-ЛПОНП, ммоль/л ¹	0,37 (0,11)	0,45 (0,17)	0,078
АпоА1, г/л ¹	1,91 (0,36)	1,76 (0,48)	0,461
АпоВ, г/л ¹	1,00 (0,22)	1,04 (0,25)	0,697
КА ¹	2,08 (0,68)	2,45 (0,82)	0,147
АпоВ/АпоА1 ¹	0,51 (0,09)	0,62 (0,20)	0,208
Глюкоза, ммоль/л ¹	4,95 (0,39)	5,09 (0,35)	0,255
Инсулин, мкЕд/мл ¹	5,05 (3,31)	7,73 (4,20)	0,010
Индекс НОМА ¹	1,06 (0,39)	1,81 (0,68)	0,002
Гликированный гемоглобин, % ¹	5,1 (0,13)	5,0 (0,31)	0,477
Мочевая кислота, мкмоль/л ¹	224,8 (56,6)	250,6 (64,7)	0,211
СРБ высокочувствительный, мг/л ²	0,69 (0,17; 1,05)	0,68 (0,23; 1,46)	0,644
Лептин, нг/мл ²	8,2 (6,2;11,6)	11,7 (10,3; 15,0)	0,012
Адипонектин, мкг/мл ²	11,6 (9,3; 16,0)	9,6 (5,5; 13,0)	0,273
Систолическое АД, мм.рт.ст. ¹	112,3 (12,7)	109,6 (9,1)	0,576

Диастолическое мм.рт.ст. ¹	АД,	71,9 (11,6)	69,3 (12,4)	0,584
--	-----	-------------	-------------	-------

Данные представлены как ¹ M(SD), где M — среднее значение, SD — стандартное отклонение среднего значения; ² Me (Q1; Q3), где Me — медиана, Q1 и Q3 — нижний и верхний квартили.

Согласно данным таблицы 19, у женщин со «скрытым» ожирением был значительно выше уровень инсулина, индекса НОМА и лептина ($p < 0,05$). Остальные определяемые метаболические параметры и уровень АД в сравниваемых группах достоверно не различались.

Затем проводилась сравнительная оценка частоты кардиометаболических нарушений у женщин без ожирения и со «скрытым» ожирением (таблица 20).

Таблица 20 - Оценка частоты кардиометаболических нарушений у пациенток без ожирения и со «скрытым» ожирением

Группы Показатели*	ИМТ <25 кг/м ² , ОТ <80 см, без «скрытого» ожирения (n=41)	ИМТ <25 кг/м ² , ОТ <80 см, со «скрытым» ожирением (n=22)	p-уровень
Артериальная гипертензия, %	0	1 (4,5%)	0,878
Дислипидемия, %:	17 (41,4%)	16 (73%)	0,023
Тип IIa	16 (39%)	10 (45,5%)	0,622
Тип IIb	0	2 (9%)	0,061
Повышение уровней:			
Общего ХС	16 (39%)	12 (54,5%)	0,238
ТГ	0	2 (9%)	0,061
ХС-ЛПНП	16 (39%)	10 (45,5%)	0,622
ХС-ЛПОНП	0	0	1,0

АпоВ	14 (34%)	10 (45,5%)	0,039
Снижение уровней:			
ХС-ЛПВП	1 (2,4%)	4 (18,2%)	0,028
АпоА1	0	4 (18,2%)	0,005
Увеличение			
коэффициентов:			
КА	5 (12,5%)	4 (18,2%)	0,518
АпоВ/АпоА1	0	4 (18,2%)	0,005
ИР, %	0	2 (10,5%)	0,047
Гиперурикемия, %	0	0	1,0
Уровень	11 (26,8%)	9 (41%)	0,253
высокочувствительного			
СРБ 1-3 мг/л, %			
Уровень	1 (2,4%)	0	0,461
высокочувствительного			
СРБ >3 мг/л, %			

* Данные представлены как абсолютное число и доля в %

Согласно данным таблицы 21, у женщин со «скрытым» ожирением практически в 2 раза чаще определялась дислипидемия (73% vs 41,4%) и ИР (10,5% vs 0) ($p < 0,05$). Среди женщин со «скрытым» ожирением определялась дислипидемия типа IIa у 45,5% и IIb у 9% по Фредрискону, а также снижение ХС-ЛПВП у 18,2% пациенток. Среди женщин с нормальным содержанием жировой ткани выявлялась преимущественно дислипидемия типа IIa - у 39% и снижение ХС-ЛПВП у 2,4% пациенток. Женщины со «скрытым» ожирением в 7,5 раз чаще имели низкий уровень ХС-ЛПВП ($p=0,028$) по сравнению с пациентками без ожирения. При наличии «скрытого» ожирения относительный риск развития дислипидемии у женщин составил $OR=1,75$ (95% ДИ 1,12-2,73). OR развития ИР невозможно было рассчитать в связи с отсутствием случаев ИР у без ожирения. Распространенность артериальной гипертензии в сравниваемых группах значимо не различалась.

Заключение

Метаболический профиль и частота кардиометаболических нарушений у женщин в ранней и поздней фазе менопаузального перехода значимо не различались, за исключением более высокого уровня систолического АД и частоты гиперурикемии в позднюю фазу. Среди всех обследованных женщин в период менопаузального перехода распространенность АГ составила 17%, дислипидемии 62,4%, ИР 8,8%, МС 6%, гиперурикемии 8%. Доля пациентов, имеющих средний риск ССЗ в зависимости от уровня высокочувствительного СРБ составила 41,6%, высокий риск – 8%.

Женщины со «скрытым» ожирением имеют метаболически неблагоприятный фенотип, обусловленный особенностями композиционного состава тела, и ассоциированный с увеличением частоты дислипидемии и ИР практически в 2 раза по сравнению с женщинами без ожирения.

3.4. Изучение липидного состава сыворотки крови методом ВЭЖХ-МС у женщин в период менопаузального перехода

У женщин в период менопаузального перехода (n=125) был исследован липидный профиль сыворотки крови методом ВЭЖХ-МС. В образцах сыворотки было идентифицировано 309 липидных соединений, из которых 97 в режиме положительных ионов и 212 – в режиме отрицательных ионов. При оценке липидного состава сыворотки крови у женщин в ранней (n=62) и поздней (n=63) фазе менопаузального перехода с помощью критерия Манна-Уитни были обнаружены статистически значимые различия в содержании 14 липидов (таблица 21).

Таблица 21 - Липиды, уровни которых статистически значимо различаются в сыворотке крови у женщин в ранней и поздней фазе менопаузального перехода

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
PlasmanyI-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

* Уровень липидов определен полуколичественным методом в относительных единицах измерения, данные представлены как Me (Q1; Q3), где Me — медиана, Q1 и Q3 — нижний и верхний квартили

Согласно представленным данным, у женщин в поздней фазе менопаузального перехода были обнаружены более высокие уровни церамида Cer(d18:1/22:0), окисленных фосфолипидов OхLPC(24:1(OOOO)), OхPC(18:0_18:4(Ке,ОН)), OхPC(20:4_14:0(СООН)), фосфолипидов PC(18:1_18:1), PC(18:0_20:2), PEтОН(18:0_24:0), PI(18:1_18:2) и сфингомиелина SM(d26:0/16:1). У женщин в ранней фазе менопаузального перехода были выявлены более высокие уровни окисленных фосфолипидов OхPC(16:0_20:5(OOO)), OхPE(22:6_16:1(СООН)) и фосфолипидов PC(16:0_18:1), PE(18:0_20:4), Plasmanyl-PC(O-18:1/20:4).

Следующим этапом являлось проведение корреляционного анализа для определения связи данных липидов с гормонально-метаболическими параметрами и показателями композиционного состава тела (рисунок 5, таблица 22).

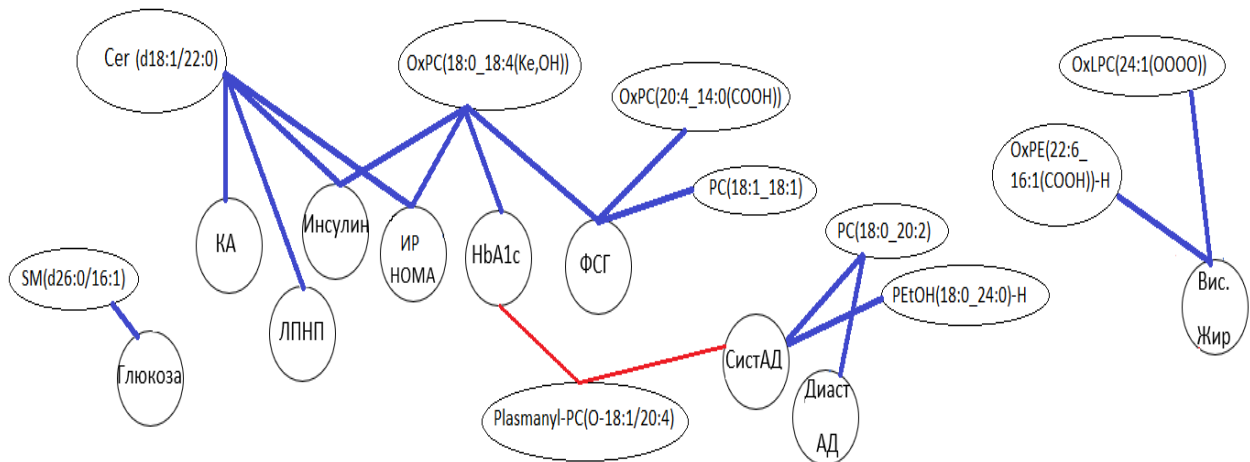


Рисунок 5 - Статистически значимые корреляции, полученные при расчете коэффициентов ранговой корреляции Спирмена, между гормонально-метаболическими параметрами, показателями композиционного состава тела и липидами, определяемыми у женщин в ранней и поздней фазе менопаузального перехода. Линии синего цвета отражают положительную корреляционную связь, красного цвета – отрицательную корреляционную связь. КА - коэффициент атерогенности; ЛПНП - липопротеины низкой плотности; ИР НОМА - индекс

инсулинорезистентности НОМА; HbA1c - гликированный гемоглобин; ФСГ - фолликулостимулирующий гормон; СистАД – систолическое артериальное давление; ДиастАД – диастолическое артериальное давление; Вис. Жир – масса висцерального жира

Таблица 22 – Статистически значимые корреляционные связи липидов, отличающихся по уровню у женщин в ранней и поздней фазе менопаузального перехода, с гормонально-метаболическими параметрами и показателями композиционного состава тела

Липид	Параметр	R*	95%ДИ	p-уровень
Липиды, определяемые в большей концентрации в позднюю фазу				
Cer (d18:1/22:0)	ХС-ЛПНП	0,296	0,042-0,513	0,023
	КА	0,314	0,026-0,554	0,033
	Инсулин	0,469	0,207-0,668	0,001
	Индекс НОМА	0,426	0,108-0,627	0,008
OxLPC(24:1(OOOO))	Масса ВЖТ**	0,295	0,032-0,520	0,028
PC(18:0_20:2)	Систолическое АД	0,434	0,158-0,648	0,003
	Диастолическое АД	0,345	0,057-0,580	0,020
PEtOH(18:0_24:0)	Систолическое АД	0,385	0,099-0,612	0,009
OxPC(18:0_18:4(Ke, OH))	ФСГ	0,242	0,013-0,446	0,038
	Инсулин	0,433	0,164-0,643	0,002
	Индекс НОМА	0,490	0,219-0,691	0,049
	HbA1c	0,361	0,034-0,565	0,029
OxPC(20:4_14:0 (COOH))	ФСГ	0,358	0,126-0,531	0,002

PC(18:1_18:1)	ФСГ	0,344	0,125-0,531	0,002
SM(d26:0/16:1)	Глюкоза	0,421	0,184-0,611	0,001
Липиды, определяемые в большей концентрации в раннюю фазу				
ОхРЕ(22:6_16:1 (COOH))	Масса ВЖТ**	0,421	0,175-0,617	0,001
Plasmany1-PC(O- 18:1/20:4)	НbA1c	-0,337	-0,574 - - 0,048	0,024
	Систолическое АД	-0,306	-0,553 - - 0,010	0,043

* R - коэффициент ранговой корреляции Спирмена; ** ВЖТ – висцеральная жировая ткань

Согласно представленным данным, липиды, уровень которых выше у женщин в поздней фазе менопаузального перехода, имели положительную корреляционную связь с уровнем ФСГ, ХС-ЛПНП, КА, глюкозы, инсулина, индекса НОМА, НbA1c, значениями систолического и диастолического АД, массой висцеральной жировой ткани. Наиболее сильная связь была выявлена между Cer(d18:1/22:0) и инсулином ($r=0,469$), ОхРС(18:0_18:4(Ке,ОН)) и индексом НОМА ($r=0,490$), РС(18:0_20:2) и систолическим АД ($r=0,434$), SM(d26:0/16:1) и глюкозой ($r=0,421$).

Липиды, уровень которых выше у женщин в раннюю фазу, имели корреляционные связи различной направленности: Plasmany1-PC(O-18:1/20:4) - отрицательную связь с уровнем НbA1c ($r= -0,337$) и систолического АД ($r= -0,306$), ОхРЕ(22:6_16:1(COOH)) - положительную связь с массой висцеральной жировой ткани ($r=0,421$).

При оценке липидного профиля сыворотки крови женщин без ожирения и со «скрытым» ожирением, с помощью критерия Манна-Уитни были обнаружены статистически значимые различия в уровне 27 липидов, относящихся к классам сфинголипидов (SM), фосфолипидов (CL, ОхCL, LPC, LPE, PC, ОхРС, Plasmany1-

PC, Plasmeyl-PC, PEtOH, OхPE, OхPG, PI) и гликолипидов (MGDG). Данные представлены в таблице 23.

Таблица 23 - Липиды, уровни которых статистически значимо различаются в сыворотке крови у женщин без ожирения и со «скрытым» ожирением

Липиды	ИМТ <25 кг/м ² , ОТ <80 см, без «скрытого» ожирения (n=41)*	ИМТ <25 кг/м ² , ОТ <80 см, со «скрытым» ожирением (n=22)*	P-уровень
CL (18:0_18:1_18:1_18:2)	0,0004 (0,0003; 0,0005)	0,0002 (0,0001; 0,0004)	0,045
OхCL (18:1(OOH)_20:1_18:1(OOH)_22:3(OH))	0,0043 (0,0038; 0,0048)	0,0038 (0,0028; 0,0041)	0,045
OхCL(18:1_18:1_18:3(OOH)2_20:3)	0 (0; 0,0001)	0 (0; 0)	0,012
OхCL (18:2_20:1_22:3(OH)_22:3(OH))	0,0020 (0,0018; 0,0022)	0,0017 (0,0012; 0,0019)	0,04
OхCL (18:2_22:5(OOH)2_20:4_22:3(OH))	0,0155 (0,0124; 0,0179)	0,0205 (0,0161; 0,0242)	0,024
OхCL(20:3_22:3(OH)_20:4(OOH)2_22:6(OOH))	0,0121 (0,0115; 0,0131)	0,0141 (0,0127; 0,0158)	0,016
LPC (18:2)	0,0315 (0,0245; 0,0389)	0,0232 (0,0183; 0,0276)	0,045
LPC (20:2)	0,0001 (0,0001; 0,0001)	0 (0; 0,0001)	0,011
LPE (18:0)	0,001 (0,0009; 0,0012)	0,0009 (0,0007; 0,001)	0,027
LPE (18:2)	0,0011 (0,0008; 0,0015)	0,0007 (0,0005; 0,0011)	0,024
MGDG (16:0_20:1)	0,0368 (0,0346; 0,0404)	0,0407 (0,0388; 0,0423)	0,024
PC (16:0_20:4)	0,0178 (0,0149; 0,0209)	0,0286 (0,0212; 0,0398)	0,019
PC (18:0_20:4)	0,0242 (0,0236; 0,0265)	0,0282 (0,026; 0,0322)	0,035

PC (18:2_18:2)	0,0322 0,0365)	(0,0299;	0,0402 0,0493)	(0,0335;	0,011
OxPC (16:0_18:2(OOO))	0,0001 (0;	0,0001)	0,0001 0,0002)	(0,0001;	0,008
Plasmany PC(O-22:0/16:0)	0,0004 0,0007)	(0,0001;	0,0007 0,0007)	(0,0004;	0,031
Plasmany PC(O-18:1/16:0)	0,0051 0,0054)	(0,0043;	0,0043 0,0049)	(0,0036;	0,035
Plasmenyl PC(P-18:0/18:1)	0,004 0,0044)	(0,0035;	0,0032 0,0034)	(0,0025;	0,011
PEtOH (18:0_24:0)	0,0019 0,0021)	(0,0019;	0,0015 0,0019)	(0,0015;	0,019
PEtOH (20:1_20:1)	0,0258 0,029)	(0,0234;	0,0303 0,0357)	(0,0268;	0,024
OxPE (22:6_16:1(COOH))	0,0006 0,0007)	(0,0006;	0,0008 0,001)	(0,0007;	0,001
OxPG (18:1_18:1(2O))	0,000017 0,000023)	(0,000014;	0,000016 0,000014;	0,000024)	0,027
PI (16:0_18:2)	0,0008 0,0011)	(0,0007;	0,0006 0,0008)	(0,0004;	0,035
PI (16:1_18:1)	0,0064 0,007)	(0,0057;	0,0058 0,0061)	(0,0048;	0,04
PI (18:1_18:2)	0,0007 0,0009)	(0,0006;	0,0004 0,0006)	(0,0003;	0,016
SM (d18:0/18:2)	0,0027 0,0028)	(0,0025;	0,0029 0,0032)	(0,0028;	0,045
SM (d20:0/18:2)	0,0015 0,0017)	(0,0015;	0,0018 0,002)	(0,0017;	0,012

* Уровень липидов определен полуколичественным методом в относительных единицах измерения, данные представлены как Me (Q1; Q3), где Me — медиана, Q1 и Q3 — нижний и верхний квартили

Согласно данным таблицы 23, у женщин со «скрытым» ожирением были обнаружены более высокие уровни сфингомиелинов (SM); фосфатидилхолинов (PC), за исключением двух плазмалоген производных Plasmany PC(O-18:1/16:0), Plasmenyl PC(P-18:0/18:1); гликолипидов (MGDG); окисленных фосфатидилэтаноламинов (OxPE); фосфатидилэтанола PEtOH(20:1_20:1), содержащего ненасыщенные жирные кислоты. Женщины со «скрытым» ожирением имели более низкие уровни лизофосфатидилхолинов (LPC);

лизофосфатидилэтаноламинов (LPE); фосфатидилинозитолов (PI); фосфатидилглицерола (OxPG); кардиолипина (CL) и окисленных кардиолипинов (OxCL), за исключением двух липидных соединений данного класса; фосфатидилэтанола PEtOH(18:0_24:0), содержащего насыщенные жирные кислоты.

Затем был проведен корреляционный анализ данных липидов с гормонально-метаболическими показателями и параметрами композиционного состава тела (таблица 24).

Таблица 24 - Статистически значимые корреляционные связи липидов, отличающихся по уровню у женщин без «скрытого» ожирения и со «скрытым» ожирением, с гормонально-метаболическими параметрами и показателями композиционного состава тела

Липид	Параметр	R*	95%ДИ	p-уровень
Липиды, уровень которых выше у женщин со «скрытым» ожирением				
OxCL (18:2_22:5(OOH)2_ 20:4_22:3(OH))	Масса ВЖТ**	0,456	0,375-0,536	0,013
OxCL 20:3_22:3(OH)_20:4 (OOH)2_22:6(OOH))	Содержание ОЖТ**	0,407	0,326-0,482	0,029
	Масса ВЖТ	0,574	0,493-0,654	0,001
MGDG (16:0_20:1)	ИМТ	0,377	0,296-0,457	0,044
	Содержание ОЖТ	0,405	0,324-0,485	0,029
	Масса ВЖТ	0,435	0,354-0,515	0,018
	Лептин	0,381	0,300-0,461	0,045
PC (16:0_20:4)	Масса ВЖТ	0,510	0,429-0,590	0,005
PC (18:0_20:4)	Масса ВЖТ	0,545	0,464-0,625	0,002
PC (18:2_18:2)	Содержание ОЖТ	0,427	0,346-0,507	0,021

	Масса ВЖТ	0,578	0,497-0,658	0,001
	АпоВ	0,558	0,477-0,638	0,047
ОхРС (16:0_18:2(ООО))	Содержание ОЖТ	0,647	0,566-0,727	0,001
	Масса ВЖТ	0,502	0,421-0,582	0,006
	Лептин	0,460	0,379-0,540	0,014
PlasmanyI PC(O- 22:0/16:0)	Содержание ОЖТ	0,413	0,332-0,493	0,026
	АпоВ	0,635	0,554-0,715	0,020
PEtOH (20:1_20:1)	Масса ВЖТ	0,522	0,441-0,602	0,004
ОхРЕ (22:6_16:1(СООН))	Содержание ОЖТ	0,468	0,387-0,548	0,011
	Масса ВЖТ	0,600	0,519-0,680	0,001
SM (d18:0/18:2)	ХС-ЛПНП	0,422	0,341-0,502	0,032
SM (d20:0/18:2)	Содержание ОЖТ	0,430	0,349-0,510	0,020
	Масса ВЖТ	0,381	0,300-0,461	0,042
	ХС-ЛПНП	0,488	0,407-0,568	0,011
Липиды, уровень которых выше у женщин без «скрытого» ожирения				
ОхСL (18:1(ООН)_20:1_18: 1 (ООН)_22:3(ОН))	Масса ВЖТ	-0,597	-0,677 - -0,516	0,001
	Содержание ОЖТ	-0,393	-0,473 - -0,312	0,035
ОхСL (18:2_20:1_22:3(ОН)_ 22:3(ОН))	Масса ВЖТ	-0,565	-0,645 - -0,484	0,001
	Содержание ОЖТ	-0,393	-0,473 - -0,312	0,035
LPC (18:2)	ХС-ЛПНП	-0,51	-0,590 - -0,429	0,008
LPC (20:2)	Содержание ОЖТ	-0,571	-0,651 - -0,490	0,001
	ХС-ЛПНП	-0,390	-0,470 - -0,309	0,049

LPE (18:0)	Содержание ОЖТ	-0,394	-0,474 - -0,313	0,034
	Масса ВЖТ	-0,426	-0,506 - -0,345	0,021
LPE (18:2)	Масса ВЖТ	-0,403	-0,483 - -0,322	0,03
	ХС-ЛПНП	-0,493	-0,573 - -0,412	0,01
Plasmanyln PC(O-18:1/16:0)	Содержание ОЖТ	-0,379	-0,459 - -0,298	0,043
	ТГ	-0,592	-0,672 - -0,511	0,002
	АпоВ	-0,638	-0,718 - -0,557	0,019
	Инсулин	-0,534	-0,614 - -0,453	0,023
	Индекс НОМА	-0,538	-0,618 - -0,457	0,021
	Лептин	-0,519	-0,599 - -0,438	0,005
	Адипонектин	0,377	-0,457 - -0,296	0,044
Plasmenyl PC(P-18:0/18:1)	Содержание ОЖТ	-0,390	-0,470 - -0,309	0,036
	Масса ВЖТ	-0,459	-0,539 - -0,378	0,012
	Лептин	-0,423	-0,503 - -0,342	0,025
	Адипонектин	0,492	-0,572 - -0,411	0,007
PEtOH (18:0_24:0)	Содержание ВЖТ	-0,381	-0,541 - -0,380	0,044
	Масса ВЖТ	-0,541	-0,621 - -0,460	0,002
	Адипонектин	0,376	-0,295 - -0,456	0,044
PI (16:0_18:2)	Масса ВЖТ	-0,499	-0,579 - -0,418	0,006
PI (16:1_18:1)	ИМТ	-0,379	-0,459 - -0,298	0,043
	Содержание ОЖТ	-0,527	-0,607 - -0,446	0,003
	Масса ВЖТ	-0,703	-0,783 - -0,622	0,001
	ХС-ЛПНП	-0,416	-0,496 - -0,335	0,034
	АпоВ	-0,556	-0,636 - -0,475	0,049

	Глюкоза	-0,430	-0,510 - -0,349	0,020
PI (18:1_18:2)	Содержание	-0,496	-0,576 - -0,415	0,006
	ОЖТ			
	Лептин	-0,397	-0,477 - -0,316	0,036

*R – коэффициент ранговой корреляции Спирмена; ** ВЖТ - висцеральная жировая ткань; *** ОЖТ - общая жировая ткань

Согласно данным таблицы 24, липиды, уровень которых различался у женщин без «скрытого» ожирения и со «скрытым» ожирением, имели статистически значимую корреляционную связь в диапазоне $R=0,376-0,703$ с массой висцерального жира, содержанием общей жировой ткани, ИМТ, уровнем ХС-ЛПНП, ТГ, АпоВ, глюкозы, инсулина, индекса НОМА, лептина, адипонектина.

На следующем этапе были построены OPLS-DA модели, дифференцирующие образцы сыворотки крови пациенток без «скрытого» ожирения и со «скрытым» ожирением (рисунки 6,7).

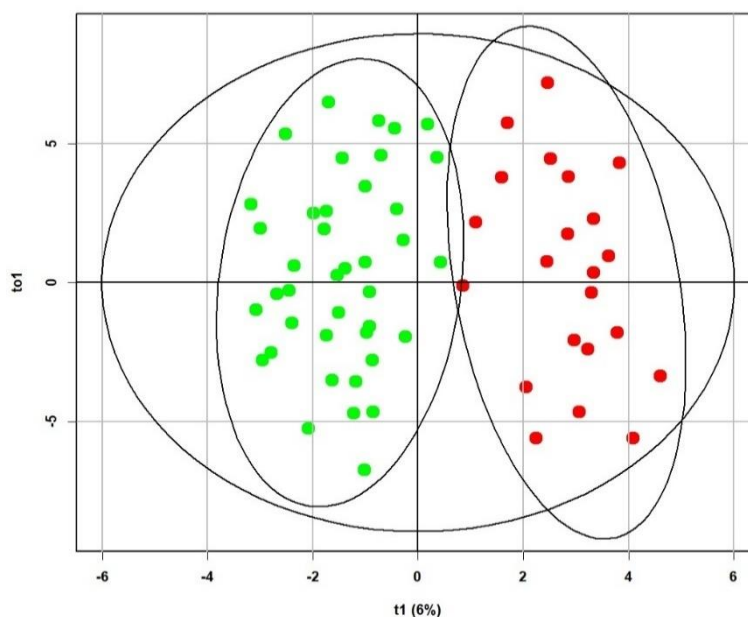


Рисунок 6 - График счетов, построенный по результатам OPLS-DA-анализа МС-данных, полученных в режиме положительных ионов, для образцов сыворотки крови из групп пациентов без «скрытого» ожирения (зеленые точки) и со «скрытым» ожирением (красные точки)

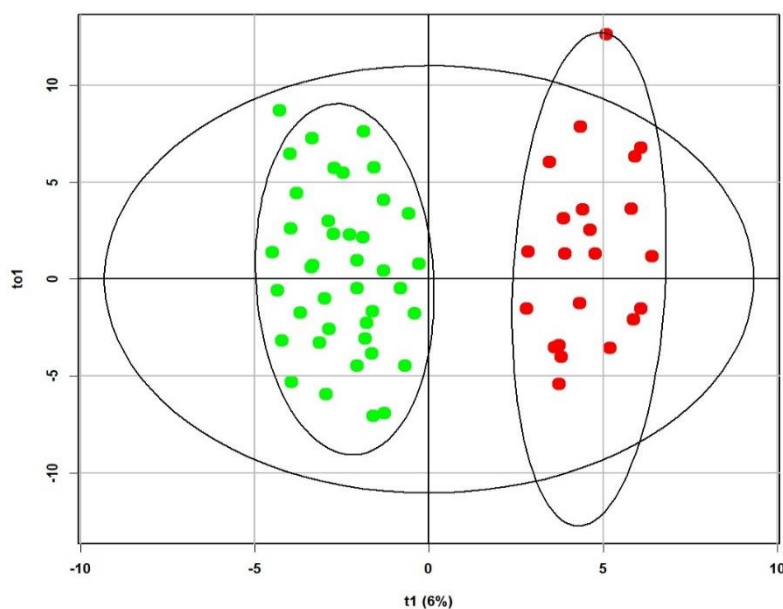


Рисунок 7 - График счетов, построенный по результатам OPLS-DA-анализа МС-данных, полученных в режиме отрицательных ионов, для образцов сыворотки крови из групп пациентов без «скрытого» ожирения (зеленые точки) и со «скрытым» ожирением (красные точки)

Наибольший вклад в построение дифференцирующих OPLS-DA моделей внесли липиды, имеющие VIP >1, в частности, 28 липидных соединений, определяемых в режиме положительных ионов, и 77 липидных соединений, определяемых в режиме отрицательных ионов (таблицы 27, 28).

Таблица 27 – Липиды со значениями VIP >1, определяемые в режиме положительных ионов, на основании которых были построены OPLS-DA модели, дифференцирующие образцы сыворотки крови пациенток без «скрытого» ожирения и со «скрытым» ожирением

Класс липидов	Липиды
Глицерофосфолипиды	
фосфатидилхолины	PC (14:0_16:0, 14:0_18:2, 16:0_20:4, 16:0_22:6, 16:1_18:2, 18:0_20:2); LPC (16:1, 18:0, 18:1, 18:2)
плазмалогены (плазманилы и плазменилы)	Plasmanyl-PC (O-16:0/18:2, O-18:1/16:0); Plasmenyl-PC (P-16:0/18:2, P-18:0/18:1, P-18:0/18:2, P-20:1/20:4)
фосфатидилэтанолаы	PEtOH (18:0_24:0; 20:1_20:1; 18:0_20:3)
Гликолипиды	
диглицериды	DG (18:1_18:1; 18:1_18:2), MGDG (16:0_20:1)
триглицериды	TG (16:0_18:2_22:6; 16:1_22:4_8:0; 18:1_18:1_18:2), OxTG (16:0_18:1_18:1(OOO))
Сфинголипиды	
сфингомиелины	SM (d18:2/20:0; d18:1/18:0)

Таблица 28 – Липиды со значениями VIP >1, определяемые в режиме отрицательных ионов, на основании которых были построены OPLS-DA модели, дифференцирующие образцы сыворотки крови пациенток без «скрытого» ожирения и со «скрытым» ожирением

Класс липидов	Липиды
Глицерофосфолипиды	
кардиолипиды	<p>CL(16:0_18:2_18:2_20:4, 18:0_18:0_18:2_20:2, 18:0_18:1_18:1_18:2, 18:0_18:1_20:3_20:4, 20:0_20:0_20:4_22:6, 20:2_20:3_20:3_20:3, 20:3_20:3_20:3_20:3);</p> <p>OxCL(16:1(OH)_22:6_20:4_22:3(OH), 16:1(OOH)_22:5_20:1_20:1, 18:1_18:1_18:3(OOH)2_20:3, 18:1(OOH)_20:1_18:1(OOH)_22:3(OH), 18:2_20:1_22:3(OH)_22:3(OH), 18:2_22:5(OOH)2_20:4_22:3(OH), 20:3(OOH)2_20:4(OOH)_22:5(OH)_22:6, 20:3_22:3(OH)_20:4(OOH)2_22:6(OOH), 20:4(OH)_22:6_22:6(OOH)2_22:6(OOH)2, 20:4(OOH)2_22:3(OH)_22:5_22:6)</p>
фосфатидилхолины	<p>PC (14:0_18:2, 16:0_16:1, 16:0_22:6, 18:0_18:0, 18:0_18:2, 18:0_20:2, 18:0_20:4, 18:0_22:6, 18:1_18:1, 18:2_18:2); OxPC(16:0_14:1(COOH), 16:0_18:2(OOO), 18:0_20:5(OOO), 18:1_18:4, 18:2_14:1(COOH), 20:4_14:0(COOH), 20:4_16:1(OOO), 22:6_14:0(COOH), 22:6_16:1(COOH))</p>

плазмалогены (плазманилы и плазменилы)	Plasmany-PC (O-16:0/18:1, O-16:1/18:2, O-18:0/18:2, O-18:1/18:2, O-22:0/16:0, O-24:0/20:4); Plasmenyl-LPC (P-16:0); Plasmenyl-PE (P-16:0/20:4, P-18:0/18:2)
фосфатидилэтаноламины	OxPE (22:6_16:1(COOH))
лизофосфолипиды	LPC (14:0, 16:0, 18:0, 18:1, 18:2, 18:3, 20:2); LPE (16:0, 18:0, 18:1, 18:2, 20:4, 22:6)
фосфатидилинозитолы	PI (16:0_18:2, 16:1_18:1, 16:1_18:2, 16:1_22:6, 18:0_18:2, 18:1_18:2)
фосфатидилсерины	PS (22:5_22:5)
фосфатидилглицеролы	OxPG (18:1_18:0(1O), 18:1_18:0(2O), 18:1_18:1(2O))
Сфинголипиды	
сфингомиелины	SM (d16:0/18:2, d18:0/18:2, d20:0/16:1, d20:0/18:1, d20:0/18:2, d22:0/18:2, d22:1/18:2)
церамиды	Cer-NS (d18:1/24:1)

Характеристики полученных OPLS-DA моделей «без «скрытого» ожирения vs «скрытое» ожирение» представлены в таблице 29.

Таблица 29 - Данные о качестве диагностических моделей «без «скрытого» ожирения vs «скрытое» ожирение» для двух режимов масс-спектрометрических измерений

	Режим регистрации ионов	AUC	Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность
Без «скрытого» ожирения vs «скрытое» ожирение	“+“	1	0,47	100%	100%
	“-“	1	0,54	100%	100%

Согласно данным таблицы, обе диагностические модели как для режима положительных, так и отрицательных ионов, имеют площадь под ROC-кривой AUC=1, что свидетельствует о высоком качестве данных диагностических моделей. После валидации на большей выборке пациентов данные модели могут быть использованы для диагностики пациентов со «скрытым» ожирением.

Заключение

При отсутствии значимых различий по композиционному составу тела, метаболическим показателям, определяемым традиционными методами, у женщин в ранней и поздней фазе менопаузального перехода при проведении ВЭЖХ-МС были выявлены статистически значимые различия в уровне 14 липидов, относящихся к классам сфинголипидов (Cer, SM) и фосфолипидов (OxLPC, OxPC, OxPE, PC, PEtOH, PI, PE, Plasmayl-PC). По результатам корреляционного анализа данные липиды имели связь с маркерами метаболических нарушений (ХС-ЛПНП, КА, глюкозы, инсулина, индекса НОМА, HbA1c), значениями систолического и диастолического АД, массой висцеральной жировой ткани.

У женщин без «скрытого» ожирения и со «скрытым» ожирением определялись значимые различия в уровне 27 липидов, относящихся к классам сфинголипидов (SM), фосфолипидов (CL, OxCL, LPC, LPE, PC, OxPC, Plasmanyl-PC, Plasmenyl-PC, PEtOH, OxPE, OxPG, PI) и гликолипидов (MGDG). По результатам корреляционного анализа данные липиды имели связь с массой висцеральной жировой ткани, содержанием общей жировой ткани, уровнем ХС-ЛПНП, ТГ, ApoB, глюкозы, инсулина, индекса НОМА, лептина, адипонектина. Для выявления женщин со «скрытым» ожирением на основании анализа липидного состава сыворотки крови методом ВЭЖХ-МС могут быть использованы полученные диагностические модели.

Суммируя полученные данные, можно сделать вывод о том, что период менопаузального перехода ассоциирован со значительными изменениями липидного обмена, которые могут являться начальными звеньями патогенеза кардиометаболических нарушений у женщин.

Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ КОМБИНИРОВАННЫМИ ОРАЛЬНЫМИ КОНТРАЦЕПТИВАМИ И ПРОГЕСТАГЕНОМ У ЖЕНЩИН НА ЭТАПЕ МЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА

Пациентки в период менопаузального перехода, нуждающиеся в контрацепции, с помощью блочной рандомизации были разделены в соотношении 1:1 на 2 группы по 20 человек в каждой для терапии различными КОК. В группе А (n=20) использовали КОК, который содержит эстрадиола валерат/диеногест с динамическим режимом дозирования (2 таб. - эстрадиола валерат 3мг, 5 таб. - эстрадиола валерат 2 мг + диеногест 2 мг, 17 таб. - эстрадиола валерат 2 мг + диеногест 3 мг, 2 таб. - эстрадиола валерат 2 мг, 2 таб. - плацебо) по 1 таблетке в день в непрерывном режиме 26/2. В группе В (n=20) использовали монофазный КОК, содержащий 17β-эстрадиол/номегэстрола ацетат (24 таб. - 17β-эстрадиол 1,5 мг, номегэстрола ацетат 2,5 мг, 4 таб. - плацебо) по 1 таблетке в день в непрерывном режиме 24/4. Группу С составили 22 пациентки (n=22), не нуждающихся в гормональной контрацепции, которым был назначен дидрогестерон по 10 мг 2 раза в день с 11-го по 25-ый день менструального цикла для регуляции менструального цикла. Длительность терапии составила 6 месяцев.

С целью выявления наличия противопоказаний к использованию данных препаратов, до начала терапии было проведено клинико-anamnestическое, инструментальное и лабораторное обследование женщин, включающее УЗИ органов малого таза, маммографию, цитологическое исследование микропрепарата шейки матки (ПАП-тест).

Исходно и через 6 месяцев терапии проводили анкетирование, измерение АД и антропометрических параметров, оценку композиционного состава тела с помощью ДЭРА, определение гормональных и метаболических показателей.

Из 62 пациенток 6-месячный курс терапии закончили 59 (95%) человек: 19 - в группе А, 19 - в группе В, 21 - в группе С. Одна пациентка из группы А не обратилась для проведения контрольного обследования в связи со сменой места жительства. Одна пациентка из группы В прекратила прием препарата досрочно в связи с наличием ациклических менструальноподобных кровотечений. В группе С у одной пациентки наступила беременность.

Пациентки трех групп исходно были сопоставимы по возрасту, ИМТ, уровню физической активности и гормональным характеристикам. Курение являлось критерием невключения в группу терапии КОК, поэтому группы А, В и С отличались по наличию курящих женщин (таблица 30).

Таблица 30 - Исходные клинико-anamнестические и гормональные характеристики в группах лечения

Показатель	Группа А	Группа В	Группа С	Р-уровень*
Возраст, лет ¹	47,4 (2,8)	46,5 (3,5)	46,5 (2,4)	0,639
ИМТ, кг/м ² ¹	23,6 (3,3)	23,6 (2,9)	24,6 (2,3)	0,357
Курение ²	0	0	4 (19%)	0,020
Физическая активность, баллы ¹	21,1 (12,8)	17,1 (7,8)	16,5 (6,1)	0,241
ФСГ, мМЕд/мл ³	18,4 (11,1; 39,9)	19,9 (10,8; 41,4)	19,7 (10,4; 42,5)	0,780
Эстрадиол, пмоль/л ³	127,0 (40,9; 192,0)	131,5 (40,9; 205,5)	137,5 (38,7; 203,7)	0,662
ГСПГ, нмоль/л ³	74,1 (59,3; 90,2)	71,6 (64,0; 98,0)	64,0 (55,6; 97,5)	0,214
Тестостерон общий, нмоль/л ³	0,82 (0,49; 1,32)	0,79 (0,51; 1,49)	0,75 (0,41; 1,31)	0,454

ИСТ, % ³	1,06 (0,76; 1,53)	1,10 (0,79; 1,50)	1,13 (0,80; 1,46)	0,367
---------------------	----------------------	----------------------	----------------------	-------

*Сравнения между группами проведены с помощью критерия Краскела-Уоллиса, критический уровень значимости P с поправкой Бонферрони: $0,05/3=0,017$. Данные представлены ¹ $M(SD)$, где M — среднее значение, SD — стандартное отклонение среднего значения; ² абсолютное число и доля в %; ³ $Me (Q1; Q3)$, где Me — медиана, $Q1$ и $Q3$ — нижний и верхний квартили.

После 6 месяцев терапии проводилась оценка гормональных параметров (таблица 31).

Таблица 31 - Гормональный профиль пациенток исходно и через 6 месяцев терапии

Показатель	Группа	Исходно	Через 6 мес.	P^{**}
ФСГ, мМЕд/мл *	A	18,4 (11,1; 39,9)	12,6 (5,7; 23,8)	0,01
	B	19,9 (10,8; 41,4)	11,4 (6,2; 22,0)	0,01
	C	19,7 (10,4; 42,5)	23,5 (12,0; 47,4)	0,334
Эстрадиол, пмоль/л *	A	127,0 (40,9; 192,0)	163,0 (68,0; 185,0)	0,01
	B	131,5 (40,9; 205,5)	157,0 (79,9; 179,5)	0,01
	C	137,5 (38,7; 203,7)	116,2 (45,1; 176,0)	0,279
ГСПГ, нмоль/л *	A	74,1 (59,3; 90,2)	127,6 (115,0; 141,0)	0,001
	B	71,6 (64,0; 98,0)	126,0 (93,9; 53,0)	0,001
	C	64,0 (55,6; 97,5)	79,0 (58,2; 92,5)	0,229
Тестостерон общий, нмоль/л *	A	0,82 (0,49; 1,32)	0,65 (0,27; 1,04)	0,01
	B	0,79 (0,51; 1,39)	0,58 (0,30; 1,10)	0,01
	C	0,75 (0,41; 1,31)	0,70 (0,58; 1,20)	0,497
ИСТ, % *	A	1,06 (0,76; 1,53)	0,83 (0,58; 1,19)	0,01
	B	1,10 (0,79; 1,50)	0,82 (0,61; 1,11)	0,01
	C	1,13 (0,80; 1,46)	0,96 (0,78; 1,35)	0,356

* Данные представлены как $Me (Q1; Q3)$, где Me — медиана, $Q1$ и $Q3$ — нижний и верхний квартили. **Внутригрупповые сравнения между исходными показателями

и через 6 месяцев терапии проведены с помощью непараметрического критерия Уилкоксона.

Согласно данным таблицы, у пациенток, использующих E2V/DNG и E2/NOMAC, выявлено значимое снижение уровня ФСГ на 32% и 43%, общего тестостерона на 20% и 26%, ИСТ на 22% и 25% и повышение уровня эстрадиола на 28% и 19%, ГСПГ на 72% и 76%, соответственно. В группе пациенток, использующих дидрогестерон, значимых изменений гормонального профиля не обнаружено.

Была проведена оценка влияния КОК и дидрогестерона на выраженность климактерических симптомов с использованием шкалы Грина (таблица 32).

Таблица 32 - Оценка тяжести климактерических симптомов с использованием шкалы Грина исходно и через 6 месяцев терапии

Группа	Суммарный балл по шкале Грина исходно *	Суммарный балл по шкале Грина через 6 мес. *	Р-уровень
А	14,6 (8,15)	5,84 (3,16)	<0,0001
В	13,4 (7,97)	5,94 (3,34)	0,0001
С	15,9 (8,07)	14,8 (7,29)	0,227

* Данные представлены как M(SD), где M — среднее значение, SD — стандартное отклонение среднего значения

В сравниваемых группах исходно средний балл по шкале Грина значимо не различался и соответствовал проявлениям климактерического синдрома средней степени тяжести. На фоне терапии КОК в обеих группах (А и В) отмечено снижение тяжести климактерического синдрома со средней до легкой степени. В группе С, использующей дидрогестерон в циклическом режиме, значимых изменений не наблюдалось: климактерические симптомы средней степени тяжести определялись исходно и через 6 месяцев терапии.

Затем была проведена оценка влияния менопаузальных симптомов на качество жизни с использованием опросника The Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire (MENQOL) на фоне проводимой терапии, при этом исходно группы были сопоставимы по данным параметрам (таблица 33).

Таблица 33 - Оценка влияния менопаузальных симптомов на качество жизни с использованием опросника The Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire (MENQOL) исходно и через 6 месяцев терапии

Симптомы	Группа	Исходно	Через 6 мес.	Р-уровень
Вазомоторные *	А	0,78 (0,33; 1,60)	0,21 (0,00; 0,39)	0,001
	В	0,71 (0,26; 1,52)	0,28 (0,07; 0,33)	0,001
	С	0,83 (0,34; 1,70)	0,87 (0,42; 1,67)	0,878
Психо-эмоциональные *	А	1,37 (0,62; 2,00)	0,70 (0,35; 1,23)	0,001
	В	1,41 (0,67; 2,15)	0,83 (0,37; 1,34)	0,007
	С	1,22 (0,50; 1,90)	0,95 (0,68; 2,21)	0,510
Физические *	А	1,32 (0,56; 2,10)	0,60 (0,19; 1,13)	0,001
	В	1,16 (0,44; 1,80)	0,68 (0,25; 0,93)	0,012
	С	1,25 (0,47; 2,00)	1,10 (0,45; 1,95)	0,765
Сексуальные *	А	0,41 (0,08; 0,76)	0,36 (0,03; 0,63)	0,647
	В	0,58 (0,11; 0,82)	0,51 (0,11; 0,77)	0,720
	С	0,49 (0,08; 0,80)	0,42 (0,05; 0,72)	0,680

* Данные представлены как Me (Q1; Q3), где Me — медиана, Q1 и Q3 — нижний и верхний квартили

В группах А и В выявлено статистически значимое снижение влияния на качество жизни вазомоторных симптомов в 3,7 и 2,5 раза, соответственно; психоэмоциональных и физических симптомов практически в 2 раза. В группе С значимых изменений влияния менопаузальных симптомов на качество жизни не обнаружено.

Следующим шагом была оценка влияния терапии на массу и композиционный состав тела с использованием ДЭРА (таблица 34). Исходно у пациенток во всех группах вес, ИМТ, ОТ, показатели композиционного состава тела, а также уровень физической активности достоверно не различались.

Таблица 34 - Параметры композиционного состава тела у женщин исходно и через 6 месяцев терапии

Показатель	Группа	Исходно	Через 6 мес.	Р-уровень
Вес, кг *	A	67,1 (9,3)	66,9 (9,0)	0,732
	B	64,0 (8,7)	63,6 (8,2)	0,458
	C	67,4 (7,7)	66,7 (7,3)	0,401
Физическая активность, баллы *	A	21,1 (12,8)	20,7 (8,7)	0,917
	B	17,1 (7,8)	19,1 (8,3)	0,311
	C	16,5 (6,1)	19,1 (4,6)	0,151
ИМТ, кг/м ² *	A	23,6 (3,3)	23,7 (2,8)	0,893
	B	23,6 (2,9)	23,7 (2,2)	0,689
	C	24,9 (2,2)	24,6 (2,5)	0,486
ОТ, см *	A	78,8 (5,9)	78,9 (6,2)	0,611
	B	79,0 (5,5)	79,4 (6,0)	0,574
	C	77,8 (5,7)	78,4 (6,0)	0,645
Содержание общей жировой ткани, % *	A	36,9 (4,8)	37,6 (4,6)	0,261
	B	33,1 (4,9)	33,9 (4,4)	0,398
	C	40,7 (3,1)	40,4 (3,4)	0,788
Соотношение распределения жировой ткани андройднй/гиноиднй *	A	0,84 (0,15)	0,84 (0,13)	0,778
	B	0,86 (0,15)	0,87 (0,13)	0,866
	C	0,91 (0,08)	0,91 (0,08)	0,865

Масса висцеральной жировой ткани, г **	A	583,0 (301,0; 713,5)	542,5 (417,0; 662,7)	0,674
	B	563,0 (317,0; 683,5)	548,5 (372,2; 673,7)	0,612
	C	578,0 (430,5; 681,2)	617,5 (369,2; 675,0)	0,784
Содержание мышечной ткани, % *	A	61,4 (4,3)	61,2 (4,9)	0,310
	B	65,5 (4,7)	64,1 (4,5)	0,091
	C	59,8 (2,7)	59,4 (4,1)	0,622

* Данные представлены как M(SD), где M — среднее значение, SD — стандартное отклонение среднего значения. ** Данные представлены как Me (Q1; Q3), где Me — медиана, Q1 и Q3 — нижний и верхний квартили

Во всех трех группах у женщин спустя 6 месяцев терапии значимых изменений массы и композиционного состава тела не наблюдалось, при этом уровень физической активности не менялся.

Следующим этапом была оценка влияния терапии на уровень АД и метаболические параметры. Исходно между группами значимых различий по данным показателям не было (таблица 35).

Таблица 35 - Метаболические параметры и уровень артериального давления исходно и через 6 месяцев терапии

Показатель	Группа А			Группа В			Группа С		
	До	6 мес.	<i>p</i>	До	6 мес.	<i>p</i>	До	6 мес.	<i>p</i>
САД*, мм. рт. ст.	116,2 (10,1)	115,2 (9,1)	0,715	120,3 (16,0)	113,5 (7,4)	0,144	118,8 (13,6)	116,7 (10,3)	0,160
ДАД*, мм. рт. ст.	72,2 (11,1)	74,4 (9,8)	0,498	74,6 (10,2)	71,8 (7,8)	0,109	75,0 (11,9)	74,2 (7,2)	0,541
ХС общ., ммоль/л	5,38 (1,09)	5,70 (0,88)	0,239	5,04 (0,70)	5,30 (0,69)	0,222	5,65 (1,01)	5,90 (1,16)	0,477
ТГ, ммоль/л	0,88 (0,28)	1,06 (0,32)	0,206	0,91 (0,41)	1,04 (0,32)	0,399	1,09 (0,36)	1,03 (0,30)	0,406
ХС-ЛПВП*, ммоль/л	1,67 (0,32)	1,70 (0,16)	0,821	1,65 (0,37)	1,70 (0,53)	0,878	1,65 (0,59)	1,82 (0,53)	0,004
ХС-ЛПНП*, ммоль/л	3,54 (1,02)	3,38 (0,82)	0,450	3,01 (0,64)	3,21 (0,56)	0,386	3,57 (0,52)	3,59 (0,88)	0,922
Апо А1, г/л	1,74 (0,26)	1,71 (0,17)	0,655	1,82 (0,21)	1,83 (0,26)	0,637	1,86 (0,52)	1,86 (0,31)	0,988
Апо В, г/л	1,02 (0,11)	1,07 (0,09)	0,680	0,93 (0,20)	0,99 (0,15)	0,668	1,18 (0,21)	1,21 (0,46)	0,851
КА	2,25 (0,54)	2,18 (0,21)	0,701	2,18 (0,32)	2,49 (0,37)	0,799	2,84 (0,90)	2,29 (0,76)	0,012
Глюкоза, ммоль/л	5,06 (0,33)	4,84 (0,45)	0,264	4,85 (0,43)	5,30 (0,37)	0,002	5,2 (0,29)	5,2 (0,30)	0,902
Инсулин, мкЕд/мл	6,75 (1,77)	7,59 (3,02)	0,63	4,97 (2,35)	8,82 (4,67)	0,012	7,0 (1,65)	7,4 (1,74)	0,682

Индекс НОМА	1,48 (0,56)	1,59 (0,67)	0,862	1,06 (0,54)	1,88 (0,75)	0,010	1,6 (0,44)	1,7 (0,41)	0,951
НbA1с, %	5,24 (0,11)	5,22 (0,22)	0,886	5,10 (0,36)	5,08 (0,27)	0,827	5,36 (0,25)	5,28 (0,45)	0,519
Мочевая кислота, мкмоль/л	262,5 (42,9)	253,4 (49,9)	0,893	222,7 (40,9)	229,4 (41,6)	0,686	250,2 (88,3)	248,6 (64,9)	0,923
СРБ высокочувст., мг/л	1,48 (0,83)	1,15 (0,76)	0,593	1,54 (0,21)	1,29 (0,53)	0,655	1,44 (0,83)	1,37 (0,45)	0,464
Лептин, нг/мл	19,0 (6,89)	21,1 (5,82)	0,509	9,6 (7,6)	12,4 (7,1)	0,406	16,2 (8,37)	17,3 (8,67)	0,626
Адипонектин, мкг/мл	11,9 (8,7; 15,9)	9,1 (7,3; 15,5)	0,079	10,6 (8,1; 13,7)	10,8 (7,4; 15,1)	0,345	9,42 (7,14; 10,6)	8,85 (6,14; 12,3)	0,913

В группе А через 6 месяцев терапии уровень АД, всех определяемых биохимических параметров липидного и углеводного обмена, гормонов жировой ткани (лептина, адипонектина), мочевой кислоты, высокочувствительного СРБ значимо не отличался от исходных значений. В группе В метаболические параметры и уровень АД значимо не изменились, за исключением повышения уровня глюкозы натощак на 9%, инсулина на 80%, индекса НОМА на 77%, при этом показатели оставались в пределах референсных значений. В группе С обнаружено значимое повышение уровня ХС-ЛПВП на 10% и снижение КА на 19%.

Ни в одной из групп пациенток на фоне проводимой терапии не было зарегистрировано случаев ВТЭ и ССЗ.

Заключение

КОК, содержащие эстрогены, идентичные натуральным, оказывают положительное влияние на качество жизни женщин в период менопаузального перехода, снижая выраженность климактерических симптомов. КОК с эстрогенами, идентичными натуральным, и терапия дидрогестероном в циклическом режиме не имеют негативного влияния на массу и композиционный состав тела. КОК, содержащий эстрадиола валерат/диеногест, демонстрирует метаболическую нейтральность. КОК, содержащий 17β-эстрадиол/номегэстрола ацетат, оказывает влияние на углеводный обмен, повышая уровень глюкозы, инсулина и индекса НОМА в пределах референсных значений. Дидрогестерон имеет благоприятный метаболический профиль, при его использовании у женщин определялось повышение антиатерогенных ХС-ЛПВП и снижение КА. Таким образом, метаболические эффекты данных лекарственных препаратов, в целом, не способствуют потенцированию риска ССЗ.

В период менопаузального перехода женщинам с отсутствием противопоказаний к использованию гормональной контрацепции, КОК, содержащие эстрогены, идентичные натуральным, могут быть предложены в

качестве метода контрацепции, имеющего дополнительное преимущество – уменьшение климактерических симптомов и улучшение качества жизни.

Глава 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

ССЗ являются основной причиной смерти у женщин старше 65 лет и составляют 50% всех случаев, у женщин моложе 65 лет до 26% [119]. ССЗ возникают у женщин в среднем на 7-10 лет позже, чем у мужчин, что связано с защитными свойствами эстрогенов в отношении данных заболеваний [119]. Масштабные проспективные исследования, проведенные за последние 20 лет, расширили наши представления о процессах, происходящих в период менопаузального перехода и их роли в развитии ССЗ у женщин. Установлено, что менопаузальный переход ассоциирован с высокой распространенностью и сочетанием факторов риска ССЗ, таких как снижение продукции эстрогенов, неблагоприятные изменения композиционного состава тела, дислипидемия, эндотелиальная дисфункция [121]. Таким образом, учитывая, что менопаузальный переход является периодом формирования факторов риска ССЗ, основной задачей является их раннее выявление.

В данной работе была проведена оценка уровня половых гормонов у женщин в ранней и поздней фазе менопаузального перехода. Уровень ФСГ был в 4 раза выше, а эстрадиола в 2 раза ниже у женщин в поздней фазе менопаузального перехода. Остальные гормональные параметры (уровень общего тестостерона, ГСПГ, ИСА) значительно не различались между группами. Известно, что более высокий уровень тестостерона, низкий уровень ГСПГ приводят к повышению биодоступного тестостерона, что способствует развитию ИР и увеличивает риск МС, поэтому в нашем исследовании оценивались данные параметры с целью выявления факторов риска метаболических нарушений [17]. В проспективном исследовании SWAN в период менопаузального перехода уровень общего тестостерона у женщин значительно не менялся. В течение шестилетнего периода, начиная от 4-х лет до и заканчивая 2-мя годами после последней менструации,

уровень ГСПГ снизился на 43%, ИСА повысился на 80%. Наибольшее изменение уровней ГСПГ и ИСА отмечалось за 2 года до последней менструации. Уровень ГСПГ был положительно связан с уровнем эстрадиола и отрицательно с ИМТ, что частично обуславливало динамику изменения ГСПГ. Увеличение ИСА являлось следствием снижения ГСПГ. ИСА, как и ГСПГ, был положительно связан с ИМТ, но с возрастом и уровнем Е2 корреляции не выявлено [17]. В нашем исследовании группы были сопоставимы по ИМТ, который связан с уровнем ГСПГ и ИСА, что может быть причиной отсутствия различий по данным показателям между группами.

В ходе исследования нами была проведена сравнительная оценка тяжести климактерических симптомов и качества жизни у женщин в зависимости от фазы менопаузального перехода. В раннюю фазу менопаузального перехода доля женщин с тяжелым течением климактерического синдрома, согласно шкале Грина, составляла 16%, в позднюю фазу – 46%. Для ранней фазы менопаузального перехода было характерно преобладание психоэмоциональных и физических симптомов. В позднюю фазу вазомоторные, психоэмоциональные, физические симптомы и сексуальные расстройства в равной степени оказывали негативное влияние на качество жизни женщин. Приливы жара отмечали 35% женщин в ранней фазе и 78% в поздней фазе менопаузального перехода. По данным литературы распространенность приливов жара у женщин в позднем репродуктивном периоде составляет 6-13%, в раннюю фазу менопаузального перехода 4-46%, в позднюю фазу 33-80% [121; 191]. Пик распространенности приливов жара приходится на позднюю фазу менопаузального перехода и период ранней постменопаузы [191].

В нашем исследовании одним из наиболее распространенных симптомов, независимо от фазы менопаузального перехода, являлась прибавка массы тела с частотой встречаемости 72%. Прибавка массы тела за год, предшествующий началу исследования, у женщин в ранней фазе менопаузального перехода 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 менопаузального перехода 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 [197]. В нашем исследовании у женщин, отмечающих увеличение веса, уровень физической активности был на 25% ниже, чем у женщин, имеющих стабильный вес. В период менопаузального перехода в результате хронологического старения и снижения уровня эстрадиола и прогестерона замедляется энергетический обмен. Если на данном этапе не поддерживать адекватный уровень физической активности, то создается положительный энергетический баланс, что способствует увеличению веса [196].

В нашем исследовании 37% женщин в ранней фазе и 43% в поздней фазе менопаузального перехода имели избыточную массу тела на основании критерия ИМТ ≥ 25 кг/м² ($p=0,559$). По данным литературы распространенность избыточной массы у женщин в период менопаузального перехода составляет от 26% до 72,6% и зависит от расовой принадлежности, социально-экономических факторов [32].

Следующим этапом нашей работы было изучение композиционного состава тела у женщин в период менопаузального перехода с помощью высокоточного метода ДЭРА. В позднюю фазу менопаузального перехода женщины имели тенденцию к большему содержанию общей жировой ткани ($p=0,067$) и более низкому содержанию мышечной ткани ($p=0,072$), но уровень статистической значимости не был достигнут. Масса висцеральной жировой ткани и соотношение распределения жировой ткани в андройдной/гинойдной области также значимо не различались у женщин в раннюю и позднюю фазу менопаузального перехода. Это может быть обусловлено относительно небольшой выборкой пациентов ($n=125$) и невключением в исследование женщин с ожирением по данным ИМТ ≥ 30 кг/м².

В нашем исследовании с помощью ДЭРА у 41% женщин с нормальным ИМТ (18,5-24,9 кг/м²) и у 35% женщин с нормальным ИМТ и ОТ <80 см было выявлено «скрытое» ожирение на основании содержания общей жировой ткани более 35%. Женщины со «скрытым» ожирением по сравнению с женщинами без ожирения

имели большее содержание общей жировой ткани, в 1,5 раза большую массу висцерального жира, более выраженное распределение жировой ткани по андроидному типу и более низкое содержание мышечной массы. Данные особенности композиционного состава характеризуют метаболически неблагоприятный фенотип у женщин в период менопаузального перехода независимо от показателя ИМТ. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о непосредственном влиянии менопаузы на формирование андроидного типа распределения жировой ткани и висцерального ожирения у женщин вследствие снижения уровня эстрогенов [13; 48; 80; 91]. Ранее в литературе был описан феномен метаболического ожирения при нормальном ИМТ (metabolically obese normal weight, MONW), который встречается по разным данным с частотой 5-45% [57]. Для MONW характерны избыток жировой ткани в эктопических депо (висцеральном, эпикардальном, периваскулярном), воспаление в жировой ткани, нарушение адипокинового профиля, уменьшение скелетной мышечной массы, низкая толерантность к физическим нагрузкам в сочетании с различными метаболическими нарушениями (дислипидемией, ИР, метаболическим синдромом) [57]. По результатам нашего исследования у женщин со «скрытым» ожирением в 2 раза чаще выявлялась дислипидемия (73% vs 41,4%) и ИР (10,5% vs 0), а также более высокий уровень гормона жировой ткани лептина (11,7 (10,3; 15,0) vs 8,2 (6,2; 11,6) нг/мл) по сравнению с женщинами без ожирения. При наличии «скрытого» ожирения относительный риск развития дислипидемии у женщин составил $OR=1,75$ (95% ДИ 1,12-2,73). Женщины с наличием «скрытого» ожирения и без ожирения не имели значимых различий по уровню половых гормонов ФСГ, эстрадиола, общего тестостерона, а также ИСА, но имели более низкий уровень ГСПГ. Избыток жировой ткани и повышенная секреция инсулина приводят к снижению продукции ГСПГ в печени, что впоследствии может привести к увеличению биодоступного тестостерона и его негативного влияния на углеводный обмен [17]. Ожирение и ассоциированные с ним метаболические нарушения являются известными факторами риска развития ССЗ и должны быть своевременно диагностированы.

Наличие «скрытого» ожирения у более трети (41%) женщин в период менопаузального перехода указывает на низкую диагностическую эффективность ИМТ в выявлении избытка жировой ткани у данной группы пациентов. Это обусловлено тем, что ИМТ определяет избыточна или недостаточна масса тела по отношению к росту, но не дифференцирует жировую и мышечную ткань, соотношение которых может значительно отличаться среди разных групп пациентов.

В ходе проведенного нами исследования была определена диагностическая эффективность критерия ИМТ ≥ 25 кг/м² для выявления избытка жировой ткани у женщин в период менопаузального перехода. ИМТ ≥ 25 кг/м² имел низкую чувствительность 59,6% и высокую специфичность 93,7%. Наши результаты подтверждают данные ранее проведенных исследований, свидетельствующих о низкой диагностической эффективности ИМТ у женщин старшего возраста. Это обусловлено невысокой чувствительностью общепринятых пороговых значений ИМТ для выявления ожирения у данной группы пациентов. По данным литературы у женщин в постменопаузе чувствительность критерия ИМТ ≥ 30 кг/м² составляла от 32,4% до 61% [93; 94].

В нашем исследовании с помощью ROC-анализа было определено оптимальное пороговое значение ИМТ $> 22,5$ кг/м², имеющее чувствительность 92,9%, специфичность 68,7%. В литературе имеются данные о том, что у женщин в возрасте 45-54 лет ИМТ $\geq 23,2$ кг/м² ассоциирован с повышенным на 20% риском смерти от ССЗ, а ИМТ $\geq 25,8$ кг/м² на 50% [175]. Учитывая повышение частоты метаболических нарушений, ассоциированное со «скрытым» ожирением, более обоснованным является его эффективное выявление за счет увеличения чувствительности метода, даже при вероятности роста числа ложноположительных результатов вследствие снижения специфичности [3].

Помимо определения наличия избыточной массы тела и ожирения, крайне важно учитывать характер распределения жировой ткани. Именно висцеральное ожирение значительно увеличивает риск развития ССЗ и СД 2 типа [187]. По

данным литературы масса висцеральной жировой ткани, определяемая с помощью ДЭРА, имеет наибольшую корреляционную связь с кардиометаболическими факторами риска по сравнению с ИМТ, ОТ [29]. Однако на сегодняшний день отсутствуют общепринятые пороговые значения массы висцеральной жировой ткани для выявления висцерального ожирения по данным ДЭРА. В связи с этим нами было определено процентильное распределение массы висцеральной жировой ткани, а также пороговое значение для выявления метаболического синдрома, ключевым компонентом которого является висцеральное ожирение, у женщин 42-52 лет в период менопаузального перехода. По результатам ROC-анализа оптимальное пороговое значение массы висцеральной жировой ткани для выявления МС составило >682 г, $AUC=0,864$ [95% ДИ 0,766 - 0,932], $p < 0,0001$ с чувствительностью 80% и специфичностью 83,3%, что свидетельствует о высоком качестве полученной диагностической модели.

ДЭРА широко не используется в клинической практике для оценки ожирения ввиду относительной дороговизны и отсутствия квалифицированных специалистов, выполняющих данное исследование. Антропометрические показатели являются простым и не требующим затрат методом оценки висцерального ожирения и ассоциированного с ним риска ССЗ. ОТ и ОТ/ОБ являются наиболее распространенными критериями оценки висцерального ожирения, хотя на их значения влияет не только объем висцеральной жировой ткани, имеющей наибольшее значения для метаболических нарушений, но и подкожной жировой ткани [187; 188]. В последние годы исследователями были предложены и другие антропометрические показатели такие как, ОТ/рост, $ОТ/рост*0,5$, ОШ, имеющие по некоторым данным более высокую, чем у ОТ прогностическую значимость в отношении риска ССЗ, ассоциированного с висцеральным ожирением [27; 127; 153]. В ходе нашего исследования был впервые проведен сравнительный анализ диагностической ценности различных антропометрических показателей для выявления висцерального ожирения по отношению к инструментальному методу оценки ожирения ДЭРА у женщин в

период менопаузального перехода. По результатам корреляционного анализа все исследуемые антропометрические показатели (ИМТ, ОТ, ОТ/рост, ОТ/рост 0,5, ОТ/ОБ, ОШ) обладали диагностической значимостью для выявления висцерального ожирения ($p < 0,001$). Наиболее эффективным среди них был ОТ. Менее точным антропометрическим показателем оказалось отношение ОТ/рост, а наименьшей точностью обладал индекс – ОТ/ОБ.

В нашей работе была проведена комплексная оценка метаболического профиля, включающая определение показателей липидного, углеводного обмена, мочевой кислоты, высокочувствительного СРБ и адипокинов (лептина, адипонектина) у женщин в ранней и поздней фазе менопаузального перехода. Данные параметры были выбраны для изучения на основании сведений об их роли в качестве биомаркеров риска кардиометаболических заболеваний. В раннюю и позднюю фазу менопаузального перехода у пациенток значимых различий по уровню метаболических показателей выявлено не было. У женщин в поздней фазе менопаузального перехода уровень систолического АД был выше, чем в ранней, что может быть обусловлено более старшим возрастом пациенток в данной группе. При этом частота АГ среди женщин в поздней фазе менопаузального перехода была несколько выше, чем в ранней фазе и составила 22% и 11%, соответственно, но различия не достигли уровня статистической значимости ($p=0,102$). В наблюдательном исследовании с участием 2037 женщин из Кореи на различных этапах репродуктивного старения (пременопауза, ранняя и поздняя фаза менопаузального перехода, постменопауза) сообщается о значительном увеличении уровня АД и частоты АГ в позднюю фазу менопаузального перехода и связи АД с менопаузальным статусом независимо от других факторов [56]. АГ встречалась у 7,9% корейских женщин в ранней фазе менопаузального перехода и у 13,7 % в поздней фазе [56]. Однако в исследовании SWAN было показано, что менопаузальный переход не влияет на АД после поправки на возраст и другие факторы [25]. В нашем исследовании распространенность дислипидемии в раннюю и позднюю фазу менопаузального перехода составила 60% и 65%, ИР 8% и 9,5%,

МС 3% и 9,5%, доля пациентов, имеющих средний риск ССЗ в зависимости от уровня высокочувствительного СРБ 43,5% и 40%, высокий риск – 6% и 9,5%, соответственно, различия были статистически не значимы. Стоит отметить, что данная частота метаболических нарушений определена среди женщин с нормальной и избыточной массой тела, женщины с ожирением в нашем исследовании не участвовали. По данным SWAN к моменту наступления менопаузы МС возникает у 14% женщин [95]. В нашем исследовании у 16% женщин в поздней фазе менопаузального перехода была выявлена гиперурикемия и ни у одной из пациенток в ранней фазе. По данным литературы увеличение уровня мочевой кислоты у женщин связано со снижением уровня эстрогенов, которые обладают урикозурическим эффектом. В масштабном исследовании с участием 58870 женщин частота гиперурикемии увеличивалась с прогрессированием стадии репродуктивного старения независимо от возраста, ИМТ и других факторов риска, с резким увеличением распространенности в позднюю фазу менопаузального перехода [176]. В настоящее время накопились многочисленные данные, подтверждающие роль мочевой кислоты в развитии ССЗ. Гиперурикемия связана с эндотелиальной дисфункцией, ремоделированием сосудов вследствие активации РААС, хроническим воспалением [186].

При изучении липидного профиля сыворотки крови методом ВЭЖХ-МС у женщин в ранней и поздней фазе менопаузального перехода были обнаружены статистически значимые различия в уровне 14 липидов. У женщин в поздней фазе менопаузального перехода определялся более высокий уровень церамида Cer(d18:1/22:0), имеющего положительную связь с ХС-ЛПНП, КА, инсулином и индексом НОМА. Церамиды являются сфинголипидами, которые наряду со своими структурными функциями в клеточных мембранах, играют роль вторичных мессенджеров во внутри- и межклеточных сигнальных путях. Выступая в роли вторичных мессенджеров, церамиды повышают экспрессию цитокинов (TNF- α , IL-6), СРБ, продукцию активных форм кислорода, что приводит к развитию атеросклероза [45; 46]. Кроме того, церамиды играют ключевую роль в индукции

апоптоза β -клеток поджелудочной железы, ИР и снижении экспрессии гена инсулина [160]. По данным исследований более высокий уровень Cer(d18:1/22:0) ассоциирован с большей выраженностью стеноза коронарных артерий и повышенным риском ишемического инсульта у пациентов с ИБС, а также повышенным риском СД 2 типа [139; 144; 194]. Было установлено, что уровень Cer(d18:1/22:0) повышается за 5 лет до постановки диагноза СД 2 типа, что позволяет его использовать в качестве раннего биомаркера этого заболевания [143].

В позднюю фазу менопаузального перехода у женщин определялся более высокий уровень сфингомиелина SM(d26:0/16:1) - сфинголипида, имеющего положительную связь с уровнем глюкозы натощак. В литературе имеются сведения о роли сфингомиелинов в развитии ИР [150]. Было обнаружено, что избыточное накопление висцерального жира ассоциировано с увеличением концентрации сфингомиелинов. При блокировании сфингомиелин синтазы 2, ответственной за синтез сфингомиелинов, у мышей отмечалось снижение массы тела, уровня сфингомиелинов в крови и повышение чувствительности к инсулину [157]. Создание препаратов, регулирующих метаболизм сфинголипидов, является новым направлением в лечении ожирения и СД 2 типа [157]. В плазме крови 87% всех сфингомиелинов находятся в составе липопротеинов. Липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП) содержат 63–75%, а ЛПВП - 25–35% сфингомиелинов плазмы крови [168]. К настоящему времени накопились данные о гетерогенности ЛПВП по плотности и размеру, что обусловлено различным содержанием в их составе белков - аполипопротеинов и липидов (в том числе сфингомиелинов). Выделяют ЛПВП2, богатые липидами и характеризующиеся несколько большим размером и меньшей плотностью, а также ЛПВП3, богатые белком и имеющие меньший размер и большую плотность. В ЛПВП2 содержится больше сфингомиелина, чем в ЛПВП3, в результате чего изменяется структура частиц ЛПВП и способность осуществлять обратный транспорт ХС [100]. Было показано, что ЛПВП3 обладают большим антиатерогенным потенциалом (способностью к обратному транспорту ХС), большей антиоксидантной активностью в отношении окисления ЛПНП, а также

антитромботической, противовоспалительной и антиапоптотической активностью [167]. ЛПНП, присутствующие в атеросклеротических бляшках, характеризуются высоким содержанием сфингомиелина [100]. Таким образом, нарушение регуляции синтеза и транспорта сфингомиелинов является звеном патогенеза ССЗ [100].

Окисленные фосфолипиды, к которым относятся OxLPC(24:1(OOOO)), OxPC(18:0_18:4(Ke,OH)), OxPC(20:4_14:0(COON)), определялись в более высокой концентрации в позднюю фазу менопаузального перехода, а OxPC(16:0_20:5(OOO)), OxPE(22:6_16:1(COON)) определялись в более высокой концентрации в раннюю фазу. Окисление фосфолипидов происходит с участием активных форм кислорода и азота, которые могут быть эндогенного (митохондриальная дыхательная цепь, миелопероксидаза и др.) или экзогенного (загрязнение воздуха, курение и др.) происхождения. За последние годы окисленным фосфолипидам отводится все более важная роль как в нормальных, так и патологических процессах. Окисленные фосфолипиды участвуют в регуляции воспаления, тромбообразования, ангиогенеза, функции эндотелиального барьера, иммунной толерантности и других важных процессов. Множество исследований продемонстрировали, что окисленные фосфолипиды индуцируют провоспалительные и протромботические эффекты в эндотелиальных клетках, гладкомышечных клетках сосудов, лейкоцитах и тромбоцитах [134; 151; 178]. Кроме того, окисленные фосфолипиды индуцируют рост *vasa vasorum* и стимулируют фенотипическую модуляцию гладкомышечных клеток, являющихся важным этапом развития атеросклеротического поражения. Эти результаты свидетельствуют о важной роли окисленных фосфолипидов в патогенезе атеросклероза и его осложнений. Однако окисленные фосфолипиды способны индуцировать плеiotропные эффекты: параллельно с индукцией медиаторов воспаления и молекул клеточной адгезии, они активируют противовоспалительные пути и ингибируют острое воспаление в экспериментальных моделях у животных. На основании этих данных ученые полагают, что окисленные фосфолипиды играют роль в переходе от острого к хроническому воспалительному состоянию и

могут являться биомаркерами атеросклероза, СД, рака и нейродегенеративных заболеваний [134; 151; 178].

Фосфолипиды, к которым относятся PC(18:1_18:1), PC(18:0_20:2), PEtOH(18:0_24:0), PI(18:1_18:2), определялись в более высокой концентрации в позднюю фазу менопаузального перехода. PC(16:0_18:1), PE(18:0_20:4), Plasmalogen-PC(O-18:1/20:4) определялись в более высокой концентрации в раннюю фазу. Фосфатидилхолины (PC) являются самыми распространенными компонентами клеточных мембран. Помимо структурной функции, фосфатидилхолины осуществляют взаимодействие с рецепторами, активируемыми пероксисомными пролифераторами (PPARs). PPARs - группа рецепторов клеточного ядра, функционирующих в качестве фактора транскрипции и регулирующих экспрессию генов [79]. PC(16:0_18:1), уровень которого выше у женщин в ранней фазе менопаузального перехода, является эндогенным лигандом ядерного рецептора PPAR α в гепатоцитах – фактора транскрипции, регулирующего экспрессию многих генов, ответственных за метаболизм липидов. По данным исследования Chakravarthy M.V. введение PC(16:0_18:1) в воротную вену печени у мышей в течение нескольких дней способствовало снижению выраженности стеатоза печени [79]. На данный момент известно об еще одной важной функции фосфатидилхолинов, которые вместе с ApoB участвуют в секреции ЛПОНП. Дефицит фосфатидилхолинов, а также изменение их состава со снижением полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) приводит к нарушению секреции ЛПОНП, результатом чего является избыточное накопление триацилглицеролов в печени с развитием стеатоза [174]. Можно предположить, что более низкие концентрации PC(16:0_18:1) у женщин в поздней фазе менопаузального перехода могут способствовать развитию стеатоза печени.

Фосфатидилхолины и фосфатидилэтаноламины являются наиболее распространенными фосфолипидами мембран митохондрий и играют важнейшую роль в их функционировании. Нарушение синтеза данных фосфолипидов может привести к митохондриальной дисфункции, которая ассоциирована с ССЗ,

метаболическим синдромом, СД, нейродегенеративными заболеваниями и прогрессированием злокачественных новообразований [174]. В позднюю фазу менопаузального перехода определялись более низкие концентрации фосфатидилэтаноламина PE(18:0_20:4). В исследованиях последних лет сообщается о роли фосфатидилэтаноламинов в развитии болезней Альцгеймера и Паркинсона [43]. У пациентов с болезнью Альцгеймера в сыворотке крови определяются более низкие концентрации фосфатидилэтаноламинов в отличие от здоровых людей. Кроме того, у пациентов с легкими когнитивными нарушениями, более низкая концентрация фосфатидилэтаноламинов является маркером ускоренного прогрессирования в болезнь Альцгеймера [110]. Существуют данные о том, что при низких уровнях фосфатидилэтаноламинов происходит повышенное накопление альфа-синуклеина, играющего важнейшую роль в патогенезе болезни Паркинсона [43].

Таким образом, при отсутствии различий по композиционному составу тела, метаболическим параметрам, определяемым традиционными биохимическими методами, у женщин в поздней фазе менопаузального перехода по сравнению с ранней фазой было выявлено изменение содержания Cer(d18:1/22:0), являющегося биомаркером прогрессирования ССЗ и повышенного риска СД 2 типа. Кроме того, нами были обнаружены изменения обмена сфинголипидов и фосфолипидов, которые по данным литературы, играют роль в развитии хронического воспаления и атеросклероза, являющихся патогенетическими механизмами формирования кардиометаболических заболеваний.

У женщин без ожирения и со «скрытым» ожирением были обнаружены значимые различия в уровне 27 липидов, относящихся к классам сфинголипидов (SM), фосфолипидов (CL, OxCL, LPC, LPE, PC, OxPC, Plasmayl-PC, Plasmenyl-PC, PEtOH, OxPE, OxPG, PI) и гликолипидов (MGDG). По результатам корреляционного анализа данные липиды имели связь с массой висцеральной жировой ткани, содержанием общей жировой ткани, уровнем ХС-ЛПНП, ТГ, АпоВ, глюкозы, инсулина, индекса НОМА, лептина, адипонектина.

У женщин с наличием «скрытого» ожирения и без ожирения были обнаружены значимые различия в уровне кардиолипина (CL) и его окисленных форм (OxCL). Кардиолипин - фосфолипид, который представлен преимущественно во внутренней мембране митохондрий и играет ключевую роль в поддержании их структуры и регуляции функций, главной из которых является энергетическая (образование АТФ) [44]. Изменение содержания, состава жирных кислот, перекисное окисление кардиолипина связано с митохондриальной дисфункцией при СД, ССЗ, нейродегенеративных заболеваниях, саркопении и старении [1; 44; 163]. Структура кардиолипина, содержащего преимущественно ненасыщенные жирные кислоты, обуславливает его крайне высокую чувствительность к окислительному повреждению [44]. В настоящее время доказано, что жировая ткань, в особенности висцеральная, за счет продукции провоспалительных цитокинов способствует развитию окислительного стресса, что может способствовать окислению кардиолипинов и митохондриальной дисфункции [114]. В нашем исследовании окисленные кардиолипины имели связь с содержанием общей жировой ткани и массой висцерального жира. Таким образом, у женщин со «скрытым» ожирением было выявлено отличие в составе кардиолипинов по сравнению с женщинами без ожирения, что может являться лабораторным признаком митохондриальной дисфункции. Учитывая роль митохондриальной дисфункции в патогенезе одних из самых распространенных заболеваний, учеными проводятся исследования с целью создания препаратов, способных препятствовать негативным изменениям кардиолипинов. На сегодняшний день проводится изучение препаратов элампипретида, мелатонина и некоторых антиоксидантных соединений, у которых обнаружен защитный эффект в отношении окисления кардиолипинов и митохондриальной дисфункции [117; 171].

У женщин со «скрытым» ожирением был выявлен более низкий уровень лизофосфатидилхолинов LPC 18:2 и LPC 20:2, имеющих отрицательную связь с ХС-ЛПНП, а LPC 20:2 также и с содержанием общей жировой ткани. LPC является одним из наиболее распространенных липидов плазмы крови образуется из фосфатидилхолина под действием фермента фосфолипазы А₂, выполняет

функцию передачи клеточных сигналов. По данным исследований низкий уровень LPC 18:2 определяется у людей, страдающих ожирением, СД, болезнью Альцгеймера и когнитивными нарушениями [30; 108; 129; 148; 149]. По данным проспективных исследований LPC 18:2 является предиктором нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) и СД2 типа [88; 108; 129]. Среди пациентов, у которых возникли нарушения углеводного обмена, уровень LPC 18:2 был значительно ниже, чем у здоровых людей, еще за 7 лет до возникновения заболевания [129]. В проспективном исследовании с участием более 3600 человек и периодом наблюдения в течение 10 лет было обнаружено, что уровень LPC 18:2 является маркером ССЗ, более высокий уровень LPC 18:2 ассоциирован с меньшим риском ССЗ (относительный риск (ОР) = 0,81, $p=0,001$) независимо от наличия факторов риска ССЗ [104].

У женщин с наличием «скрытого» ожирения, также как и у женщин в позднюю фазу менопаузального перехода, определялись более высокие концентрации сфингомиелинов. По результатам корреляционного анализа сфингомиелины имели положительную связь с ХС-ЛПНП, массой висцеральной жировой ткани и содержанием общей жировой ткани. Как уже было описано ранее в обсуждении, сфингомиелины участвуют в развитии ИР и атеросклероза.

Таким образом, учитывая результаты корреляционного анализа липидов с метаболическими параметрами и сведения литературы об их роли в различных патофизиологических процессах, можно предположить, что изменение обмена фосфо- и сфинголипидов является патогенетическим аспектом развития кардиометаболических нарушений у женщин в период менопаузального перехода, выявляющимся на доклинической стадии заболеваний. Информация о сотнях видов липидов, получаемая с помощью масс-спектрометрии, расширяет возможности для детального изучения патогенеза различных заболеваний, ассоциированных с менопаузой и старением, и определения терапевтических мишеней.

Учитывая обменно-метаболические особенности у женщин в период менопаузального перехода, важно иметь представление о влиянии препаратов, используемых на данном этапе, на композиционный состав тела, липидный и углеводный обмен. В нашем исследовании была проведена оценка влияния терапии КОК, содержащих E2V/DNG и 17 β -эстрадиол/NOMAC, а также дидрогестерона на данные параметры, а также гормональный профиль и качество жизни женщин на данном этапе репродуктивного старения. КОК с E2V/DNG и 17 β -эстрадиол/NOMAC были сопоставимы по влиянию на гормональные параметры и антиандрогенной активности: выявлено значимое снижение уровня ФСГ (32% и 43%), общего тестостерона (20% и 26%), ИСТ (22% и 25%) и повышение уровня эстрадиола (28% и 19%) и ГСПГ (72% и 76%), соответственно. В группе пациенток, использующих дидрогестерон, значимых изменений гормонального профиля не обнаружено.

При использовании обоих КОК у женщин отмечено снижение тяжести климактерического синдрома со средней до легкой степени. КОК оказывали благоприятное влияние на качество жизни, снижая выраженность вазомоторных симптомов в 2,5-3,7 раза, психоэмоциональных и физических симптомов в 2 раза. В литературе имеются данные о снижении тяжести вазомоторных симптомов, депрессии и тревоги при использовании КОК, содержащего этинилэстрадиол 20 мкг/ дезогестрел 150 мкг, у женщин в перименопаузе [19]. Эстрогены в составе КОК, облегчают симптомы, связанные с дефицитом эстрогенов. Таким образом, КОК имеют неконтрацептивные положительные эффекты для женщин в период менопаузального перехода, снижая выраженность климактерических симптомов и улучшая качество жизни. Циклический прием дидрогестерона не оказывал значимого влияния на менопаузальные симптомы и качество жизни у женщин на данном этапе.

Согласно результатам нашего исследования терапия КОК с E2V/DNG и E2/NOMAC и дидрогестероном в циклическом режиме в течение 6 месяцев не оказывала значимого влияния на вес и композиционный состав тела у женщин в

период менопаузального перехода. Таким образом, КОК с E2V/DNG и E2/NOMAC, а также дидрогестерон имеют метаболически нейтральный эффект в отношении указанных показателей при применении у женщин на данном этапе репродуктивного старения.

По данным ранее проведенных исследований использование КОК с E2V/DNG у женщин в пременопаузе не влияло на параметры композиционного состава тела [124]. Однако у женщин в период менопаузального перехода на фоне терапии отмечались благоприятные изменения: снижение массы тела, ИМТ, массы жировой ткани и соотношения окружность талии/окружность бедер [63]. У женщин репродуктивного возраста использование КОК с E2/NOMAC не сопровождалось изменением веса и композиционного состава тела [39].

В период менопаузального перехода в условиях изменения функционирования гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, КОК с E2V/DNG и E2/NOMAC теоретически способны оказать благоприятное влияние на массу и состав тела. Изменение массы тела зависит от баланса между потреблением и расходом энергии. Суточный расход энергии на 75% обусловлен уровнем базального метаболизма. У женщин, имеющих овуляторный менструальный цикл, в лютеиновую фазу увеличение уровня прогестерона приводит к повышению температуры тела на 0,4 °C и увеличению уровня базального метаболизма на 50 ккал/сутки [40]. В период менопаузального перехода количество овуляторных циклов прогрессивно снижается, в результате чего уровень прогестерона падает. Использование прогестагенов может привести к увеличению температуры тела и уровня базального метаболизма, однако не все прогестагены обладают гипертермическим эффектом. В литературе имеются данные о повышении температуры тела при использовании номегэстрола ацетата, медроксипрогестерона ацетата, норэтистерона, и отсутствии подобных свойств у дидрогестерона, что и обуславливает отсутствие изменения массы тела у пациенток в нашем исследовании, использующих дидрогестерон [14]. У женщин в перименопаузе циклический прием 5 мг/сут номегэстрола ацетата в течение 12 месяцев

сопровождался увеличением уровня базального метаболизма и снижением массы жировой ткани [52]. Использование других прогестагенов (медроксипрогестерона ацетата, норэтистерона) в циклическом режиме в перименопаузе в течение 12 месяцев препятствовало увеличению веса, в то время как у женщин в группе без лечения по окончании периода наблюдения вес и ИМТ значительно увеличились [120]. Однако использование в постоянном режиме только прогестаген-содержащих контрацептивов – дезогестрела (в пероральной форме) и левоноргестрела (в составе внутриматочной системы) у женщин в перименопаузе в течение 12 месяцев привело к увеличению массы жировой ткани [40]. Противоречивые результаты данных исследований могут быть обусловлены различным эффектом прогестагенов на терморегуляцию. Кроме того, непрерывный режим применения прогестагенов в отличие от циклического использования может активировать контррегуляторные механизмы, снижающие их способность повышать температуру тела. В подтверждение этой точки зрения тот факт, что во время беременности на фоне постоянного влияния прогестерона повышение температуры тела проявляется в первые месяцы, а затем исчезает [40].

В период менопаузального перехода повышается уровень ФСГ, который согласно исследованию Peng Ji Liu и соавторов, оказывает стимулирующее влияние на биосинтез липидов в адипоцитах и их гипертрофию. Введение антител к бета-субъединице ФСГ грызунам после овариэктомии привело к значительному снижению массы жировой ткани [38]. КОК, оказывая антигонадотропный эффект, у женщин в период менопаузального перехода могут уменьшить влияние ФСГ на адипоциты и таким образом препятствовать увеличению количества жировой массы [7; 38].

В настоящем исследовании КОК, содержащие E2V/DNG и E2/NOMAC, не оказывали значимого эффекта на липидный обмен у женщин в период менопаузального перехода.

В работе Grandi G. и др. сравнивались эффекты четырехфазного КОК с динамическим режимом дозирования, содержащим E2V/DNG, и монофазного КОК с этинилэстрадиолом и хлормадинона ацетатом (EE/CMA). После 3 циклов использования E2V/DNG не оказывал влияния на показатели липидного обмена, на фоне приема EE/CMA значительно повысился уровень общего ХС, ТГ, ЛПВП, АпоА1 и АпоВ [124]. Об отсутствии влияния E2V/DNG на метаболизм липидов также свидетельствуют результаты рандомизированного сравнительного исследования, в котором женщины принимали КОК с динамическим режимом дозирования, содержащий E2V/DNG, или трехфазный КОК с EE/LNG) в течение 7 месяцев [122]. В то время как сочетание в составе КОК диеногеста с этинилэстрадиолом, обладающим высокой эстрогенной активностью (30 мкг EE/2 мг DNG), увеличивало уровень ТГ, АпоА1, ЛПВП, снижало уровень ЛПНП [81].

Нейтральный эффект КОК с E2/NOMAC на показатели липидного обмена был продемонстрирован в сравнительном исследовании влияния монофазных КОК, содержащих 1,5 мг E2/2,5 мг NOMAC и 30 мкг EE/150 мкг LNG. На фоне использования обоих препаратов в течение 6 месяцев отсутствовали значимые изменения показателей липидного спектра. Однако E2/NOMAC в меньшей степени оказывал влияние на липидный обмен по сравнению с EE/LNG: изменение уровня ЛПВП составило +1,6% и -13,1%, ЛПНП -0,5% и +6,8%, ТГ +7,5% и +17,0%, соответственно [64]. Монотерапия NOMAC 5 мг/сут в циклическом режиме не влияла на метаболизм липидов [66].

По результатам нашего исследования у женщин через 6 месяцев терапии дидрогестероном в циклическом режиме отмечалось значимое повышение уровня ХС-ЛПВП и снижение КА. В литературе не представлены данные о влиянии монотерапии дидрогестероном на липидный профиль. Результаты ранее проведенных исследований, свидетельствуют о том, что в сочетании с эстрадиолом в составе МГТ дидрогестерон не снижает положительные эффекты эстрогена на показатели липидного обмена у женщин [96]. Наблюдаемое в нашем исследовании увеличение уровня ХС-ЛПВП через 6 месяцев наблюдения может быть

обусловлено непосредственным влиянием менопаузального перехода. По данным SWAN у женщин в период менопаузального перехода уровень ХС-ЛПВП увеличивается до наступления менопаузы, после чего не меняется или снижается, при этом протективные антиатерогенные свойства ХС-ЛПВП ослабевают [90].

Таким образом, результаты настоящего исследования подтверждают вывод о нейтральном влиянии КОК с E2V/DNG и E2/NOMAC, а также дидрогестерона на липидный обмен у женщин в период менопаузального перехода. По данным нашего исследования частота дислипидемии у женщин в период менопаузального перехода составила 62,4%. В исследовании случай-контроль, женщины с гиперхолестеринемией, не принимающие КОК, имели повышенный риск ИМ (скорректированное ОШ=3,3, 95% ДИ 1,6-6,8), как и женщины, принимавшие КОК, но без гиперхолестеринемии (скорректированное ОШ=2,0, 95% ДИ 1,4–2,8). У женщин с гиперхолестеринемией и принимавших КОК риск ИМ был наиболее высоким (скорректированное ОШ составило 24,7 (95% ДИ 5,6–108,5) по сравнению с женщинами, не принимавшими КОК и без гиперхолестеринемии [59]. Учитывая высокую распространенность дислипидемии у женщин в период менопаузального перехода и повышение риска ССЗ при использовании КОК у женщин с дислипидемией, метаболическая нейтральность в отношении липидного обмена у КОК с эстрогенами, идентичными натуральным, является важным преимуществом.

В ходе данного исследования КОК, содержащий E2V/DNG, и дидрогестерон не оказывали влияния на углеводный обмен, в отличие от E2/NOMAC, на фоне которого значимо увеличился уровень глюкозы и инсулина натощак, индекс НОМА. Следует отметить, что все исследованные показатели оставались в пределах референсных значений.

В рандомизированном сравнительном исследовании при использовании в течение 7 месяцев E2V/DNG или EE/LNG у женщин, средний возраст которых составил 28,1 (6,1) лет, в обеих группах значимых изменений параметров углеводного обмена обнаружено не было. При этом E2V/DNG оказывал меньшее

влияние на секрецию инсулина, чем EE/LNG [122]. В небольшом сравнительном исследовании при использовании в течение 6 месяцев КОК с прогестагенами, обладающими антиандрогенным эффектом - E2V/DNG и EE/CMA, было продемонстрировано отсутствие влияния E2V/DNG на уровень глюкозы и инсулина, индекс НОМА. В группе EE/CMA значительно увеличился уровень инсулина и индекс НОМА [124]. В исследовании женщин с СПЯ через 3 месяца использования КОК с E2V/DNG получено значимое снижение уровня инсулина [62].

По данным сравнительного исследования использование женщинами (средний возраст 28,2 (8,2) лет) в течение 6 месяцев КОК, содержащих E2/NOMAC и EE/LNG, в обеих группах не оказывало значимого влияния на параметры углеводного обмена. При этом повышение уровня инсулина и глюкозы при проведении глюкозотолерантного теста было значительно более выражено в группе EE/LNG, что свидетельствует о меньшем влиянии E2/NOMAC на углеводный метаболизм [64]. Нейтральное влияние E2/NOMAC на уровень глюкозы также было продемонстрировано в небольшом исследовании с участием 15 человек, средний возраст 31,2 (6,9) года и периодом наблюдения 3 месяца [81]. По данным исследования Dorangeon и др. монотерапия NOMAC 5 мг/сут у женщин в пременопаузе в течение 6 месяцев не оказывало значительного влияния на уровень глюкозы и инсулина [66]. Однако в литературе имеются данные о снижении чувствительности к инсулину при использовании NOMAC. В исследовании у макак после овариэктомии сравнивалось влияние заместительной гормональной терапии с эстрадиолом 1,5 мг и эстрадиолом 1,5 мг в сочетании с NOMAC 3,75 мг на чувствительность к инсулину. Спустя 12 недель монотерапии эстрадиолом наблюдалось значительное повышение чувствительности к инсулину, в то время как в группе, получающей эстрадиол в сочетании с NOMAC, и в группе контроля без лечения показатели не отличались от исходных значений. NOMAC нивелировал положительное влияние эстрадиола на чувствительность к

инсулину, но данный показатель был сопоставим с контрольной группой без лечения [92].

В настоящем исследовании предположительной причиной повышения уровня глюкозы, инсулина и индекса НОМА при использовании КОК, содержащего 17 β -эстрадиол и номегэстрола ацетат, может являться высокая селективность номегэстрола ацетата в отношении рецепторов прогестерона [102]. Связывающая способность к рецепторам прогестерона составляет у номегэстрола ацетата - 125, дидрогестерона - 75, диеногеста - 5 [102]. Прогестерон, воздействуя на рецепторы прогестерона в клетках поджелудочной железы и печени, участвует в регуляции синтеза инсулина и глюконеогенеза [154]. Высокий уровень прогестерона во время беременности может способствовать развитию гестационного СД [11]. В период менопаузального перехода, вследствие снижения уровня прогестерона, возможно уменьшение количества и экспрессии его рецепторов. Использование экзогенного прогестагена NOMAC с высокой тропностью к рецепторам прогестерона могло привести к повышению экспрессии рецепторов и, как следствие, изменениям углеводного обмена.

Таким образом, КОК, содержащие эстрогены, идентичные натуральным - E2V, 17 β -эстрадиол, и прогестагены DNG и NOMAC, а также дидрогестерон не оказывают значительного неблагоприятного влияния на углеводный обмен.

В настоящем исследовании использование КОК, содержащих E2V/DNG и 17 β -эстрадиол/NOMAC, не сопровождалось значимым изменением концентрации высокочувствительного СРБ. СРБ является маркером воспаления и предиктором ССЗ (ИМ, инсульта), в патогенезе которых важную роль играет хроническое воспаление [161]. В рандомизированном сравнительном исследовании КОК, содержащий E2V/DNG, в отличие от EE/DNG не повышал уровень СРБ [71]. КОК, содержащий 17 β -эстрадиол/NOMAC, повышал уровень СРБ значительно меньше, чем EE/LNG [64]. Уровень СРБ увеличился с 0,40 до 0,70 мг/л через 6 месяцев использования 17 β -эстрадиол/NOMAC и до 1,70 мг/л при

использовании ЕЕ/LNG [64]. Таким образом, КОК, содержащие эстрогены, идентичные натуральным, за счет меньшего эффекта на функцию печени, чем у ЕЕ, имеет более благоприятное влияние на продукцию СРБ и, соответственно, риск ССЗ.

На результаты, полученные в ходе данного исследования, могла повлиять относительно небольшая численность пациентов в группах. В дальнейшем необходимо проведение более крупных исследований, оценивающих риск развития СД и ССЗ у женщин, принимающих КОК в период менопаузального перехода.

Таким образом, КОК, содержащие эстрогены, идентичные натуральным, а также дидрогестерон не влияют на композиционный состав тела и не оказывают существенного негативного эффекта на метаболические параметры у женщин в период менопаузального перехода, что свидетельствует о приемлемости использования этих препаратов с позиции их метаболических эффектов у данной группы пациентов.

ВЫВОДЫ

1. У женщин в раннюю фазу менопаузального перехода снижение качества жизни обусловлено преимущественно психоэмоциональными и физическими симптомами. В позднюю фазу менопаузального перехода все группы симптомов климактерического синдрома (вазомоторные, психоэмоциональные, физические, сексуальные) выражены у женщин в равной степени.
2. Жалобы на прибавку массы тела предъявляют 72% женщин в период менопаузального перехода. Прибавка массы тела характерна для пациенток с низким уровнем физической активности.
3. У 2/3 (72%) женщин в период менопаузального перехода с избыточной массой тела ($\text{ИМТ} \geq 25 \text{ кг/м}^2$) обнаружено висцеральное ожирение. У трети (35%) женщин, несмотря на нормальный ИМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$ и 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 дислипидемии и ИР в 2 раза в сравнении с женщинами без ожирения.

4. Критерий ИМТ ≥ 25 кг/м² имеет низкую диагностическую эффективность и не позволяет выявить избыток жировой ткани у более трети женщин (41%) в период менопаузального перехода.

5. У женщин в период менопаузального перехода 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.

6. У пациенток в ранней и поздней фазе менопаузального перехода с помощью ВЭЖХ-МС выявлены различия в уровне липидов, относящихся к классам сфинголипидов (Cer, SM) и фосфолипидов (OxLPC, OxPC, OxPE, PC, PEtOH, PI, PE, Plasmanyl-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, OxCL, LPC, LPE, PC, OxPC, Plasmanyl-PC, Plasmenyl-PC, PEtOH, OxPE, OxPG, PI) и гликолипидов (MGDG), среди которых CL и OxCL, 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 эстрадиола валерат/диеногест, 17 β -эстрадиол/номегэстрола ацетат оказывает положительное влияние на качество жизни женщин в период менопаузального перехода, снижая выраженность

вазомоторных симптомов в 2,5-3,7 раза, психоэмоциональных и физических симптомов в 2 раза.

9. КОК, содержащие эстрадиола валерат/диеногест, 17 β -эстрадиол/номегэстрола ацетат, а также дидрогестерон не оказывают значимого влияния на массу и композиционный состав тела у женщин в период менопаузального перехода.

10. КОК, содержащий эстрадиола валерат/диеногест, демонстрирует метаболическую нейтральность в отношении липидного и углеводного обмена, мочевой кислоты, СРБ и адипокинов (лептина, адипонектина) при использовании у женщин в период менопаузального перехода. КОК, содержащий 17 β -эстрадиол/номегэстрола ацетат, 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 РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Женщины в период менопаузального перехода 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 менопаузального перехода рекомендуется проводить оценку висцерального ожирения путем измерения ОТ.

3. Женщинам в период менопаузального перехода, 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 висцеральной жировой ткани

более 682 г у женщин 42-52 лет следует расценивать как наличие висцерального ожирения.

5. При выборе метода контрацепции у женщин в период менопаузального перехода следует учитывать преимущества КОК, содержащих эстрадиола валерат/диеногест, 17 β -эстрадиол/номегэстрола ацетат, которые снижают выраженность климактерических симптомов и оказывают положительное влияние на качество жизни.

6. При выборе КОК для использования у женщин в период менопаузального перехода следует отдавать предпочтение препаратам, содержащим эстрадиола валерат/диеногест, 17 β -эстрадиол/номегэстрола ацетат в связи с отсутствием у них существенных негативных метаболических эффектов.

7. При выборе КОК для использования у женщин в период менопаузального перехода с наличием факторов риска (ожирение, гестационный СД в анамнезе, отягощенная наследственность по СД) или уже имеющимися нарушениями углеводного обмена рекомендуется назначение препарата, содержащего эстрадиола валерат/диеногест. При использовании КОК, содержащего 17 β -эстрадиол/номегэстрола ацетат, 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 эстрадиола валерат/диеногест, 17 β -эстрадиол/номегэстрола ацетат, а также дидрогестерона на массу и композиционный состав тела в период менопаузального перехода.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АБГ - ассоциированный с беременностью α 2-гликопротеин

АГ - артериальная гипертензия

аГнРГ - агонист гонадотропин-рилизинг гормона

АД - артериальное давление

АМГ – антимюллеров гормон

ВМС - вазомоторные симптомы

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

ВТЭ - венозная тромбоземболия

ВЭЖХ-МС - высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-спектрометрическим детектированием

ГСПГ - глобулин, связывающий половые гормоны

ДИ - доверительный интервал

ДЭРА - двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия

ИМ - инфаркт миокарда

ИМТ - индекс массы тела

ИР - инсулинорезистентность

ИСТ - индекс свободного тестостерона

КА - коэффициент атерогенности

КОК - комбинированные оральные контрацептивы

КИМ - комплекс интима медиа

М-эхо - маточное эхо

МГТ - менопаузальная гормональная терапия

МЗ РФ - министерство здравоохранения Российской Федерации

МП - менопаузальный переход

МС – метаболический синдром

МЦ – менструальный цикл

НТГ - нарушение толерантности к глюкозе

ОБ - окружность бедер

ОТ - окружность талии

ОШ - окружность шеи

РААС - ренин-ангиотензин-альдостероновая система

СД 2 типа - сахарный диабет 2 типа

СНС - симпатическая нервная система

СПЯ - синдром поликистозных яичников

СРБ - С- реактивный белок

ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания

ТГ - триглицериды

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФСГ- фолликулостимулирующий гормон

ХС - холестерин

ХС - ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности

ХС - ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

ХС - ЛПОНП - холестерин липопротеинов очень низкой плотности

ЦНС – центральная нервная система

AUC - area under the (receive) curve – площадь под ROC (операционной)-кривой

Cer - ceramides, церамиды

CL - cardiolipines, кардиолипины

CMA - хлормадинона ацетат

EE - этинилэстрадиол

ER - эстрогеновый рецептор

E2 - эстрадиол

E2V - эстрадиола валерат

DG – diglycerides, диглицериды

DNG - диеногест

HbA1c – гликированный гемоглобин

IDF - International Diabetes Federation, Международная диабетическая федерация

IL - интерлейкин

LNG – левоноргестрел

LPC - lysophosphatidylcholines, лизофосфатидилхолины

LPE - lysophosphatidylethanolamines, лизофосфатидилэтаноламины

m/z - mass to charge ratio, отношение массы к заряду

M - среднее значение

Me - медиана

MEC - медицинские критерии приемлемости для использования методов контрацепции

MENQOL (The Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire) - опросник качества жизни женщин

MGDG – monogalactosyldiacylglycerols, моногалактозилдиацилглицеролы

MONW (metabolically obese normal weight) – метаболическое ожирение при нормальном весе

NOMAC – номегэстрола ацетат

OPLS-DA - the orthogonal partial least squares discriminant analysis, дискриминантный анализ ортогональных проекций на скрытые структуры

Ox - oxidized, окисленный

PAI-1 - ингибитор активатора плазминогена 1

PC - phosphatidylcholines, фосфатидилхолины

PE - phosphatidylethanolamines, фосфатидилэтаноламины

PEtOH – phosphatidylethanol, фосфатидилэтанол

PG - phosphatidylglycerols, фосфатидилглицеролы

PI - phosphatidylinositols, фосфатидилинозитолы

Plasmanyl-PC – plasmanylphosphatidylcholines, плазманилфосфатидилхолины

Plasmenyl-PE - plasmenylphosphatidylcholines, плазменилфосфатидилхолины

STRAW (Stages of Reproductive Ageing Workshop) – классификация стадий репродуктивного старения

SWAN (Study of Women's Health Across the Nation) - Национальное исследование состояния здоровья женщин

SD - стандартное отклонение

TNF- α - фактор некроза опухолей альфа

TG – triglycerides, триглицериды

VIP - variable influence on projection, анализ влияния переменной на проекцию

СПИСОК ТЕРМИНОВ

Прогностическая ценность положительного результата (PVP – the predictive value for a positive test) - вероятность наличия заболевания при положительном (патологическом) результате.

Прогностическая ценность отрицательного результата (PVN - the predictive value for a negative test) - вероятность наличия заболевания при отрицательном (нормальном) результате.

VIP (variable influence on projection) - анализ влияния переменной на проекцию, который позволяет интерпретировать важность вклада изучаемых переменных (например, липиды) для выявления компонентов (масс-спектрометрических пиков, m/z), которые оказались наиболее существенными для создания фенотипической классификации в исследовании.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Биологическое разнообразие кардиолипина и его ремоделирование при окислительном стрессе и возрастных патологиях / Шиловский Г. А., Путятин Т. С., Ашапкин В. В. [и др.] // Биохимия. – 2019. – Т. 84. – № 12. – С. 1815-1831.
2. Гормональная контрацепция у женщин, страдающих сахарным диабетом / Межевитинова Е.А. // Consilium Medicum. – 2004. – Т. 6. – № 9. – С. 689-698.
3. 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.
4. Масс-спектрометрический анализ липидома плазмы крови, как способ диагностики заболеваний, оценки эффективности и оптимизации лекарственной терапии / Лохов П. Г., Маслов Д. Л., Балашова Е. Е. [и др.] // Биомедицинская химия. – 2015. – Т. 61. – № 1. – С. 7-.

5. Менопауза и климактерическое состояние у женщины: клинические рекомендации. Российское общество акушеров-гинекологов. Москва - 2021. - С. - 33.
6. Половые особенности регуляции жировой ткани / Сулаева О. Н., Белемец Н. И. // Клиническая эндокринология и эндокринная хирургия. – 2017. – Т. 4. – № 60. – С. 11-20.
7. 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.
8. 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.
9. Руководство по контрацепции/ - под ред. проф. Прилепской В.Н. // -5-е изд., доп.- М.: МЕДпресс-информ – 2018. – С. 274-278.
10. Сравнительный анализ влияния комбинированных оральных контрацептивов на углеводный и липидный обмен у женщин с сахарным диабетом 1 типа в репродуктивном периоде / Григорян О. Р., Андреева Е. Н. // Проблемы репродукции. – 2014. – Т. 3. – С. 20-25.
11. Экзогенный прогестерон как фактор развития гестационного сахарного диабета. / Беспалова О. Н., Капустин Р.В., Аржанова О. Н. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2019. – Т. 19. – № 1. – С. 38-45.
12. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout / J. D. FitzGerald, N. Dalbeth, T. Mikuls [et al.] // Arthritis Care & Research. – 2020. – Vol. 72. – № 6. – P. 744-760.
13. A 5-year longitudinal study of changes in body composition in women in the perimenopause and beyond / J. C. H. Wong, S. O’Neill, B. R. Beck [et al.] // Maturitas. –

2020. – Vol. 132. – P. 49-56.

14. A comparison of the central effects of different progestins used in hormone replacement therapy / A. Cagnacci, S. Arangino, F. Baldassari [et al.] // *Maturitas*. – 2004. – Vol. 48. – № 4. – P. 456-462.

15. A cross-platform toolkit for mass spectrometry and proteomics / M. C. Chambers, B. Maclean, R. Burke [et al.] // *Nature Biotechnology*. – 2012. – Vol. 30. – № 10. – P. 918-920.

16. A menopause-specific quality of life questionnaire: development and psychometric properties / J. R. Hilditch, J. Lewis, A. Peter [et al.] // *Maturitas*. – 1996. – Vol. 24. – № 3. – P. 161-175.

17. A prospective longitudinal study of serum testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and sex hormone-binding globulin levels through the menopause transition / H. G. Burger, E. C. Dudley, J. Cui [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2000. – Vol. 85. – № 8. – P. 2832-2838.

18. A Prospective Study of Oral Contraceptives and NIDDM Among U.S. Women / L. Chasan-Taber, W. C. Willett, M. J. Stampfer [et al.] // *Diabetes Care*. – 1997. – Vol. 20. – № 3. – P. 330-335.

19. A scheme of combined oral contraceptives for women more than 40 years old / J. E. Blumel, C. Castelo-Branco, L. Binfa [et al.] // *Menopause*. – 2001. – Vol. 8. – № 4. – P. 286-289.

20. Akintomide H. Nomegestrol acetate/17-beta estradiol: a review of efficacy, safety, and patient acceptability / H. Akintomide, S. Panicker // *Open Access Journal of Contraception*. – 2015. – P. 77.

21. Alberti K. G. M. The metabolic syndrome—a new worldwide definition / K. G. M. Alberti, P. Zimmet, J. Shaw // *The Lancet*. – 2005. – Vol. 366. – № 9491. – P. 1059-1062.

22. Alteration in Metabolic Signature and Lipid Metabolism in Patients with Angina Pectoris and Myocardial Infarction / J. Y. Park, S.-H. Lee, M.-J. Shin, G.-S. Hwang //

PLOS ONE. – 2015. – Vol. 10. – № 8. – P. e0135228.

23. Alterations in postmenopausal plasmatic lipidome / I. A. L. Nogueira, É. J. S. N. da Cruz, A. M. M. Fontenele, J. A. de Figueiredo Neto // PLOS ONE. – 2018. – Vol. 13. – № 9. – P. e0203027.

24. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies // The Lancet. – 2004. – Vol. 363. – № 9403. – P. 157-163.

25. Are Changes in Cardiovascular Disease Risk Factors in Midlife Women Due to Chronological Aging or to the Menopausal Transition? / K. A. Matthews, S. L. Crawford, C. U. Chae [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2009. – Vol. 54. – № 25. – P. 2366-2373.

26. Arterial Stiffness Accelerates Within 1 Year of the Final Menstrual Period / S. Samargandy, K. A. Matthews, M. M. Brooks [et al.] // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2020. – Vol. 40. – № 4. – P. 1001-1008.

27. Ashwell M. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis / M. Ashwell, P. Gunn, S. Gibson // Obesity Reviews. – 2012. – Vol. 13. – № 3. – P. 275-286.

28. Assessment of the level of physical activity in patients with overweight and obesity in the Russian Federation (FACTOR-RF): argumentation and study design / O. M. Drapkina, R. N. Shepel, L. E. Vasilieva [et al.] // Profilakticheskaya meditsina. – 2020. – Vol. 23. – № 3. – P. 7.

29. Association of adiposity evaluated by anthropometric, BIA, and DXA measures with cardiometabolic risk factors in nonobese postmenopausal women: the CoLaus/OsteoLaus cohort / E. Stamm, P. Marques-Vidal, E. G. Rodriguez [et al.] // Menopause. – 2022. – Vol. 29. – № 4. – P. 450-459.

30. Association of blood lipids with Alzheimer's disease: A comprehensive lipidomics analysis / P. Proitsi, M. Kim, L. Whiley [et al.] // Alzheimer's & Dementia. – 2017. –

Vol. 13. – № 2. – P. 140-151.

31. Association of ceramides in human plasma with risk factors of atherosclerosis / I. Ichi, K. Nakahara, Y. Miyashita [et al.] // *Lipids*. – 2006. – Vol. 41. – № 9. – P. 859-863.
32. Association of menopausal symptoms with overweight and obesity among rural middle aged women in North India: A population based study / K. Singhanian, M. Kalhan, P. Choudhary, T. Kumar // *Journal of Mid-life Health*. – 2020. – Vol. 11. – № 3. – P. 137.
33. Association of Normal-Weight Central Obesity With All-Cause and Cause-Specific Mortality Among Postmenopausal Women / Y. Sun, B. Liu, L. G. Snetselaar [et al.] // *JAMA Network Open*. – 2019. – Vol. 2. – № 7. – P. e197337.
34. Association of Vasomotor and Other Menopausal Symptoms with Risk of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis / T. Muka, C. Oliver-Williams, V. Colpani [et al.] // *PLOS ONE*. – 2016. – Vol. 11. – P. e0157417.
35. Baker F. C. Temperature regulation in women: Effects of the menstrual cycle / F. C. Baker, F. Siboz, A. Fuller // *Temperature*. – 2020. – Vol. 7. – № 3. – P. 226-262.
36. Baldwin M. K. Contraception during the perimenopause / M. K. Baldwin, J. T. Jensen // *Maturitas*. – 2013. – Vol. 76. – № 3. – P. 235-242.
37. Bleeding pattern and cycle control with an estradiol-based oral contraceptive: a seven-cycle, randomized comparative trial of estradiol valerate/dienogest and ethinyl estradiol/levonorgestrel / H.-J. Ahrendt, D. Makalová, S. Parke [et al.] // *Contraception*. – 2009. – Vol. 80. – № 5. – P. 436-444.
38. Blocking FSH induces thermogenic adipose tissue and reduces body fat / P. Liu, Y. Ji, T. Yuen [et al.] // *Nature*. – 2017. – Vol. 546. – № 7656. – P. 107-112.
39. Body composition and psychological improvement in healthy premenopausal women assuming the oral contraceptive containing micronized estradiol (E2) and norgestrol acetate (NOMAC) / M. Neri, M. E. Malune, V. Corda [et al.] // *Gynecological Endocrinology*. – 2017. – Vol. 33. – № 12. – P. 958-962.

40. Body composition and resting metabolic rate of perimenopausal women using continuous progestogen contraception / A. Napolitano, R. Zanin, F. Palma [et al.] // *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*. – 2016. – Vol. 21. – № 2. – P. 168-175.
41. Body composition with dual energy X-ray absorptiometry: From basics to new tools. Vol. 10 / C. Messina, D. Albano, S. Gitto [et al.]. – AME Publishing Company, 2020.
42. Brown, H. L., Warner, J. J., Gianos, E., Gulati, M., Hill, A. J., Hollier, L. M., Rosen, S. E., Rosser, M. L., Wenger, N. K. & A. H. A. and the A. C. of O. and G. A Presidential Advisory From the American Heart Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. Promoting Risk Identification and Reduction of Cardiovascular Disease in Women Through Collaboration With Obstetricians and Gynecologi / & A. H. A. and the A. C. of O. and G. Brown, H. L., Warner, J. J., Gianos, E., Gulati, M., Hill, A. J., Hollier, L. M., Rosen, S. E., Rosser, M. L., Wenger, N. K. // *Circulation*. – 2018. – Vol. 137. – № 24. – P. e843-e852.
43. Calzada E. Phosphatidylethanolamine Metabolism in Health and Disease / E. Calzada, O. Onguka, S. M. Claypool // *International Review of Cell and Molecular Biology*. – 2016. – Vol. 321. – P. 29-88.
44. Cardiolipin and Mitochondrial Function in Health and Disease / G. Paradies, V. Paradies, F. M. Ruggiero, G. Petrosillo // *Antioxidants & Redox Signaling*. – 2014. – Vol. 20. – № 12. – P. 1925-1953.
45. Ceramide: A common pathway for atherosclerosis? / J. Bismuth, P. Lin, Q. Yao, C. Chen // *Atherosclerosis*. – 2008. – Vol. 196. – № 2. – P. 497-504.
46. Ceramides and other sphingolipids as drivers of cardiovascular disease / R. H. Choi, S. M. Tatum, J. D. Symons [et al.] // *Nature Reviews Cardiology*. – 2021. – Vol. 18. – № 10. – P. 701-711.
47. Changes in body composition and weight during the menopause transition / G. A.

- Greendale, B. Sternfeld, M. H. Huang [et al.] // JCI Insight. – 2019. – Vol. 4. – № 5.
48. Changes in Regional Fat Distribution and Anthropometric Measures Across the Menopause Transition / G. A. Greendale, W. Han, J. S. Finkelstein [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2021. – Vol. 106. – № 9. – P. 2520-2534.
49. Combination contraceptives: effects on weight / M. F. Gallo, L. M. Lopez, D. A. Grimes [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2014.
50. Combined oral contraceptives: venous thrombosis / M. de Bastos, B. H. Stegeman, F. R. Rosendaal [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2014.
51. Current use of oral contraceptives and the risk of first-ever ischemic stroke: A meta-analysis of observational studies / Z. Xu, Y. Li, S. Tang [et al.] // Thrombosis Research. – 2015. – Vol. 136. – № 1. – P. 52-60.
52. Cyclic progestin administration increases energy expenditure and decreases body fat mass in perimenopausal women / A. Cagnacci, A. De Toni, S. Caretto [et al.] // Menopause. – 2006. – Vol. 13. – № 2. – P. 197-201.
53. Depression and Cardiovascular Sequelae in Postmenopausal Women / S. Wassertheil-Smoller, S. Shumaker, J. Ockene [et al.] // Archives of Internal Medicine. – 2004. – Vol. 164. – № 3. – P. 289.
54. Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity: a systematic review and meta-analysis / D. O. Okorodudu, M. F. Jumean, V. M. Montori [et al.] // International Journal of Obesity. – 2010. – Vol. 34. – № 5. – P. 791-799.
55. Dickey RA, Doris Bartuska CG, George Bray FW, Wayne Callaway MC, Eugene Davidson FT S. F. M. AACE/ACE POSITION STATEMENT ON THE PREVENTION, DIAGNOSIS, AND TREATMENT OF OBESITY (1998 Revision) / S. F. M. Dickey RA, Doris Bartuska CG, George Bray FW, Wayne Callaway MC, Eugene Davidson FT // AACE/ACE Obesity Task Force. – 1998. – Vol. 4. – № 5. – P. 297-350.
56. Difference in blood pressure between early and late menopausal transition was

- significant in healthy Korean women / M. K. Son, N.-K. Lim, J.-Y. Lim [et al.] // *BMC Women's Health*. – 2015. – Vol. 15. – № 1. – P. 64.
57. Ding C. Lean, but not healthy / C. Ding, Z. Chan, F. Magkos // *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. – 2016. – Vol. 19. – № 6. – P. 408-417.
58. Dinger J. Impact of estrogen type on cardiovascular safety of combined oral contraceptives / J. Dinger, T. Do Minh, K. Heinemann // *Contraception*. – 2016. – Vol. 94. – № 4. – P. 328-339.
59. Dragoman M. Combined hormonal contraceptive use among women with known dyslipidemias: a systematic review of critical safety outcomes / M. Dragoman, K. M. Curtis, M. E. Gaffield // *Contraception*. – 2016. – Vol. 94. – № 3. – P. 280-287.
60. DXA Versus Clinical Measures of Adiposity as Predictors of Cardiometabolic Diseases and All-Cause Mortality in Postmenopausal Women / D. R. Laddu, F. Qin, H. Hedlin [et al.] // *Mayo Clinic Proceedings*. – 2021. – Vol. 96. – № 11. – P. 2831-2842.
61. Effect and safety of high-dose dienogest (20 mg/day) in the treatment of women with endometriosis / A. E. Schindler, A. Henkel, C. Moore, M. Oettel // *Archives of Gynecology and Obstetrics*. – 2010. – Vol. 282. – № 5. – P. 507-514.
62. Effect of a new oral contraceptive with estradiol valerate/dienogest on carbohydrate metabolism / V. De Leo, F. Fruzzetti, M. C. Musacchio [et al.] // *Contraception*. – 2013. – Vol. 88. – № 3. – P. 364-368.
63. Effect of Estradiol valerate plus dienogest on body composition of healthy women in the menopausal transition: a prospective one-year evaluation / A. M. Paoletti, S. Lello, C. Di Carlo [et al.] // *Gynecological Endocrinology*. – 2016. – Vol. 32. – № 1. – P. 61-64.
64. Effects of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17 β -oestradiol compared with one containing levonorgestrel and ethinylestradiol on haemostasis, lipids and carbohydrate metabolism / U. M. Ågren, M. Anttila, K. Mäenpää-Liukko [et al.] // *The European Journal of Contraception &*

Reproductive Health Care. – 2011. – Vol. 16. – № 6. – P. 444-457.

65. Effects of estrogens and progestogens on lipid metabolism / P. Oster, L. Arab, M. Kohlmeier [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 1982. – Vol. 142. – № 6. – P. 773-775.

66. Effects of noregestrol acetate (5 mg/d) on hormonal, metabolic and hemostatic parameters in premenopausal women / A. Basdevant, C. Pelissier, J. Conard [et al.] // Contraception. – 1991. – Vol. 44. – № 6. – P. 599-605.

67. Elevated plasma ceramide levels in post-menopausal women: a cross-sectional study / V. Vozella, A. Basit, F. Piras [et al.] // Aging. – 2019. – Vol. 11. – № 1.

68. Endogenous sex hormones impact the progression of subclinical atherosclerosis in women during the menopausal transition / S. R. El Khoudary, R. P. Wildman, K. Matthews [et al.] // Atherosclerosis. – 2012. – Vol. 225. – № 1. – P. 180-186.

69. Epitope-specific monoclonal antibodies to FSH β increase bone mass / Y. Ji, P. Liu, T. Yuen [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2018. – Vol. 115. – № 9. – P. 2192-2197.

70. Estradiol-17 β reduces blood pressure and restores the normal amplitude of the circadian blood pressure rhythm in postmenopausal hypertension / G. MERCURO, S. ZONCU, D. PIANO [et al.] // American Journal of Hypertension. – 1998. – Vol. 11. – № 8. – P. 909-913.

71. Estradiol Valerate in COC Has More Favorable Inflammatory Profile Than Synthetic Ethinyl Estradiol: A Randomized Trial / M. H. Kangasniemi, A. Haverinen, K. Lairo [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2020. – Vol. 105. – № 7. – P. e2483-e2490.

72. Estrogen Induction of Liver Proteins and High-Density Lipoprotein Cholesterol: Comparison between Estradiol Valerate and Ethinyl Estradiol / U. B. Ottosson, K. Carlström, B. G. Johansson, B. von Schoultz // Gynecologic and Obstetric Investigation. – 1986. – Vol. 22. – № 4. – P. 198-205.

73. European Guidelines for Obesity Management in Adults / V. Yumuk, C. Tsigos, M. Fried [et al.] // *Obesity Facts*. – 2015. – Vol. 8. – № 6. – P. 402-424.
74. Fazio S. HDL Particle Size and Functional Heterogeneity / S. Fazio, N. Pamir // *Circulation Research*. – 2016. – Vol. 119. – № 6. – P. 704-707.
75. Female contraception over 40 // *Human Reproduction Update*. – 2009. – Vol. 15. – № 6. – P. 599-612.
76. Finer L. B. Trends in Ages at Key Reproductive Transitions in the United States, 1951–2010 / L. B. Finer, J. M. Philbin // *Women's Health Issues*. – 2014. – Vol. 24. – № 3. – P. e271-e279.
77. Folch J, Lees M S. S. G. A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues. / S. S. G. Folch J, Lees M // *J Biol Chem*. – 1957. – Vol. 226. – № 1. – P. 497-509.
78. FSH regulates fat accumulation and redistribution in aging through the G α i/Ca²⁺/CREB pathway / X. Liu, H. C. Chan, G. Ding [et al.] // *Aging Cell*. – 2015. – Vol. 14. – № 3. – P. 409-420.
79. Furse S. Phosphatidylcholine's functions beyond that of a membrane brick / S. Furse, A. I. P. M. de Kroon // *Molecular Membrane Biology*. – 2015. – Vol. 32. – № 4. – P. 117-119.
80. Genazzani A. Effect of climacteric transition and hormone replacement therapy on body weight and body fat distribution / A. Genazzani, M. Gambacciani // *Gynecological Endocrinology*. – 2006. – Vol. 22. – № 3. – P. 145-150.
81. Grandi G. Metabolic impact of combined hormonal contraceptives containing estradiol / G. Grandi, A. Napolitano, A. Cagnacci // *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. – 2016. – Vol. 12. – № 7. – P. 779-787.
82. Haemostatic effects of a new combined oral contraceptive, nomegestrol acetate/17 β -estradiol, compared with those of levonorgestrel/ethinyl estradiol / P. Gaussem, M. Alhenc-Gelas, J.-L. Thomas [et al.] // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2011.

– Vol. 105. – № 03. – P. 560-567.

83. Hansen M. Female hormones: do they influence muscle and tendon protein metabolism? / M. Hansen // *Proceedings of the Nutrition Society*. – 2018. – Vol. 77. – № 1. – P. 32-41.

84. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index / D. Gallagher, S. B. Heymsfield, M. Heo [et al.] // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 2000. – Vol. 72. – № 3. – P. 694-701.

85. Hemostatic Effects of a Novel Estradiol-Based Oral Contraceptive / C. Klipping, I. Duijkers, S. Parke [et al.] // *Drugs in R&D*. – 2011. – Vol. 11. – № 2. – P. 159-170.

86. Henderson V. W. Action of estrogens in the aging brain: Dementia and cognitive aging / V. W. Henderson // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*. – 2010. – Vol. 1800. – № 10. – P. 1077-1083.

87. Hypertension Is Associated with Marked Alterations in Sphingolipid Biology : A Potential Role for Ceramide / J. A. Spijkers, R. F. P. Van Den Akker, B. J. A. Janssen [et al.]. – 2011. – Vol. 6. – № 7. – P. 1-9.

88. Identification of Serum Metabolites Associated With Risk of Type 2 Diabetes Using a Targeted Metabolomic Approach / A. Floegel, N. Stefan, Z. Yu [et al.] // *Diabetes*. – 2013. – Vol. 62. – № 2. – P. 639-648.

89. Impaired fasting glycaemia in middle-aged women: a prospective study / J. Guthrie, M. Ball, E. Dudley [et al.] // *International Journal of Obesity*. – 2001. – Vol. 25. – № 5. – P. 646-651.

90. Increase HDL-C level over the menopausal transition is associated with greater atherosclerotic progression / S. R. El Khoudary, L. Wang, M. M. Brooks [et al.] // *Journal of Clinical Lipidology*. – 2016. – Vol. 10. – № 4. – P. 962-969.

91. Increased visceral fat and decreased energy expenditure during the menopausal transition / J. C. Lovejoy, C. M. Champagne, L. de Jonge [et al.] // *International Journal of Obesity*. – 2008. – Vol. 32. – № 6. – P. 949-958.

92. Insulin Sensitivity and Cardiovascular Risk Factors in Ovariectomized Monkeys with Estradiol Alone or Combined with Noregestrol Acetate 1 / J. D. Wagner, M. J. Thomas, J. K. Williams [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 1998. – Vol. 83. – № 3. – P. 896-901.
93. Is BMI a valid measure of obesity in postmenopausal women? / H. R. Banack, J. Wactawski-Wende, K. M. Hovey, A. Stokes // *Menopause*. – 2018. – Vol. 25. – № 3. – P. 307-313.
94. Is the current BMI obesity classification appropriate for black and white postmenopausal women? / E. M. Evans, D. A. Rowe, S. B. Racette [et al.] // *International Journal of Obesity*. – 2006. – Vol. 30. – № 5. – P. 837-843.
95. Janssen I. Menopause and the Metabolic Syndrome<subtitle>The Study of Women's Health Across the Nation</subtitle> / I. Janssen // *Archives of Internal Medicine*. – 2008. – Vol. 168. – № 14. – P. 1568.
96. Jiang Y. The effects of progesterones on blood lipids in hormone replacement therapy / Y. Jiang, W. Tian // *Lipids in Health and Disease*. – 2017. – Vol. 16. – № 1. – P. 219.
97. Jonnalagadda S. S. Overweight Athlete / S. S. Jonnalagadda, R. Skinner, L. Moore // *Current Sports Medicine Reports*. – 2004. – Vol. 3. – № 4. – P. 198-205.
98. Karvonen-Gutierrez C. Association of Mid-Life Changes in Body Size, Body Composition and Obesity Status with the Menopausal Transition / C. Karvonen-Gutierrez, C. Kim // *Healthcare*. – 2016. – Vol. 4. – № 3. – P. 42.
99. Khoudary S. R. El. HDL and the menopause / S. R. El Khoudary // *Current Opinion in Lipidology*. – 2017. – Vol. 28. – № 4. – P. 328-336.
100. Kikas P. Cardiovascular Implications of Sphingomyelin Presence in Biological Membranes / P. Kikas, G. Chalikias // *European Cardiology Review*. – 2018. – Vol. 13. – № 1. – P. 42.
101. Krintus M. Effect of second and third generation oral contraceptives on C-reactive

- protein, lipids and apolipoproteins in young, non-obese, non-smoking apparently healthy women / M. Krintus, G. Sypniewska, M. Kuligowska-Prusinska // *Clinical Biochemistry*. – 2010. – Vol. 43. – № 6. – P. 626-628.
102. Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration / H. Kuhl // *Climacteric*. – 2005. – Vol. 8. – № sup1. – P. 3-63.
103. Lakoski S. G. Effects of hormone therapy on C-reactive protein and IL-6 in postmenopausal women: a review article / S. G. Lakoski, D. M. Herrington // *Climacteric*. – 2005. – Vol. 8. – № 4. – P. 317-326.
104. Large-scale Metabolomic Profiling Identifies Novel Biomarkers for Incident Coronary Heart Disease / A. Ganna, S. Salihovic, J. Sundström [et al.] // *PLoS Genetics*. – 2014. – Vol. 10. – № 12. – P. e1004801.
105. Linton A. Contraception for the perimenopausal woman / A. Linton, A. Golobof, L. P. Shulman // *Climacteric*. – 2016. – Vol. 19. – № 6. – P. 526-534.
106. Lipid Changes Around the Final Menstrual Period Predict Carotid Subclinical Disease in Postmenopausal Women / K. A. Matthews, S. R. El Khoudary, M. M. Brooks [et al.] // *Stroke*. – 2017. – Vol. 48. – № 1. – P. 70-76.
107. LipidMatch: an automated workflow for rule-based lipid identification using untargeted high-resolution tandem mass spectrometry data / J. P. Koelmel, N. M. Kroeger, C. Z. Ulmer [et al.] // *BMC Bioinformatics*. – 2017. – Vol. 18. – № 1. – P. 331.
108. Lipidome as a predictive tool in progression to type 2 diabetes in Finnish men / T. Suviola, I. Bondia-Pons, L. Yetukuri [et al.] // *Metabolism*. – 2018. – Vol. 78. – P. 1-12.
109. Lipids and Alzheimer's Disease / Y.-C. Kao, P.-C. Ho, Y.-K. Tu [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – Vol. 21. – № 4. – P. 1505.
110. Llano D. A. Serum Phosphatidylethanolamine and Lysophosphatidylethanolamine Levels Differentiate Alzheimer's Disease from Controls and Predict Progression from Mild Cognitive Impairment / D. A. Llano, V. Devanarayan // *Journal of Alzheimer's*

Disease. – 2021. – Vol. 80. – № 1. – P. 311-319.

111. LMSD: LIPID MAPS structure database / M. Sud, E. Fahy, D. Cotter [et al.] // *Nucleic Acids Research*. – 2007. – Vol. 35. – № Database. – P. D527-D532.

112. Longitudinal Analysis of the Association Between Vasomotor Symptoms and Race/Ethnicity Across the Menopausal Transition: Study of Women's Health Across the Nation / E. B. Gold, A. Colvin, N. Avis [et al.] // *American Journal of Public Health*. – 2006. – Vol. 96. – № 7. – P. 1226-1235.

113. Lopez L. M. Steroidal contraceptives: effect on carbohydrate metabolism in women without diabetes mellitus / L. M. Lopez, D. A. Grimes, K. F. Schulz // *Cochrane Database of Systematic Reviews* / L. M. Lopez ed. . – Chichester, UK : John Wiley & Sons, Ltd, 2012.

114. Manna P. Obesity, Oxidative Stress, Adipose Tissue Dysfunction, and the Associated Health Risks: Causes and Therapeutic Strategies / P. Manna, S. K. Jain // *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. – 2015. – Vol. 13. – № 10. – P. 423-444.

115. Maternal age and adverse pregnancy outcome: a cohort study / A. Khalil, A. Syngelaki, N. Maiz [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – 2013. – Vol. 42. – № 6. – P. 634-643.

116. Meikle P. J. Sphingolipids and phospholipids in insulin resistance and related metabolic disorders / P. J. Meikle, S. A. Summers // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2017. – Vol. 13. – № 2. – P. 79-91.

117. Melatonin inhibits cardiolipin peroxidation in mitochondria and prevents the mitochondrial permeability transition and cytochrome c release / G. Petrosillo, N. Moro, F. M. Ruggiero, G. Paradies // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2009. – Vol. 47. – № 7. – P. 969-974.

118. Menopausal Hormone Therapy Is Associated With Reduced Total and Visceral Adiposity: The OsteoLaus Cohort / G. E. Papadakis, D. Hans, E. G. Rodriguez [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2018. – Vol. 103. – № 5. –

P. 1948-1957.

119. Menopause-associated risk of cardiovascular disease / P. Anagnostis, I. Lambrinoudaki, J. C. Stevenson, D. G. Goulis // *Endocrine Connections*. – 2022. – Vol. 11. – № 4.

120. Menopause, estrogens, progestins, or their combination on body weight and anthropometric measures / A. Cagnacci, R. Zanin, M. Cannoletta [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2007. – Vol. 88. – № 6. – P. 1603-1608.

121. Menopause Transition and Cardiovascular Disease Risk: Implications for Timing of Early Prevention: A Scientific Statement from the American Heart Association / S. R. El Khoudary, B. Aggarwal, T. M. Beckie [et al.]. – Lippincott Williams and Wilkins, 2020.

122. Metabolic and Haemostatic Effects of Estradiol Valerate/Dienogest, a Novel Oral Contraceptive / W. Junge, U. Mellinger, S. Parke, M. Serrani // *Clinical Drug Investigation*. – 2011. – Vol. 31. – № 8. – P. 573-584.

123. Metabolic Syndrome Pathophysiology and Predisposing Factors / A. Bovolini, J. Garcia, M. A. Andrade, J. A. Duarte // *International Journal of Sports Medicine*. – 2021. – Vol. 42. – № 03. – P. 199-214.

124. Modification of body composition and metabolism during oral contraceptives containing non-androgenic progestins in association with estradiol or ethinyl estradiol / G. Grandi, I. Piacenti, A. Volpe, A. Cagnacci // *Gynecological Endocrinology*. – 2014. – Vol. 30. – № 9. – P. 676-680.

125. Mueck A. O. Nomegestrol acetate, a novel progestogen for oral contraception / A. O. Mueck, R. Sitruk-Ware // *Steroids*. – 2011. – Vol. 76. – № 6. – P. 531-539.

126. MZmine 2: Modular framework for processing, visualizing, and analyzing mass spectrometry-based molecular profile data / T. Pluskal, S. Castillo, A. Villar-Briones, M. Orešič // *BMC Bioinformatics*. – 2010. – Vol. 11. – № 1. – P. 395.

127. Neck circumference as an independent indicator of visceral obesity in a Chinese

population / L. Zhao, G. Huang, F. Xia [et al.] // *Lipids in Health and Disease*. – 2018. – Vol. 17. – № 1. – P. 85.

128. Neuroprotective Role of Estradiol against Neuronal Death Induced by Glucose Deprivation in Cultured Rat Hippocampal Neurons / K. Hernández-Fonseca, L. Massieu, S. García de la Cadena [et al.] // *Neuroendocrinology*. – 2012. – Vol. 96. – № 1. – P. 41-50.

129. Novel biomarkers for pre-diabetes identified by metabolomics / R. Wang-Sattler, Z. Yu, C. Herder [et al.] // *Molecular Systems Biology*. – 2012. – Vol. 8. – № 1. – P. 615.

130. Optimal cut-off values for the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and pre-diabetes screening: Developments in research and prospects for the future. Vol. 9 / Q. Tang, X. Li, P. Song, L. Xu. – 2015.

131. Oral, transdermal and vaginal combined contraceptives induce an increase in markers of chronic inflammation and impair insulin sensitivity in young healthy normal-weight women: a randomized study / T. Piltonen, J. Puurunen, P. Hedberg [et al.] // *Human Reproduction*. – 2012. – Vol. 27. – № 10. – P. 3046-3056.

132. Oral contraceptive use and the risk of Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in a large prospective study of women / E. B. Rimm, J. E. Manson, M. J. Stampfer [et al.] // *Diabetologia*. – 1992. – Vol. 35. – № 10. – P. 967-972.

133. Ovarian hormones and obesity / B. Leeners, N. Geary, P. N. Tobler, L. Asarian // *Human Reproduction Update*. – 2017. – Vol. 23. – № 3. – P. 300-321.

134. Oxidized lipids in the metabolic profiling of neuroendocrine tumors – Analytical challenges and biological implications / Á. López-López, J. Godzien, B. Soldevilla [et al.] // *Journal of Chromatography A*. – 2020. – Vol. 1625. – P. 461233.

135. Palmer B. F. The sexual dimorphism of obesity / B. F. Palmer, D. J. Clegg // *Molecular and Cellular Endocrinology*. – 2015. – Vol. 402. – P. 113-119.

136. Pelt R. E. Van. Regulation of Body Composition and Bioenergetics by Estrogens / R. E. Van Pelt, K. M. Gavin, W. M. Kohrt // *Endocrinology and Metabolism Clinics of*

North America. – 2015. – Vol. 44. – № 3. – P. 663-676.

137. Pharmacodynamics of combined estrogen-progestin oral contraceptives: 2. effects on hemostasis / M. Farris, C. Bastianelli, E. Rosato [et al.] // *Expert Review of Clinical Pharmacology*. – 2017. – Vol. 10. – № 10. – P. 1129-1144.

138. Pharmacodynamics of combined estrogen-progestin oral contraceptives: Effects on metabolism / C. Bastianelli, M. Farris, E. Rosato [et al.] // *Expert Review of Clinical Pharmacology*. – 2016. – P. 17512433.2017.1271708.

139. Plasma Ceramide Species Are Associated with Diabetes Risk in Participants of the Strong Heart Study / A. M. Fretts, P. N. Jensen, A. Hoofnagle [et al.] // *The Journal of Nutrition*. – 2020. – Vol. 150. – № 5. – P. 1214-1222.

140. Plasma ceramides are altered in mild cognitive impairment and predict cognitive decline and hippocampal volume loss / M. M. Mielke, N. J. Haughey, V. V. R. Bandaru [et al.] // *Alzheimer's & Dementia*. – 2010. – Vol. 6. – № 5. – P. 378-385.

141. Plasma Ceramides Are Elevated in Obese Subjects With Type 2 Diabetes and Correlate With the Severity of Insulin Resistance / J. M. Haus, S. R. Kashyap, T. Kasumov [et al.]. – 2009. – Vol. 58. – № February. – P. 337-343.

142. Plasma ceramides predict cardiovascular death in patients with stable coronary artery disease and acute coronary syndromes beyond LDL-cholesterol / R. Laaksonen, K. Ekroos, M. Sysi-Aho [et al.] // *European Heart Journal*. – 2016. – Vol. 37. – № 25. – P. 1967-1976.

143. Plasma Dihydroceramides Are Diabetes Susceptibility Biomarker Candidates in Mice and Humans / L. Wigger, C. Cruciani-Guglielmacci, A. Nicolas [et al.] // *Cell Reports*. – 2017. – Vol. 18. – № 9. – P. 2269-2279.

144. Plasma levels of ceramides relate to ischemic stroke risk and clinical severity / Y. kun Gui, Q. Li, L. Liu [et al.] // *Brain Research Bulletin*. – 2020. – Vol. 158. – P. 122-127.

145. Plasma lipid profiling in a large population-based cohort / J. M. Weir, G. Wong, C.

K. Barlow [et al.] // *Journal of Lipid Research*. – 2013. – Vol. 54. – № 10. – P. 2898-2908.

146. Plasma Lipid Profiling Shows Similar Associations with Prediabetes and Type 2 Diabetes / P. J. Meikle, G. Wong, C. K. Barlow [et al.] // *PLoS ONE*. – 2013. – Vol. 8. – № 9. – P. e74341.

147. Plasma Lipidome and Prediction of Type 2 Diabetes in the Population-Based Malmö Diet and Cancer Cohort / C. Fernandez, M. A. Surma, C. Klose [et al.] // *Diabetes Care*. – 2020. – Vol. 43. – № 2. – P. 366-373.

148. Plasma Lysophosphatidylcholine Levels Are Reduced in Obesity and Type 2 Diabetes / M. N. Barber, S. Risis, C. Yang [et al.] // *PLoS ONE*. – 2012. – Vol. 7. – № 7. – P. e41456.

149. Plasma phospholipids identify antecedent memory impairment in older adults / M. Mapstone, A. K. Cheema, M. S. Fiandaca [et al.] // *Nature Medicine*. – 2014. – Vol. 20. – № 4. – P. 415-418.

150. Plasma sphingomyelins increase in pre-diabetic Korean men with abdominal obesity / S.-S. Im, H. Y. Park, J. C. Shon [et al.] // *PLOS ONE*. – 2019. – Vol. 14. – № 3. – P. e0213285.

151. Pleiotropic effects of oxidized phospholipids / V. Bochkov, B. Gesslbauer, C. Mauerhofer [et al.] // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2017. – Vol. 111. – P. 6-24.

152. Practice Bulletin No. 110: Noncontraceptive Uses of Hormonal Contraceptives // *Obstetrics & Gynecology*. – 2010. – Vol. 115. – № 1. – P. 206-218.

153. Prediction of whole-body fat percentage and visceral adipose tissue mass from five anthropometric variables / M. G. Swainson, A. M. Batterham, C. Tsakirides [et al.] // *PLoS ONE*. – 2017. – Vol. 12. – № 5.

154. Progesterone increases blood glucose via hepatic progesterone receptor membrane component 1 under limited or impaired action of insulin / S. R. Lee, W.-Y. Choi, J. H. Heo [et al.] // *Scientific Reports*. – 2020. – Vol. 10. – № 1. – P. 16316.

155. Progression of Metabolic Syndrome Severity During the Menopausal Transition / M. J. Gurka, A. Vishnu, R. J. Santen, M. D. DeBoer // *Journal of the American Heart Association*. – 2016. – Vol. 5. – № 8.
156. Progression rates of carotid intima-media thickness and adventitial diameter during the menopausal transition / S. R. El Khoudary, R. P. Wildman, K. Matthews [et al.] // *Menopause*. – 2013. – Vol. 20. – № 1. – P. 8-14.
157. Reducing Plasma Membrane Sphingomyelin Increases Insulin Sensitivity / Z. Li, H. Zhang, J. Liu [et al.] // *Molecular and Cellular Biology*. – 2011. – Vol. 31. – № 20. – P. 4205-4218.
158. Reference values of body composition parameters and visceral adipose tissue (VAT) by DXA in adults aged 18–81 years—results from the LEAD cohort / A. Ofenheimer, R. Breyer-Kohansal, S. Hartl [et al.] // *European Journal of Clinical Nutrition*. – 2020. – Vol. 74. – № 8. – P. 1181-1191.
159. Regulation of energy expenditure by estradiol in premenopausal women / E. L. Melanson, K. M. Gavin, K. L. Shea [et al.] // *Journal of Applied Physiology*. – 2015. – Vol. 119. – № 9. – P. 975-981.
160. Relation of plasma ceramides to visceral adiposity, insulin resistance and the development of type 2 diabetes mellitus: the Dallas Heart Study / I. J. Neeland, S. Singh, D. K. McGuire [et al.] // *Diabetologia*. – 2018. – Vol. 61. – № 12. – P. 2570-2579.
161. Ridker P. M. Clinical Application of C-Reactive Protein for Cardiovascular Disease Detection and Prevention / P. M. Ridker // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – № 3. – P. 363-369.
162. Ruan X. The pharmacology of dienogest / X. Ruan, H. Seeger, A. O. Mueck // *Maturitas*. – 2012. – Vol. 71. – № 4. – P. 337-344.
163. Shi Y. Emerging roles of cardiolipin remodeling in mitochondrial dysfunction associated with diabetes, obesity, and cardiovascular diseases / Y. Shi // *Journal of Biomedical Research*. – 2010. – Vol. 24. – № 1. – P. 6-15.

164. Short Article C 16 : 0 Ceramide Production Promotes Weight Gain and Glucose Intolerance / S. M. Turpin, H. T. Nicholls, D. M. Willmes [et al.]. – 2014. – P. 678-686.
165. Sipilä S. Estrogen Influences on Neuromuscular Function in Postmenopausal Women / S. Sipilä, T. Finni, V. Kovanen // *Calcified Tissue International*. – 2015. – Vol. 96. – № 3. – P. 222-233.
166. Sleep Characteristics and Carotid Atherosclerosis Among Midlife Women / R. C. Thurston, Y. Chang, R. von Känel [et al.] // *Sleep*. – 2017. – Vol. 40. – № 2.
167. Small, Dense High-Density Lipoprotein-3 Particles Are Enriched in Negatively Charged Phospholipids / L. Camont, M. Lhomme, F. Rached [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2013. – Vol. 33. – № 12. – P. 2715-2723.
168. Sphingolipids and Lipoproteins in Health and Metabolic Disorders / J. Iqbal, M. T. Walsh, S. M. Hammad, M. M. Hussain // *Trends in Endocrinology & Metabolism*. – 2017. – Vol. 28. – № 7. – P. 506-518.
169. Stephenson D. J. Lipidomics in translational research and the clinical significance of lipid-based biomarkers / D. J. Stephenson, L. A. Hoeflerlin, C. E. Chalfant // *Translational Research*. – 2017. – Vol. 189. – P. 13-29.
170. Swainson M. G. Age- and sex-specific reference intervals for visceral fat mass in adults / M. G. Swainson, A. M. Batterham, K. Hind // *International Journal of Obesity*. – 2020. – Vol. 44. – № 2. – P. 289-296.
171. Szeto H. H. First-in-class cardiolipin-protective compound as a therapeutic agent to restore mitochondrial bioenergetics / H. H. Szeto // *British Journal of Pharmacology*. – 2014. – Vol. 171. – № 8. – P. 2029-2050.
172. Tchernof A. Pathophysiology of Human Visceral Obesity: An Update / A. Tchernof, J.-P. Després // *Physiological Reviews*. – 2013. – Vol. 93. – № 1. – P. 359-404.
173. Testosterone and Progesterone, But Not Estradiol, Stimulate Muscle Protein Synthesis in Postmenopausal Women / G. I. Smith, J. Yoshino, D. N. Reeds [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2014. – Vol. 99. – № 1. – P. 256-

265.

174. The critical role of phosphatidylcholine and phosphatidylethanolamine metabolism in health and disease / J. N. van der Veen, J. P. Kennelly, S. Wan [et al.] // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*. – 2017. – Vol. 1859. – № 9. – P. 1558-1572.

175. The Effect of Age on the Association between Body-Mass Index and Mortality / J. Stevens, J. Cai, E. R. Pamuk [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 1998. – Vol. 338. – № 1. – P. 1-7.

176. The Prevalence of Hyperuricemia Sharply Increases from the Late Menopausal Transition Stage in Middle-Aged Women / S. Cho, C. Winkler, S.-J. Lee [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2019. – Vol. 8. – № 3. – P. 296.

177. The role of C16 : 0 ceramide in the development of obesity and type 2 diabetes : CerS6 inhibition as a novel therapeutic approach / S. Raichur, B. Brunner, M. Bielohuby [et al.] // *Molecular Metabolism*. – 2019. – № xxxx. – P. 1-15.

178. The role of oxidized phospholipids in the development of disease / J. Nie, J. Yang, Y. Wei, X. Wei // *Molecular Aspects of Medicine*. – 2020. – Vol. 76. – P. 100909.

179. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study / A. van Hylckama Vlieg, F. M. Helmerhorst, J. P. Vandenbroucke [et al.] // *BMJ*. – 2009. – Vol. 339. – № aug13 2. – P. b2921-b2921.

180. Thrombotic Stroke and Myocardial Infarction with Hormonal Contraception / Ø. Lidegaard, E. Løkkegaard, A. Jensen [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2012. – Vol. 366. – № 24. – P. 2257-2266.

181. Tiidus P. M. Benefits of Estrogen Replacement for Skeletal Muscle Mass and Function in Post-Menopausal Females: Evidence from Human and Animal Studies / P. M. Tiidus // *The Eurasian Journal of Medicine*. – 2011. – Vol. 43. – № 2. – P. 109-114.

182. Trajectories of estradiol and follicle-stimulating hormone over the menopause transition and early markers of atherosclerosis after menopause / S. R. El Khoudary, N.

Santoro, H. Chen [et al.]. – 2015.

183. Trajectory Clustering of Estradiol and Follicle-Stimulating Hormone during the Menopausal Transition among Women in the Study of Women's Health across the Nation (SWAN) / P. G. Tepper, J. F. Randolph, D. S. McConnell [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2012. – Vol. 97. – № 8. – P. 2872-2880.

184. Treatment with combined oral contraceptives induces a rise in serum C-reactive protein in the absence of a general inflammatory response / M. VAN ROOIJEN, L. O. HANSSON, J. FROSTEGÅRD [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2006. – Vol. 4. – № 1. – P. 77-82.

185. Understanding weight gain at menopause / S. R. Davis, C. Castelo-Branco, P. Chedraui [et al.] // *Climacteric*. – 2012. – Vol. 15. – № 5. – P. 419-429.

186. Uric Acid and Cardiovascular Disease: An Update / M. L. Muiesan, C. Agabiti-Rosei, A. Painsi, M. Salvetti // *European Cardiology Review*. – 2016. – Vol. 11. – № 1. – P. 54.

187. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement / I. J. Neeland, R. Ross, J.-P. Després [et al.] // *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. – 2019. – Vol. 7. – № 9. – P. 715-725.

188. Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity / R. Ross, I. J. Neeland, S. Yamashita [et al.] // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2020. – Vol. 16. – № 3. – P. 177-189.

189. Whalen K. L. Estradiol Valerate/Dienogest: A Novel Oral Contraceptive / K. L. Whalen, R. Rose // *Annals of Pharmacotherapy*. – 2011. – Vol. 45. – № 10. – P. 1256-1261.

190. WHO: Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation. Geneva, WHO Technical Report Series 894, 2000.

191. Woods N. F. Symptoms during the perimenopause: prevalence, severity, trajectory,

and significance in women's lives / N. F. Woods, E. S. Mitchell // *The American Journal of Medicine*. – 2005. – Vol. 118. – № 12. – P. 14-24.

192. World Health Organisation (WHO). WHO | Waist Circumference and Waist–Hip Ratio. Report of a WHO Expert Consultation. Geneva, 8-11 December 2008. / World Health Organisation (WHO). – 2008. – № December. – P. 8-11.

193. World health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 5th ed. Geneva: Switzerland, 2015; 1-276
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK321151/>.

194. Associations between specific plasma ceramides and severity of coronary-artery stenosis assessed by coronary angiography. / A. Mantovani, S. Bonapace, G. Lunardi [и др.] // *Diabetes & metabolism*. – 2020. – Т. 46. – № 2. – С. 150-157.

195. Canonico M. Hormone therapy and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women. / M. Canonico // *Maturitas*. – 2015. – Т. 82. – № 3. – С. 304-307.

196. Kapoor E. Weight Gain in Women at Midlife: A Concise Review of the Pathophysiology and Strategies for Management. / E. Kapoor, M. L. Collazo-Clavell, S. S. Faubion // *Mayo Clinic proceedings*. – 2017. – Т. 92. – № 10. – С. 1552-1558.

197. Weight gain at the time of menopause. / R. R. Wing, K. A. Matthews, L. H. Kuller [и др.] // *Archives of internal medicine*. – 1991. – Т. 151. – № 1. – С. 97-102.