ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
**«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙУНИВЕРСИТЕТ»**
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России)

На правах рукописи

Пономарева Юлия Сергеевна

МИКРОБИОТА ВЛАГАЛИЩА У ПАЦИЕНТОК ВОЗРАСТА ПЕРИМЕНОПАУЗЫ, КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ

3.1.4 — акушерство и гинекология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор

Л.Ю. Карахалис

Краснодар – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

Стр.

ВВЕДЕНИЕ 4

ГЛАВА 1. ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОТЫ ВЛАГАЛИЩА В ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) 11

1.1. Перименопауза как этап старения репродуктивной системы 11

1.2. Гормоны и их влияние на перименопаузу 14

1.3. Клиническая симптоматика перименопаузы 17

1.4. Патофизиологические изменения перименопаузы 22

1.5. Влагалищная микробиота: возрастные изменения 24

1.6. Влияние витамина D на влагалищное здоровье у женщин в перименопаузе 29

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДЫ И ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ 31

2.1. Дизайн исследования 31

2.2. Клинические методы исследования 33

2.3. Лабораторные методы исследования 34

2.4. Исследование вагинального отделяемого 35

2.5. Определение индекса созревания эпителия влагалища 37

2.6. Индекс вагинального здоровья 37

2.7. Ультразвуковое исследование органов малого таза 38

2.8. Маммография 38

2.9. PAP-тест 38

2.10. Статистический анализ 40

ГЛАВА 3. ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ ПЕРИОД КАК МАРКЕР ТЕЧЕНИЯ КЛИМАКТЕРИЯ (собственные данные) 41

3.1. Клинико-анамнестическая характеристика женщин перименопаузального периода 41

3.2. Клинические жалобы пациенток групп исследования 50

3.3. Исходные лабораторные показатели крови в группах исследования 52

3.3.1. Общий анализ крови 52
3.3.2. Биохимические показатели крови 54
3.3.3. Показатели витаминов и микронутриентов в группах исследования 57
3.3.4. Гормональный фон в клинических группах перименопаузального периода 63
3.4. Ультразвуковые маркеры функции яичников 66
3.5. Исследование микробиоты влагалища (Фемофлор 16) 67
3.6. Выделение лактобактерий методом масс-спектрометрии 75
3.7. Исследование pH ВЖ, ИСЭВ и ИВЗ 76
3.8. Общая характеристика пациенток периода перименопаузы 79
3.9. Построение прогностической модели выбора стадии перименопаузы.
ГЛАВА 4. КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ В ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ ПЕРИОД 92
ГЛАВА 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ 113
ВЫВОДЫ 125
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 127
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 128
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 130

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Организм человека заселяется микроорганизмами с момента рождения, при этом гендерные взаимоотношения происходят непосредственно во влагалище. Влагалищная микробиота помогает защитить женский половой тракт от целого ряда заболеваний, а использование различных средств для восстановления ее нормальной флоры в последние годы чрезвычайно популярно [158, 199].

Влагалищная микробиота изменяется на протяжении различных фаз жизни женщины. Исследование R.M. Brotman et al. (2014) продемонстрировало, что бактериальная система подразделяется на 6 типов, в четырех из которых доминируют виды *Lactobacillus*. Типы бактерий не похожи у перименопаузальных женщин если их сравнить с постменопаузальными. Женщины в постменопаузе имеют 7, 8-кратное превышение бактерий, классифицированных как CST IV-A или CST IV-B в сравнении с бактериальными подгруппами перименопаузальных женщин. Влагалищная микробиота женщин с умеренной атрофией имела 25-кратное превышение CST IV-A над *L. crispatus* – CST I [67]. В другом исследовании постменопаузальных женщин наблюдалась обратная корреляция между *Lactobacillus* и сухостью во влагалище [204]. Однако исследования, посвященные изменению микробиоты влагалища в перименопаузальном переходе, отсутствуют.

При этом мы знаем, что локальная и системная заместительная терапия эстрогенами позволяет восстановить *Lactobacillus*-доминирующую микрофлору и улучшить эпителиальную дифференциацию и интеграцию урогенитального тракта [106, 163], однако на сегодняшний день мы имеем ограниченные доказательства по ведению пациенток именно в перименопаузальном периоде.

Исследования последних лет продемонстрировали важность микробов для нормальной физиологии, показали, что человеческий организм и

микроорганизмы по-настоящему симбиотичны. Здоровый синергизм вовлекает многие гормональные, метаболические и другие механизмы. Однако, когда достигается нормальное соотношение, результатом может быть заболевание. Наукой пока еще не установлены все детали взаимодействия «организм-микроорганизм» [160, 172].

Степень разработанности темы

Несмотря на целый ряд исследований, сегодня мы не имеем достаточных знаний об изменении микробиоты в различные стадии перименопаузального перехода, влиянии гормонов, микронутриентов и витаминов на эти изменения и взаимосвязи с рядом гинекологических заболеваний, а также сексуальной активности в менопаузе [7, 8, 16, 18, 29, 203]. Для решения этих вопросов необходимо выявить имеющиеся различия в стадиях перименопаузы, на основании чего определить комплекс корригирующих мероприятий, направленных на улучшение качества жизни и поддержание вагинального здоровья в переходный период.

Цель исследования - повысить качество жизни пациенток в перименопаузе путем внедрения дифференцированной программы по восстановлению микробиоты влагалища в зависимости от стадии старения.

Задачи исследования:

1. Определить состояние микробиоты влагалища путем изучения типов бактериальной системы в перименопаузе.
2. Изучить изменения pH, индекса вагинального здоровья, индекса созревания эпителия влагалища, видовой состав аэробов и анаэробов у пациенток в перименопаузе.
3. Выявить особенности гормонального фона у пациенток в перименопаузе (ФСГ, ЛГ, Ингибин В, ТТГ, эстрадиол) и уровня витаминов (B_9, B_{12}, D, C) и микронутриентов.
4. Провести корреляционный анализ полученных данных, на основании которого выработать программу определения стадии периода перименопаузы и ведения пациенток в зависимости от стадии

менопаузального перехода.

5. Внедрить в практику разработанную программу, оценить ее эффективность.

Научная новизна.

Впервые, путем использования и сравнения в динамике клинико-лабораторных показателей, произведена дифференциация на стадии перименопаузы: ранний переход, поздний переход и менопауза.

Впервые в перименопаузальный период выявлен тотальный дефицит витамина D_3, выраженный недостаток витаминов B_9, B_{12}, уровней цинка, фосфора и кальция, особенно в раннем переходе в менопаузу.

Впервые проведено деление пациенток перименопаузального возраста по типам состояния (ТС), что облегчает их ведение и позволяет дифференцированно подходить к назначению локальной терапии.

Впервые доказано, что длительность локальной терапии зависит от нормализации количества и качества лактобактерий во влагалищном биотопе.

Впервые создана математическая модель ведения пациенток в перименопаузальном периоде в соответствии со стадией перехода путем использования нейронных сетей и векторов опоры.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Показано, какие витамины и минералы необходимо восполнять в период перименопаузы, что позволило дифференцированно подходить к выбору соответствующих препаратов.

Для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и вазомоторных нарушений, нормализации сна и показателей углеводного обмена, с раннего перехода в менопаузу необходимо назначать витаминно-минеральные комплексы.

Выраженный дефицит витамина D_3 необходимо купировать высокими дозами препарата.

Проведение локальной терапии зависит от стадии перименопаузы и требует в менопаузе назначения совместно с эстриолом локально препараты лактобактерий и прогестерона, что определяется типом состояния.

Клинико-лабораторные показатели в раннем и позднем переходе в менопаузу нормализуются через 3 месяца лечения, в менопаузе локальные изменения приходят в норму позже – к 6 месяцу терапии.

Простой интерфейс созданной программы определения стадии перименопаузального периода позволяет дифференцированно вести пациенток этого возраста.

Методология и методы исследования.

Представленная диссертационная работа была проведена с 2016 по 2020 г.г. на базе кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России (ректор С.Н. Алексеенко) и на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница №2» МЗ Краснодарского края (главный врач С.А. Габриэль). Все проведенные исследования соответствовали научным изысканиям кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС КубГМУ «Региональные аспекты здоровья семьи жителей Краснодарского края» (2015-2019 г.г.), регистрационный номер НИОКР АААА-А16-116022610067-6 от 26.02.2016.

Положения, выносимые на защиту:

1. Созданная математическая модель прогнозирования при помощи нейронных сетей и векторов опоры позволяет с высокой степенью достоверности (100%) дифференцировать стадии перименопаузы.
2. Для всех пациенток перименопаузального возраста характерна корреляция между *Lactobacillus spp*. и количеством витамина B_{12}, R=0,246; в раннем переходе в менопаузу (1 группа) между *L. jensenii* и уровнем витамина С: R= -0, 382; в позднем переходе в менопаузу (2

группа) между *Lactobacillus spp*. и витамином D_3: R=0,404 и между *Lactobacillus spp*. и PAI 1: R= -0,397. В 3 группе (менопауза) между *Lactobacillus spp*. и витамином B_{12}: R=0,499 и *Lactobacillus spp*. и PAI 1: R= -0,355.

3. Индивидуально подобранная терапия увеличивает частоту выделения штаммов *L. crispatus* и *L. gasseri* и снижает выделения штаммов *L. iners* и *L. jensenii*, последние из которых способствуют развитию БВ: в 1 группе в 3 раза увеличилась доля пациенток с *L. crispatus* и в 2,7 раза уменьшилась с *L. gasseri*, среди пациенток 1 группы исчезли штаммы *L. iners* и в 5 раз снизилась доля пациенток с *L. jensenii*. Во 2 группе доля пациенток с *L. crispatus* увеличилась в 3,5 раза, с *L. gasseri* – в 2 раза. Доля пациенток с *L. iners* снизилась в 2,5 раза и с *L. jensenii* в 4 раза. В 3 группе появились у пациенток штаммы *L. crispatus* и *L. gasseri,* а доля пациенток с *L. iners* и с *L. jensenii* снизилась соответственно в 1,3 раза и 2,7 раза.
4. После курса терапии для всех пациенток в перименопаузальном периоде характерна корреляция между *L. gasseri* после лечения и уровнем витамина С, R=0,198. Значимые корреляции после лечения были только среди пациенток 3 группы (менопауза) между уровнем витамина B_{12} и *L. iners* после лечения: R= -0,360 и *L. jensenii* после лечения: R= -0,402. Восполнение дефицита витаминов, особенно С и B_{12}, позитивно отражается на вагинальном здоровье.

Степень достоверности и апробация результатов

Обработка клинических показателей была осуществлена при помощи статистического пакета STATISTICA 10 (Tibco, USA) и Microsoft Excel 2016. В большинстве случаев характер распределения показателей отличался от нормального, поэтому были использованы непараметрические методы математической статистики. Наряду со средним арифметическим и среднеквадратическим (стандартным) отклонением данные были охарактеризованы медианой (Me), нижней квартилью (25%) и верхней

квартилью (75%). Для исследования структуры взаимосвязи между качественными показателями использовали метод кросстабуляции – таблицы сопряженности. Статистическую значимость и силу взаимосвязи оценивали при помощи критериев Пирсона Хи-квадрат, М-П (максимального правдоподобия) Хи-квадрат, коэффициентов корреляции - Фи, Крамера, Спирмена, коэффициента сопряженности. Оценку статистической значимости отличия показателей в группах больных проводили при помощи непараметрического критерия Манна-Уитни. Для оценки значимости различий между показателями при повторных обследованиях в течение беременности использовали непараметрические критерии Знаков и Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ [45].

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертации внедрены в практическую работу ГБУЗ «ККБ №2» МЗ Краснодарского края, о чем имеются акты внедрения, а также в работу профильных кафедр ФГБУ ВО КубГМУ МЗ России. Основные результаты работы представлены на: Межрегиональной научно-практической конференции «Амбулаторная акушерско-гинекологическая помощь в сохранении репродуктивного здоровья», г. Краснодар, 5-6 апреля 2018 г; XIX Всероссийском научно-образовательном Форуме «Мать и дитя», г. Москва, 26-28 сентября 2018 г.; IV международной научно-практической конференции прикаспийских государств, г. Астрахань, 24-26 октября 2019 г.; XIII региональном научно-образовательном форуме «Мать и дитя», г. Казань, 29-30 июня 2020; XXI Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и дитя», г. Москва, 28-30 сентября 2020 г.; Межрегиональной научно-практической онлайн-конференция «Амбулаторная акушерско-гинекологическая помощь в сохранении репродуктивного здоровья», г. Краснодар, 11-12 марта 2021 г.

Личный вклад автора в проведение исследования.

Автор провел самостоятельно отбор пациенток для исследования, осуществил сбор анамнеза, оценил клиническую картину перименопаузального периода, выделил стадии, характерные для данного периода жизни женщины, лабораторные показатели, включающие биохимические, гормональные показатели, витамины и микронутриенты, методом Фемофлор®16 изучен состав влагалищного биотопа. Проведено сравнение показателей у пациенток разных стадий перименопаузального периода, проведен анализ результатов полученных лабораторных методов исследования. Полученные результаты проанализированы в соответствии с критериями, которые аспирант разработал самостоятельно для формирования базы исследования и для проведения статистической обработки материала.

Публикации результатов

По теме диссертации опубликовано 5 работ, 4 из них в журналах из перечня ВАК, две математические модели для ЭВМ.

Объем и структура диссертации

Диссертация написана на русском языке, изложена на 156 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы «Дизайн, материалы и методы исследования», двух глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка использованной литературы. Текст диссертации иллюстрирован 36 таблицами, 43 рисунками и 2 диаграммами. Библиография состоит из 213 научного литературного источника, в том числе 51 на русском и 162 на английском языках.

ГЛАВА 1. ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОТЫ ВЛАГАЛИЩА В ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).

Женский половой тракт находится под надежной защитой влагалищной микробиоты, связь которой с вульвовагинальной атрофией не до конца изучена. Вопросы старения репродуктивной системы, влияния этого старения на микробиоту влагалища, являются важными для понимания вопросов поддержания вагинального здоровья в перименопаузе.

1.1. Перименопауза как этап старения репродуктивной системы.

Менопаузальный переход или перименопауза, сопряжены с кардинальными репродуктивными и гормональными изменениями. Менопаузальные симптомы широко распространены и почти 90% женщин в этой связи вынуждены обращаться за медицинской помощью [118]. К классическим симптомам менопаузы относятся приливы, которые испытывают большинство женщин и около трети из них переносят это крайне тяжело. Для некоторых женщин это остается серьезной проблемой на многие годы. Плохой сон является распространенным симптомом в период перименопаузы и связан он не только с переходным периодом, но и со старением. Подавленное настроение, повышенная тревожность становятся постоянными спутниками женщин перименопаузального периода. По мере перехода к поздним стадиям перименопаузы сухость во влагалище и диспареуния становятся более распространенными симптомами, затрагивая более трети популяции женщин. В отличие от приливов, нарушений сна и настроения, влагалищные симптомы не купируются без лечения. Клинические протоколы ведения данной категории пациенток предполагают использование менопаузальной гормонотерапии на краткосрочной основе [3, 143].

Перименопауза – точно не определенный временной промежуток, сопровождающий последние годы репродуктивной жизни женщины. Период перименопаузы начинается с первых нерегулярных менструаций и

продолжается спустя год после наступления аменореи и потому, определяется как финальный менструальный период [200]. Выделяют две стадии перименопаузы или менопаузального перехода: ранний переход, когда менструальные циклы преимущественно регулярны с относительно редкими нарушениями, и поздний переход, когда аменорея становится более продолжительной и длится по меньшей мере в течение 60 дней на протяжении всего финального менструального периода. Попытки исследований последних лет направлены на систематизацию современных подходов к управлению симптоматикой позднего репродуктивного периода, ассоциированной с изменениями настроения и тревоги, диспареунии, эндокринных нарушений и их коррекции, сопряженных с ними генным полиморфизмом, модификацией цито- и хемокинов, а также факторами образа жизни и когнитивными изменениями [200].

Проводимые исследования улучшают наше понимание эпидемиологии проблемы периода менопаузального перехода [92]. С целью установления номенклатуры и стандартизации клинических и исследовательских усилий, в 2001 году разработчиками рабочей группы (STRAW) – (Stages of Reproductive Aging Workshop) была предложена схема гормональных и клинических изменений финального менструального периода для определения перименопаузальных стадий [182]. Этот подход был подвергнут повторной оценке мультидисциплинарной команды в 2011 году (Re-STAGE) с последовательной разработкой на основе данных многочисленных исследований и включением интервальной информации о гормональных изменениях [108]. Согласно предложенной классификации, менопаузальный переход подразделяется на раннюю и позднюю стадии и собственно постменопаузу. Ранняя стадия менопаузального перехода определяется как стойкое различие продолжительности последовательных менструальных циклов ≥ 7 дней, либо один и более выпадающие циклы (стойкое изменение продолжительности цикла в течение последующих 10 циклов). В дальнейшем нерегулярность прогрессирует до более длительных периодов аменореи; затем

периоды аменореи длятся 60 дней и более, и для пациентов начинается поздняя стадия менопаузального перехода с заметным возрастанием продолжительности периодов аменореи и более драматичными гормональными изменениями. Для поздней стадии менопаузального перехода характерны вазомоторные симптомы, а наибольшая распространенность их регистрируется после наступления финального менструального периода. У отдельных пациенток менопаузальный переход далеко не всегда претерпевает указанную стадийность. Например, некоторые женщины, особенно те, у кого переход происходил в более старшем возрасте, могут избежать раннюю стадию менопаузального перехода; а другие, перименопауза которых происходила в более молодом возрасте, могут провести многие годы с клиническими изменениями, характерными для ранней стадии [97, 192]. Процесс перехода через стадии STRAW также подвергнут влиянию расовых и этнических признаков, ИМТ и образа жизни [118]. И хотя многие гормональные показатели изменяются на протяжении менопаузального перехода, ни один из них не используется как диагностический маркер и наилучшим критерием остается менструальный анамнез [131, 134]. Кроме того, для женщин с нерегулярными менструациями или аменореей (как например, при синдроме поликистозных яичников), переход через указанные стадии представляется невозможным.

Клиническая симптоматика переходного периода подвергалась оценке в многочисленных исследований. Этнические различия перименопаузального периода изучались в рамках обширного проекта в когорте женщин Северной Америки [192], что наряду с другими исследованиями позволило достичь большего понимания как гормональных изменений, так и временных характеристик происходящих процессов, сопряженных с переходным периодом. Менопаузальный переход представляется (медианы) временным промежутком ≥ 4 лет, в возрасте 47 лет, прогрессией к поздней стадии перименопаузы 49 лет и наступлением финального менструального периода к возрасту от 51 до 52 лет [63, 103]. Эта прогрессия варьирует в соответствии с

возрастом наступления переходного периода, и в когорте с ранней манифестацией симптоматики в сторону удлинения среднего времени перехода, составляющего 8,6 года в сравнении с женщинами с более поздним началом клинических проявлений перименопаузы, демонстрирующих более короткий интервал перехода (4,3 года). Кроме того, установлено, что для афроамериканских женщин характерна более длительная продолжительность переходного периода в сравнении с белыми представительницами Северо-Американского континента, а больший ИМТ ассоциировался с поздним началом менопаузального перехода.

1.2. Гормоны и их влияние на перименопаузу.

Физиологические изменения менопаузального перехода связаны в первую очередь со снижением функции яичников. Для определения переходного периода в рамках перименопаузы используются различные маркеры старения яичников. Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) традиционно используется как эталонная мера старения яичников, однако существующая непрямая корреляция с овариальной функцией создает некоторые ограничения к его клиническому использованию. И хотя определение перименопаузального статуса соотносимо с возрастом пациенток, менструальным анамнезом и перенесенными вазомоторными симптомами, дальнейшая оценка менопаузального перехода может включать определение таких лабораторных тестов, как эстрадиол и антимюллеровый гормон (АМГ).

Гормональные изменения отмечаются прогрессией на протяжении всего менопаузального перехода, но могут быть весьма вариабельны и не всегда коррелировать с клинической симптоматикой. Так, например, ФСГ часто, но не всегда повышен перед наступлением нерегулярных менструальных циклов, и даже иногда за 10 лет до наступления менопаузального перехода. Популярным, но неверным является убеждение, что сокращение числа фолликулов может приводить к проявлениям менопаузы во время

переходного периода как следствие прогрессивного снижения уровня эстрадиола. Наиболее ранним установленным маркером менопаузального перехода является снижение уровня ингибина [117]. Ингибин является пептидом трансформируемого ß-фактора роста, вырабатываемого гранулезными/лютеиновыми клетками яичников. Физиологическая роль ингибина, который существует в двух формах А и В, заключается в сокращении секреции гипофизом ФСГ через отрицательную обратную связь [55]. На ранних стадиях менопаузального перехода, на фоне сокращения числа фолликулов, уровень ингибина В снижается, приводя к уменьшению гипофизарного подавления, и секреция ФСГ возрастает, хотя и периодически. Поэтому рост ФСГ на ранней стадии менопаузального перехода не обусловлен снижением уровня эстрадиола [90, 149]. Падение уровня эстрадиола более характерно для поздней стадии менопаузального перехода, поскольку число ановуляторных циклов возрастает. Повышение ФСГ и снижение ингибина В как правило сопряжено с ранними изменениями, а на поздних стадиях менопаузального перехода происходит последующее снижение и эстрадиола, и ингибина А; однако, во многих исследованиях подчеркивается существенная изменчивость данных проявлений [113, 154]. Принимая во внимая такую вариабельность, не рекомендуется использовать оценку уровня ФСГ в условиях перименопаузы.

Антимюллеровый гормон (АМГ), подобно ингибину, является пептидом семейства, трансформирующим ß-фактор роста, который вырабатывается в малых, растущих фолликулах и является биологически достоверным маркером яичникового резерва [53, 72]. Установлено, что уровень АМГ снижается на протяжении репродуктивного периода и является прямым отображением фолликулярного резерва яичников [64, 178]. Двукратное определение АМГ, уровень которого снижается по мере приближения менопаузы, используется в качестве предиктора наступления возраста менопаузы в пределах 4 лет. Такое определение скорости снижения АМГ может быть даже информативней, чем анализ цикличности менструаций [59].

При использовании более точных методов лабораторной оценки АМГ, прогностическая ценность его возрастает, однако данные методы не доступны для клинического применения [62]. Другим недавним популяционным исследованием было показано, что уровень АМГ ≥200 пг/мл является прогностическим критерием того, что финальный менструальный период не наступит в ближайшие 5 лет [61]. Рядом исследований продемонстрирована большая точность определения уровня АМГ в отношении времени наступления финального менструального периода, нежели чем ФСГ, эстрадиола или ингибина, а также независимость данного маркера от ИМТ, расы или этнической принадлежности [60, 62]. И хотя определение уровня АМГ является привлекательным маркером, на сегодняшний день использование его не рекомендовано для рутинного клинического применения в качестве диагностического теста перименопаузы [138].

Панельные исследования гормонов менструального цикла с определением метаболитов в моче позволили установить прогрессивное снижение метаболитов прогестерона на протяжении менопаузального перехода [138]. Однако степень снижения относительно мала, и опять же не может быть использована в качестве диагностического критерия. Пропорция циклов с низкой или соответствующей ановуляторному продукцией прогестерона постепенно повышается по мере перехода женщины к менопаузе, однако доля ановуляторных циклов не превалирует ранее чем за 2 года до наступления финальной менструации [79, 149]. Распространенным заблуждением о менопаузальном переходе является тот факт, что в этот временной промежуток стремительно снижается уровень андрогенов. Многочисленными панельными исследованиями это убеждение не подтверждено. И, хотя во время менопаузы секреция тестостерона снижена, сопутствующее снижение глобулина, связывающего половые гормоны, приводит либо к поддержанию, либо даже повышению индекса свободных андрогенов [138]. Уровень андрогенов надпочечников постепенно снижается, и эта тенденция сохраняется во время менопаузального перехода [84, 88].

Однако, у большинства длительно наблюдающихся женщин отмечается транзиторный рост дегидроэпиандростерона на поздних стадиях менопаузального перехода [80]. Большинство авторов сходятся во мнении, что дефицит андрогенов не является характерным явлением для менопаузального перехода.

Индекс массы тела (ИМТ) и расовые, и этнические различия могут оказывать влияние на уровень гормонов. Общеизвестно, что ожирение ассоциировано с низкой секрецией лютеинизирующего гормона (ЛГ), ФСГ, эстрадиола и прогестерона, равно как и сниженной экскрецией гормональных метаболитов с мочой [58]. Для женщин с ожирением в период менопаузального перехода характерны меньший прирост ФСГ и менее выраженное снижение эстрадиола [104]. Также было показано, что для афроамериканских женщин характерны более высокие уровни ФСГ и более низкие уровни тестостерона в сравнении с другими этническими группами, включенными в исследование [170].

Помимо ИМТ и расовых различий, существующие циклические изменения уровней гормонов, могут повлиять на симптоматику менопаузального перехода. Например, для женщин с более вариабельными уровнями гормонов характерен симптоматичный менопаузальный переход [128, 169].

1.3. Клиническая симптоматика перименопаузы.

Наиболее распространенными для менопаузального перехода являются вазомоторные симптомы, так называемые приливы, описываемые как внезапно наступающее интенсивное чувство тепла зачастую с вовлечением области лица, шеи или грудной клетки, иногда сопровождающееся ознобом. Согласно длительно существующей теории, вазомоторные реакции связывают с отсутствием эстрогенов, особенно эстрадиола. Интересно, что циркулирующий в сыворотке эстрадиол не коррелирует с наличием или выраженностью симптомов; единственным маркером, независимо

ассоциированным с повышенным риском развития вазомоторных симптомов, является повышенный уровень ФСГ [38, 50, 51, 119]. Совершенно очевидно, что вазомоторные симптомы связаны со сложной комбинацией генетических проявлений, физиологических изменений, и прочих факторов, включая внешние воздействия.

Свыше 80% женщин испытывают вазомоторные симптомы во время перименопаузы, усиливающиеся к моменту перехода от ранней к поздней стадии менопаузального перехода [174]. Раннее начало вазомоторных симптомов сопряжено с большей их продолжительность (11,8 года) по сравнению с постменопаузальными женщинами, у которых длительность приливов составляла 3,4 года [71]. Также исследователями была продемонстрирована наибольшая продолжительность приливов в популяции афроамериканских женщин, составившая 10,1 года, в отличие от латиноамериканских женщин (8,9 лет); наименьшая продолжительность вазомоторных симптомов отмечалась у китайских (5,4 года) и японских женщин (4,8 года) [71, 156]. К другим факторам, влияющим на риск развития и выраженность клинических проявлений приливов, относят ИМТ, курение, депрессию и прием алкоголя [156, 208]. Другим систематическим обзором была также продемонстрирована наименьшая частота приливов среди популяции китайских и японских женщин [173]. Для женщин с высоким ИМТ характерны более выраженные клинические проявления вазомоторных симптомов во время менопаузального перехода, однако по достижении финального менструального периода отмечалась умеренная клиника приливов [150].

Принимая во внимание, что наиболее значимой причиной летальности среди женщин являются сердечно-сосудистые заболевания, исследователи попытались выяснить, могут ли столь распространенные симптомы вазомоторных явлений в период перименопаузы быть некими биомаркерами этих рисков. Одним из масштабных проспективных исследований было замечено, что женщины с частыми вазомоторными симптомами имели

повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, что было в большей степени характерно для женщин с поздними клиническими проявлениями вазомоторных симптомов [69]. Выявленная связь между этими симптомами и сердечно-сосудистыми рисками подчеркивает значимость ранней оценки рисков в этой популяции женщин [35, 36, 209].

Сухость во влагалище, атрофия слизистой и связанные с ними такие симптомы как диспареуния и прочие – являются распространенными клиническими проявлениями постменопаузы, поражая от трети до более чем половины женщин [32, 42, 43, 44, 158, 199]. В период перименопаузы симптомы могут усиливаться. Эта симптоматика в собирательном образе обозначается термином мочеполовой синдром менопаузы и связывается со снижением содержания коллагена и эластина, истончением эпителия, а повышение pH влагалища сопряжено со снижением уровня эстрогенов [190]. Сухость во влагалище, меняющая качество жизни, и особенно ее влияние на сексуальную функцию – чрезвычайно значимы для пациенток. Рядом исследований было показано, что повышенная болезненность во время полового акта может беспокоить пациенток в раннем менопаузальном переходе, тогда как сексуальное влечение снижается позже. По данным Avis et al. [71], снижение сексуальных функций в популяции женщин менопаузального перехода отмечается за 20 месяцев до финального менструального периода, с выраженными клиническими проявлениями в период позднего перехода и постепенным утиханием к постменопаузе [115, 184]. Из общего числа женщин с вульво-вагинальными симптомами, 40% сообщали о сексуальной дисфункции [109]. Однако, наиболее важным фактором, влияющим на сексуальную функцию, были не гормональные детерминанты, а предшествовавшие менопаузальному переходу сексуальные нарушения и удовлетворенность отношениями с партнером [111]. И, если большинство перименопаузальных симптомов, такие как вазомоторные реакции и изменения настроения, купируются, то влагалищные симптомы требуют длительного целевого лечения [54].

Нарушения сна – весьма распространенная проблема среди женщин менопаузального перехода. Могут отмечаться как трудности в засыпании, так и раннее пробуждение, а также прерывистый сон. Согласно большому популяционному исследованию, 37% женщин в возрасте от 40 до 55 лет предъявляли жалобы на сложности в засыпании с наивысшей частотой подобных жалоб среди европеоидной расы и латиноамериканок [48, 159]. Нарушения сна тесно взаимосвязаны с вазомоторными и психологическими симптомами, а также со стресс-ассоциированными и связанными с образом жизни факторами. Чаще страдают бессонницей женщины с выраженными вазомоторными проявлениями менопаузального перехода; однако, сами по себе вазомоторные симптомы не могут объяснять все нарушения сна во время перименопаузы. Плохой сон перед менопаузальным переходом является прогностическим критерием нарушений сна во время менопаузы [139]. По мере наступления постменопаузы симптоматика нарушений сна регрессирует [181]. Депрессия, которая может быть причиной раннего утреннего пробуждения, беспокойство и сонное апноэ могут быть неотъемлемыми чертами нарушений сна при дефиците эстрогенов.

Влияние менопаузального перехода на настроение тесно взаимосвязано с качеством жизни в этот период. Женщин следует подвергать рутинной оценке на предмет депрессивных нарушений и прочей психиатрической патологии. Риск неблагоприятных симптомов, связанных с изменениями настроения, основываясь на данных эпидемиологических исследований, повышается с 20% при пременопаузе до 62% в период ранней перименопаузы. Согласно большому популяционному исследованию, распространенность психологического стресса во время раннего менопаузального перехода составляла 28,9%, во время позднего менопаузального перехода – 25,6%, для постменопаузы – 22% [168]. Многочисленными популяционными исследованиями было продемонстрировано повышение риска развития депрессивных изменений настроения у женщин в период менопаузального перехода [9, 10, 183, 197], включая повышенный риск больших депрессивных

расстройств и тревожных состояний в отсутствие анамнестических данных нарушений со стороны психики.

Кровотечения среди женщин в периоде менопаузального перехода являются распространенным явлением и носят разнообразный характер, потому достаточно сложно дифференцировать «нормальные» от «аномальных» кровотечений. Для ранней стадии менопаузального перехода характерны короткие циклы (<21 дня), тогда как в период поздней перименопаузы продолжительность циклов возрастает (>36 дней) [74, 142]. Во время менопаузального перехода характерны более длительные эпизоды кровотечений и, согласно данным C. Beicaro et al., 77% из них сообщают минимум о трех эпизодах кровотечений более 10 дней [86]. Аномальные маточные кровотечения представляют собой серьезный вызов, поскольку физиологические гормональные изменения могут скрывать патологические изменения, предполагая дальнейшую оценку для исключения таких состояний, как гиперплазия эндометрия или рак. Для женщин менопаузального перехода предложена и должна использоваться классификация аномальных маточных кровотечений (PALM-COEIN) с целью дифференциальной диагностики [87, 93].

Оценка должна включать анализ менструального цикла, проводимое лечение, семейный анамнез, эндокринные дисфункции или нарушения свертывающей системы. При осмотре необходимо оценивать ИМТ, состояние щитовидной железы, оценивать матку и шейку матки при бимануальном осмотре. Эта информация поможет рационально провести лабораторное тестирование, которое может включать общий анализ крови, исследование содержание железа, оценку функции щитовидной железы, коагуляционных нарушений. Трансвагинальное ультразвуковое исследование (УЗИ) является методом выбора для идентификации структурных аномалий матки и эндометрия. Также могут использоваться жидкостная соногистерография или гистероскопия при внутриполостных нарушениях [114]. При персистирующих аномальных кровотечениях показано выполнение эндометриальной биопсии,

метода достаточно чувствительного в отношении патологии эндометрия, однако чувствительность снижается при фокальных нарушениях [145].

1.4. Патофизиологические изменения перименопаузы.

Старение – сложный детерминированный процесс, сопровождающийся в том числе и увяданием репродуктивной функции. Феномен менопаузы сопряжен с многочисленными физиологическими изменениями и возраст наступления ее рассматривается как индикатор потенциала здоровья в последующей жизни. После наступления менопаузы риск цереброваскулярных нарушений возрастает в значительной степени, что, несомненно, влечет за собой ухудшение качества жизни и нарушения в когнитивной сфере [33, 41, 112, 179]. Так было показано, что, если естественная менопауза происходит в возрасте до 42 лет, риск развития инсульта удваивается [31, 83]. Наряду с утратой овариальной функции и переходом циклических изменений уровня эстрогенов, эндокринные изменения также ассоциируются с формирующимся процессом хронического воспаления продемонстрированном в эксперименте [121, 122], которое в свою очередь способствует усилению овариальной недостаточности [176]. Недавним исследованием было показано, что менопаузальный переход способствует формированию иммунного воспалительного ответа [180]. Поэтому, понимание биологических механизмов менопаузального перехода открывает широкие перспективы в лечении заболеваний, манифестация которых сопряжена с данным критическим временным промежутком на фоне значительных изменений, инициированных гормональной перестройкой [177].

Системная оценка биологических механизмов менопаузального перехода сложна в силу влияния многочисленных факторов, включающих возраст, наличие родов в анамнезе, диету, череду внешних факторов окружающей среды (воздействие токсинов, прием лекарственных средств и прочее), генетическую предрасположенность и, конечно же, сопутствующие

заболевания [132]. Очевидно, что фундаментальным индикатором менопаузы является овариальная недостаточность. Для менопаузальных женщин характерны очень низкие уровни циркулирующих эстрогенов [эстрон (E_1), 17ß-эстрадиол (E_2), эстриол (E_3)] и прогестерона, и значительно повышенный уровень ФСГ и ЛГ [65]. Множеством исследований было показано, что снижение E_2 после наступления менопаузы ассоциировано с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза, рака, диабета, инсульта, нарушений сна, а также когнитивных нарушений [68, 85]. Кроме того, многочисленными популяционными исследованиями среди женщин менопаузального перехода продемонстрировано повышение частоты абдоминального ожирения, рост уровня триглицеридов, общего холестерина и липопротеидов низкой плотности, нарушения толерантности к глюкозе, инсулинорезистентности, повышенного ИМТ и артериальной гипертензии [46, 136, 207].

Многочисленные фармакологические стратегии лечения прошлых десятилетий пациенток перименопаузального периода были сфокусированы на заместительной терапии утраченных эстрогенов и прогестерона. Рядом исследований было показано, что постменопаузальная гормональная терапия не эффективна в отношении снижения риска повторного инсульта или смерти среди женщин с установленным сосудистым заболеванием, перенесенным инсультом. Схожие результаты были продемонстрированы недавним исследованием влияния МГТ в отношении когнитивных функций [161, 164].

Эстрогены оказывают ключевое влияние в отношении иммунной системы и воспалительного процесса. Недавними исследованиями было показано, что отсутствие циклических изменений уровней эстрогенов в период менопаузального перехода приводит к возрастанию частоты аутоиммунных заболеваний и выраженности воспалительного ответа [105]. Кроме того, был продемонстрирован рост концентраций провоспалительных цитокинов - IL-6, TNF-α после естественной или хирургической менопаузы в эксперименте [81] и в клинических условиях [77]. Дефицит овариальных

стероидных гормонов потенцирует формирование провоспалительного статуса, делая более восприимчивыми к иммунным нарушениям женщин в течение менопаузального перехода [107]. Каскад эндокринных изменений в период менопаузального перехода сопряжен с хроническим низкой градации воспалительным процессом, что в свою очередь усиливает овариальную недостаточность [176]. Снижение концентрации овариальных стероидных гормонов совпадает с высокими уровнями циркулирующих IL-6, sIL-6, IL-4, IL-2 и TNF-α у женщин в период менопаузального перехода [146]. Активация провоспалительных факторов приводит к изменению Т-клеточного ответа, приводящего к сокращению числа $CD4^+$ Т-клеток у женщин в перименопаузе и, в конечном счете, к инверсии CD4/CD8 отношения, являющегося показателем процесса старения и которое может коррелировать с повышенным оксидативным стрессом [123, 191]. Эти изменения приводят к нарушению адаптивного компонента иммунной системы и снижению количества циркулирующих В-клеток во время менопаузального перехода. Заместительная гормональная терапия замедляет процесс иммунологического старения, повышая продукцию CD5-B-2, что еще больше подтверждает роль эстрогенов в иммунном ответе [73]. Помимо нарушений концентрации половых стероидов, для женщин в период менопаузального перехода характерна сниженная продукция интерферона (INFγ) и пролиферация Т лимфоцитов [148].

1.5. Влагалищная микробиота: возрастные изменения.

Усилия многих исследователей направлены на изучение как состава многочисленных представителей микробного сообщества человеческого организма, так и на детали их видового и эволюционного взаимодействия. Среди всех микробных экосистем человека влагалищная микробиота составляет около 90% от всей общей популяции микробного сообщества [110] и остается в зоне повышенного внимания исследователей. Микробы влагалища сосуществует в тонких взаимных настройках с организмом

хозяина, обеспечивая защиту первой линии от колонизации условно-патогенной микрофлорой. Состав микробиоты влагалища является ключевым элементом поддержания гинекологического и репродуктивного здоровья [6, 20, 44, 135, 212].

Метагеномным анализом установлено наличие во влагалищной микробиоте высокого содержания *Firmicutes* и низкое содержание *Proteobacteria*, *Bacteroidetes*, *Fusobacteria* и *Actinobacteria* [110, 116]. Кроме того, в состав микробиоты влагалища входят грибы (*Candida sp*., *Pichia kudriavzevii*) [137] и вирусы, принадлежащие к семействам *Papillomaviridae*, *Herpesviridae*, *Adenoviridae* и *Polyomaviridae* [120, 198]. В отношении бактериального состава во влагалищной микробиоте здоровых женщин, большинство исследователей подтверждают доминирование видов *Lactobacillus* [78, 98]. Выделяют пять типов микробного сообщества, в большинстве из которых доминируют один и более видов *Lactobacillus crispatus (I), L. gasseri (II), L. iners (III), L. jersenii (V)* [157, 213]. Лишь в единственной (IV) микробное сообщество представлено полимикробным микстом, включающим *Gardnerella*, *Atopobium*, *Mobiluncus*, *Prevotella* и прочие рода *Clostridiales*. Доминирование лактобактерий во влагалищной микробиоте связано с продукцией эстрогена и накоплением гликогена в верхних слоях многослойного эпителия влагалища [57]. Помимо продукции молочной кислоты, благотворные свойства молочнокислых бактерий ассоциированы с (1) продукцией бактериоцинов и перекиси водорода как антимикробного механизма, (2) адгезией влагалищного эпителия и (3) способностью конкурировать с доступными нутриентами [133].

Вопросы поиска каких-либо гендерных или связанных с менопаузой аспектов симбиоза касаются микробиоты влагалища. Влагалищная микробиота помогает защитить женский половой тракт от заболеваний. В период перименопаузы возникающий бактериальный вагиноз (БВ) проявляется в связи с факторами, нарушающими нормальную кислотность влагалища тем самым нарушая соотношение нормальной влагалищной

микробиоты. БВ оказывает серьезное влияние на заболеваемость, включая сообщения о воспалительных процессах тазовых органов, неблагоприятные исходы беременности, повышенную восприимчивость к болезням, передаваемым половым путем и бесплодие [141]. Восстановление нормальной флоры может благоприятно повлиять на микробиоту влагалища и поэтому использование пробиотиков и реколонизация здоровыми бактериями становятся очень популярными [76, 91]. Существуют возрастающие доказательства того, что человеческая микробиота у стариков очень отличается от таковой у молодых взрослых. Однако, практически нет данных об изменении микробиоты в различные стадии менопаузальных изменений, влиянии эстрогенов, и взаимосвязи с рядом гинекологических заболеваний и сексуальной активностью в менопаузе. В самом деле, влагалищная микробиота изменяется на протяжении различных фаз жизни женщины. Исследование R.M. Brotman et al., опубликованном в 2014 г., продемонстрировало, что бактериальная система подразделяется на 6 типов (community state types CST), в четырех из которых доминируют виды *Lactobacillus* [67]. Типы бактерий не похожи у перименопаузальных женщин в сравнении с постменопаузальными. Женщины в постменопаузе имеют 7 и 8-кратное превышение бактерий, классифицированных как CST IV-A или CST IV-B (утрата доминирующего положения *Lactobacillus* против *L. crispatus* – CST I) в сравнении с бактериальными подгруппами женщин в период перехода в менопаузу. Влагалищная микробиота женщин с умеренной атрофией имела 25-кратное превышение CST IV-A над *L. crispatus* – CST I. В другом исследовании постменопаузальных женщин наблюдалась обратная корреляция между *Lactobacillus* и сухостью во влагалище [140].

Влагалищное микробное сообщество находится в динамичном равновесии, колебания в котором происходят в ответ на гормональные изменения во время менструального цикла в сочетании с воздействием множества неблагоприятных фактором [205]. Многочисленными исследованиями также описана этническая вариабельность влагалищной

микробиоты [186, 187], однако механизм подобных различий не совсем понятен.

Известно, что низкий уровень эстрогенов вызывает структурные и химические изменения в урогенитальном тракте, при этом местное использование эстрогенов, может частично обратить эти изменения [106]. Постменопаузальный гипоэстрогенизм вызывает каскад событий, которые начинаются с истончения влагалищного эпителия, приводя к меньшему участию гликогена и более щелочному pH, который подавляет *Lactobacillus*. По этой причине сокращение популяции *Lactobacillus* способствует колонизации другими микроорганизмами. С другой стороны, эстрогены существенно важны в поддержании влагалищной микробиоты, поскольку эти гормоны регулируют влагалищный тропизм и состав его секрета, богатого гликогенами и другими моносахаридами, способствующими кислотному pH в процессе метаболизации *Lactobacillus*. Корреляция между *Lactobacillus*-доминирующей микрофлорой, низким влагалищным pH и защитой от инфекции хорошо известна. Локальная и системная заместительная терапия эстрогенами позволяет восстановить *Lactobacillus*-доминирующую микрофлору и улучшить эпителиальную дифференциацию и интеграцию урогенитального тракта [163]. Это утверждение лежит в основе различных стратегий по улучшению здоровья влагалища, и Испанское Общество Менопаузы (Spanish Menopause Society) подчеркивает, что применение пробиотиков для этой цели необходимо [70]. Рекомендации общества гласят: «невзирая на ограниченные доказательства для менопаузы, рекомендуется использование пробиотиков с *Lactobacillus* как дополнение в лечении урогенитальных инфекций». Хотя пробиотики и считаются безопасной пищевой добавкой, существует некоторое беспокойство из-за возможного влияние на риск рака молочной железы. Группа исследователей B.J. Fuhrman et al. (2014) изучали разнородность и состав фекальной микробиоты, содержание в ней эстрогенов, эстрогены сыворотки крови, метаболиты эстрогенов и соотношение метаболитов эстрогенов к исходному эстрогену

[99]. Ими было замечено, что такие соотношения могут считаться предиктивными для риска постменопаузального рака молочной железы. Исследователями продемонстрировано, что здоровые женщины в возрасте 55-69 лет с более разнообразной микробиотой кишечника подавляли повышенное уринарное соотношение гидроксилированных метаболитов эстрогена к исходному эстрогену.

Влагалищная микробиота играет важную роль в предотвращении колонизации патогенными микроорганизмами, включая инфекции, передаваемые половым путем [129, 147]. Менопауза также характеризуется многочисленными изменениями, которые сказываются и на анатомических структурах, и на микробиоте репродуктивного тракта женщины [151, 165]. При этом большинство исследований, проводимых в последние годы сосредоточены на изучении влагалищной микробиоты женщин репродуктивного возраста, в основном от 18 до 45 лет [66, 130]. Однако, человеческий микробиом претерпевает значительные возрастные изменения, и появляющаяся доказательная база подтверждает имеющиеся различия [56, 144]. Малоизученным остается аспект состава влагалищной микробиоты в период менопаузального перехода, на фоне гинекологической и сексуальной дисфункции. По мнению R.M. Brotman, et al., наиболее ассоциативен с периодом менопаузального перехода IV-A тип микробного сообщества, с низким статусом *Lactobacillus* и типично высокой распространенностью *Streptococcus* и *Prevotella*, которые предположительно играют роль в формировании и клинических проявлениях вульвовагинальной атрофии, свойственной этому периоду жизни женщин [67]. Переход к IV-A типу может начаться у женщин в период менопаузального перехода, в микробиоте влагалища которых доминировали *L. iners*, обладающие меньшими протективными свойствами и менее эффективными в поддержании стабильной влагалищной экосистемы [171]. M. Pleckaityte et al. выдвинули гипотезу, что инеролизин, холестерол-зависимый цитолизин, продуцируемый

L. iners, может играть важную роль в патогенезе изменений влагалищной микробиоты менопаузального перехода [162].

Функциональное равновесие между микробиотой влагалища и организмом хозяина чрезвычайно важно с точки зрения поддержания гинекологического и репродуктивного здоровья. Помимо генетических детерминант, инфекции, изменения в диете, образе жизни и гигиене, могут оказывать влияние на этот тонкий статус равновесного состояния [89]. Несмотря на большое количество публикаций, связанных с современным пониманием изменчивости влагалищного микробиома в различные фазы репродуктивного цикла женщин, а именно пубертата и менархе [206], менструаций [82], беременности [124], пре- и постменопаузы [2, 4, 5, 33, 34, 39, 151], отображающих функциональный (таксономический) статус и видовое разнообразие, существует определенная нехватка исследований, посвященных различным фазам менопаузального перехода.

Другая связь между микробиотой и постменопаузальным здоровьем - это кости. Такая связь установлена множеством исследований in vitro, на моделях животных и человека [95, 166, 188]. Так, например, терапия *L. reuteri* достоверно защищала от потери плотности кости у мышей после овариоэктомии [95]. Такая терапия может быть экономически оправданным подходом в сокращении потерь минеральной костной плотности в постменопаузе. Возможные механизмы объяснения благоприятного влияния на состояние костной ткани включают: синтез витаминов D, C, K и фолатов, которые вовлечены в кальциевый механизм и необходимы для образования костной ткани [160].

1.6. Влияние витамина D на влагалищное здоровье женщин в перименопаузе.

Низкие уровни эстрадиола, лежащие в основе патогенетических изменений периода перименопаузы, приводящие к формированию климактерических анатомо-функциональных изменений женской

репродуктивной сферы, отображаются также и на недостаточном созревании слизистой оболочки влагалища. Витамин D способен регулировать рост и дифференциацию клеток эпителия влагалища. Менопауза – значимый период, сказывающийся на качестве жизни женщин [195, 196]. Одна из распространенных проблем - это влагалищный дискомфорт [211]. До 40% женщин в перименопаузе и постменопаузе испытывают подобные проблемы [193], приводящие к утрате коллагена, эластина и гладкой мускулатуры влагалища [155]. Низкие уровни эстрадиола, которые обычно сопровождают женщин в менопаузе, могут приводить к нарушениям созревания слизистой эпителия [153]. Это состояние клинически представляется сухостью, болезненностью, зудом, раздражением и диспареунией [101], что в значительной степени мешает ежедневной активности, реализации сексуальности и партнерских взаимоотношений, нарушая качество жизни [202]. Терапевтические подходы, используемые для улучшения здоровья влагалища у женщин менопаузального перехода и менопаузы предполагают применение гормональной терапии и комплементарных мероприятий [102, 153]. Такое лечение в основном базируется на применении местной гормональной терапии, в форме вагинальных кремов, таблетированных форм или суппозиториев [100, 194]. Несмотря на установленную эффективность заместительной терапии эстрогенами в отношении снижения частоты связанных симптомов [125], гормональная терапия имеет ряд ограничений и противопоказаний [111, 201].

Витамины D и E используются для терапии менопаузальных нарушений и влагалищного дискомфорта [15, 189, 210]. Витамин D включается в процесс регуляции роста и дифференциации многих клеток, в особенности в тканях многослойного эпителия влагалища [96], что требует дальнейшего изучения использования витаминов и минералов наряду с гормональными средствами в перименопаузальном периоде.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДЫ И ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ.

Диссертационная работа была выполнена в 2017-2021 г.г. на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ России и в ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2» МЗ Краснодарского края, в рамках научных исследований кафедры «Региональные аспекты здоровья семьи жителей Краснодарского края» (201-2019 г.г.), регистрационный номер НИОКР АААА-А16-116022610067-6 от 26.02.2016.

2.1. Дизайн исследования.

Дизайн исследования определялся поставленной целью работы и вытекающими из этой цели задачами. менопаузе (1 год). На первом этапе нами из 137 пациенток возраста 40-55 лет, обратившихся с жалобами на симптомы вагинальной атрофии (зуд, жжение, сухость слизистой влагалища, диспареуния, дизурия), в соответствии с критериями включения и критериями исключения для проведения исследования было отобрано 109 женщин. В соответствии со STRAW+10 они были разделены на 3 группы: 1 группа соответствовала периоду раннего перехода в менопаузу и характеризовалась различной продолжительностью МЦ, стабильными колебаниями по продолжительности последовательных циклов (от 7 дней и выше), различным уровнем ФСГ, низкими показателями Ингибина В, продолжительностью аменореи до 60 дней, низким ЧАФ, n=34; 2 группа соответствовала позднему переходу в менопаузу и характеризовалась продолжительностью 1-3 года, аменореей от 60 дней и более, вероятным наличием вазомоторных симптомов, уровнем ФСГ выше 25 МЕ/л, низким уровнем Ингибина В, низким ЧАФ, n=39; 3 группа соответствовала ранней постменопаузе (1-ый её год), характеризовалась различным уровнем ФСГ, низким уровнем Ингибина В,

очень низким ЧАФ, вероятным наличием вазомоторных симптомов, n=36 (рис. 1).

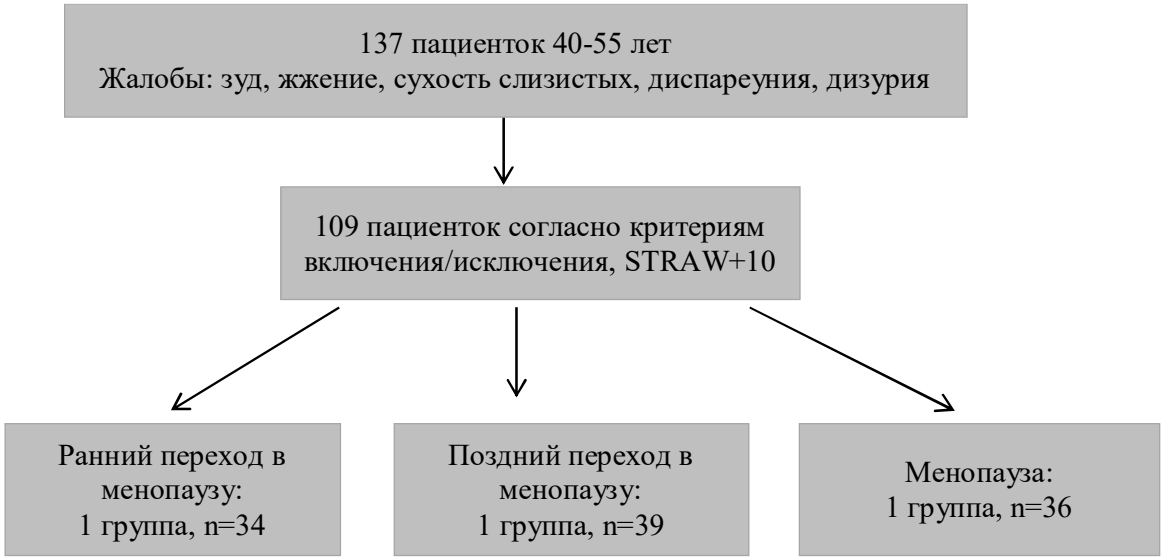

Рисунок 1 – Дизайн исследования

Все пациентки были обследованы в соответствии с приказом МЗ России №572н от 12.11.2012 г., этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (2013 г.), все исследования проводились в соответствии с Федеральным Законом от 21 ноября 2011 года № 323- ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

Пациентки, участвующие в исследовании, давали добровольное информируемое согласие, в котором максимально описана суть исследования. Для отбора пациенток и формирования групп исследования, были разработаны критерии включения и исключения. Дизайн исследования утвержден на заседании НЭК ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ России: протокол №57 от 17 ноября 2017 г.

Критерии включения:

1. Женщины старше 40 лет и младше 55 лет.
2. Женщины, находящиеся в перименопаузальном периоде согласно STRAW+10.

3. Пациентки способные, по мнению исследователя, выполнять условия протокола.
4. Пациентки, подписавшие письменное информированное согласие.

Критерии исключения:

1. Пациентки младше 40 лет и старше 55 лет.
2. Отсутствие ИППП, влагалищных кровотечений неясной этиологии, системной или местной антибактериальной терапии в течение 1 месяца, предшествующего исследованию, прием гормональной терапии в течение 6 месяцев до начала исследования.
3. Пациентки с индивидуальной непереносимостью используемых лекарственных средств.
4. Пациентки со склеротическим лишаем, дисплазией шейки матки, интраэпителиальной неоплазией влагалища.
5. Пациентки, страдающие онкологическими, аутоиммунными заболеваниями.
6. Пациентки с декомпенсированными экстрагенитальными заболеваниями.
7. Отсутствие добровольного информированного согласия.

Пациенткам назначалась терапия, включающая гормональную терапию, лактобактерии, витаминно-минеральные комплексы, синбиотики.

2.2. Клинические методы исследования.

В группах изучался общий и специальный анамнез, проведено клиническое обследование с целью выяснить наиболее значимые факторы развития перименопаузальных симптомов для каждого периода: раннего перехода в менопаузу, позднего перехода в менопаузу и в менопаузе. Группы также были сформированы в соответствии с тремя стадиями перименопаузы, которым они соответствовали: группа 1 – пациентки, находящиеся в раннем переходе в менопаузу согласно STRAW+10 (n=34), группа 2 - в позднем переходе в менопаузу согласно STRAW+10 (n=39), группа 3 – в менопаузе в

течение года согласно STRAW+10 (n=36). При изучении анамнеза особый акцент был сделан на препубертатном периоде и периоде пубертата – факторах влияния на формирование репродуктивного здоровья [Карахалис Л.Ю., диссертация], изучена сопутствующая экстрагенитальная патология и гинекологическая заболеваемость, а также репродуктивный анамнез. Изучены массо-ростовые показатели, проведен расчет индекса массы тела (ИМТ) по формуле: количество кг, деленное на квадратный метр тела (кг/м^2).

2.3. Лабораторные методы исследования.

Стандартным способом, утром, натощак, из локтевой вены через 12-14 часов после последнего приема пищи набирали кровь для проведения анализов. У пациенток определяли биохимические показатели крови, включая коагулограмму [фибриноген, N=2,0-4,0 г/л; антитромбин-III, N=80-120%; PAI-I, N=1-7 ед/мл] и показатели углеводного обмена [глюкоза крови, N=3,9-5,8 ммоль/л]. Определяли уровень фолиевой кислоты (витамин B_9), N=4,6-18,7 нг/мл; уровень витамина D_3, N=30-100 нг/мл; витамина B_{12}, N=191-663 пг/мл; витамин С, N=0,1-2,2 нг/мл; кальций (Ca) ионизированный, N=1,16-1,32 ммоль/л; магний (Mg), N=0,77-1,03 мМоль/л; цинк, N=10,4-16,4 мкмоль/л; фосфор, N=0,81-1,45 ммоль/л; железо (Fe), N=4,1-24,0 мкмоль/л; ферритин, N=10-160 мкг/л. Определение показателей проводилось в сыворотке крови с использованием биохимического анализатора Cobas Integra, Cobas Emira («Roche», Швейцария).

Определение уровня гормонов крови проводили на 2-3 дни менструального цикла (МЦ) или при его отсутствии произвольно, натощак до 09.00 утра через 2-3 часа после сна путем забора крови из локтевой вены. Исследовали уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), N=25,5-134,8 мМЕ/мл; лютеинизирующего гормона (ЛГ), N=7,7-58,5 мМЕ/мл; тиреотропного гормона (ТТГ), N=0,27-4,2 мМЕ/л; эстрадиола, N=18,4-201 рМоль/л; Ингибина В, N=40-170 пг/мл. Все исследования проводились с

использованием гормонального анализатора Cobas Core II («Roche», Швейцария) и тест-системы иммунохемилюминесценции «IMMULITE».

Определение показателей общего анализа крови проводили утром натощак до 09.00 независимо от дня цикла (при его наличии). Исследовали уровень эритроцитов, N=3,8-5,3 х 10^{12}/л; лейкоцитов, N=4,5-11,0 х 10^{9}/л; гемоглобина, N=117-155 г/л; гематокрита, N=35-45%; скорость оседания эритроцитов (СОЭ), N=0-30 мм/ч.

2.4. Исследование вагинального отделяемого.

Фемофлор®16 представляет молекулярно-биологическое исследование качественного и количественного состава микрофлоры влагалищной жидкости (ВЖ) путем проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. Фемофлор®16 позволяет определить 25 показателей, включая контроль взятия материала, общую бактериальную массу (ОБМ) и 23 микроорганизма. Забор образцов проводился одноразовым стерильным зондом с погружением материала в специальные пластиковые пробирки 1,5 мл в объеме, содержащие 300 мкл стерильного физиологического раствора. Пациентка соблюдала правила забора: перед исследованием исключались любые манипуляции (туалет половых органов, спринцевания), материал не содержал примесь крови, имел минимальное количество слизи. Перед взятием материала были исключены мануальные осмотры, соскобы из влагалища брались одноразовым зондом с боковой стенки влагалища. После забора материала зонд с биоматериалом погружали в пробирку с транспортной средой, тщательно прополоскав. Зонд после этого извлекался из пробирки, прижимая его к стенке пробирки для удаления лишней жидкости. Время от взятия материала до исследования не превышало 24 часа. Во всех образцах контроль взятия материала (КВМ) был выше 4,0 [23]. Перед проведением исследования проводилось центрифугирование при 13 000 G в течение 10 минут. Выделение ДНК и РНК из материала

исследования было проведено с использованием реагентов для выделения нуклеиновых кислот ПРОБА-НК (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия).

Амплификация осуществлялась в режиме «реального времени» (РВ) при помощи прибора «ДТ-964» («ДНК-Технология», Россия). На каждом цикле амплификации проводили измерение уровня флуоресценции по каналам FAM, HEX, ROX. Результаты обрабатывались автоматически с использованием программного обеспечения.

Тип микробиоценоза оценивали по доле лактобациллярной флоры: при доле лактобактерий в ОБМ 80% и выше, считали, что у пациентки имеется «нормоценоз», при полном отсутствии лактобактерий или их доле в ОБМ менее 80% считали, что у обследуемой имелся «дисбиоз».

Проведение pH-метрии, которое заключалось в измерении pH ВЖ с помощью пластиковых лакмусовых тестовых полосок производителя «Биосенсор АН» с определением уровня pH на основании изменения цвета, которое обозначает степень активности ионов водорода в растворе, количественно выражающее его кислотность или щелочность, уровень равный 7 называют нейтральным. Индикаторная тест-полоска размером (3-6) ′ (60-90) мм, выполняет функцию подложки, на которой расположен сенсорный элемент. Результат оценивали через 5 мин. Сенсорный элемент – это специально обработанный pH-индикаторами (бромтимоловым синим и метиловым красным) материал, размером (3-6) ′ (3-6) мм из фильтровальной бумаги, расположенный на расстоянии 1-2 мм от края подложки, который обеспечивает реакцию с образованием окрашенного комплекса и служит для определения pH. Полоска вводилась в правый заднебоковой свод влагалища, прижималась к его стенкам на 10 секунд. Оценка результата проводилась сопоставлением полученной цветовой окраски тест-полоски со шкалой сравнения в упаковке [23, 28, 40]. Использовали Кольпо-тест pH («Биосенсор АН», Россия) с возможностью определения pH от 3,0 до 7,0 и шагом деления 0,2–0,3–0,5.

2.5. Определение индекса созревания эпителия влагалища.

Оценка индекса созревания эпителия влагалища (ИСЭВ) проводили по формуле:

ИСЭВ = 0,5 х кол-во промежуточных клеток (%) +

1 х ко-во поверхностных клеток (%).

Норма – 65% и выше поверхностных клеток.

2.6. Индекс вагинального здоровья.

Оценка степени атрофических изменений влагалища проводилась по общепринятой методике определения индекса вагинального здоровья (ИВЗ), предложенной G. Bachmann в 1994 году. Оценка проводилась по 5 показателям: объем и качество влагалищных выделений, уровень pH влагалищной жидкости, состояние эпителия влагалища: его увлажнение, эластичность, признаки истончения, возможность травматизации. Каждый параметр оценивался по 5-ти балльной шкале, с последующим суммированием результатов. Суммарно 25 баллов соответствовали нормальному состоянию влагалища; 20 - незначительной атрофии, 15 баллов и ниже – наличию объективных проявлений атрофических изменений (табл. 1).

Таблица 1 – Индекс вагинального здоровья (Bachmann G., 1994)

Значение ИВЗ	Эластичность	Транссудат	pH	Эпителиальная целостность	Влажность
1 балл-высшая степень атрофии	Отсутствует	Отсутствует	>6,1	Петехии, кровоточивость	Выраженная сухость, поверхность воспалена
2 балла-выраженная атрофия	Слабая	Скудный, поверхностный, желтый	5,6-6,0	Кровоточивость при контакте	Выраженная сухость, поверхность не воспалена
3 балла-умеренная атрофия	Средняя	Поверхностный, белый	5,1-5,5	Кровоточивость при соскабливании	Минимальная
4 балла-незначительная атрофия	Хорошая	Умеренный, белый	4,7-5,0	Не рыхлый, тонкий эпителий	Умеренная
5 баллов	Отличная	Достаточный, белый	<4,6	Нормальный эпителий	Нормальная

2.7. Ультразвуковое исследование органов малого таза.

УЗИ всем пациенткам проводили на аппарате ультразвукового исследования (УЗИ) ALOCA prosound SSD-3500 SX, Япония при помощи трансвагинального датчика. При сохранённом менструальном цикле УЗИ проводили на 2-3 его день, при отсутствии менструального цикла – произвольно. У каждой пациентки фиксировали состояние срединного маточного эха (М-эхо), оценивали его эхогенность, структуру, измеряли передне-задний размер. За норму нами бы принят размер М-эхо, который не превышал 4 мм в постменопаузе и 7 мм в периоды перехода в менопаузу. При исследовании яичников фиксировали не только его размеры, но и производили подсчет числа антральных фолликулов (ЧАФ). Антральные фолликулы представляют из себя фолликулы небольшого размера, диаметром от 2 мм до 8 мм, число которых соотносится с числом примордиальных фолликулов. Количество антральных фолликулов менее 4-х считается очень низким, от 4 до 7 – низким, от 8 до 10 – несколько сниженным и т.д. и используется для определения яичникового резерва [24, 25, 185]. Проведенные исследования не выявили противопоказаний для назначения локальной терапии. УЗИ проводили в одно и тоже время суток с 10.0 до 12.00.

2.8. Маммография.

Всем пациенткам проведено рентгенмаммографическое исследование в двух проекциях до назначения локальной терапии, содержащей эстриол. У всех обследованных данные маммографии соответствовали картинам BI-RADS 1 и 2, что свидетельствует об отсутствии противопоказаний.

2.9. PAP-тест.

Забор материала для проведения PAP-теста осуществляли при помощи цервикальной щетки с экзоцервикса, с участка на границе многослойного эпителия и цилиндрического эпителия цервикального канала и из нижней

трети эндоцервикса. Материал окрашивался гематоксилином или оранжевым красителями, затем кислым красителем эозином. После чего определяли изменения ядер и цитоплазмы клеток. Клеточный состав и его описание было классифицировано по терминологической системе Бетесда (табл. 2). PAP-тест проводился до назначения локальной терапии эстриолом.

Таблица 2 – Терминология системы Бетесда (пересмотр 2004 г.)

NILM	Negative for intraepithelial lesion or malignancy	Отсутствие интраэпителиальных изменений или злокачественной опухоли
ASC	Atypical squamous cells	Атипические клетки плоского эпителия
ASC-US	Atypical squamous cells of undertermined significance	Атипические клетки плоского эпителия неясного генеза
ASC-H	Atypical squamous cells cannot exclude HSIL	Атипические клетки плоского эпителия, не позволяющие исключить высокую степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения
CIN I, II, III	Cervical intraepithelial neoplasia grade I, II, III	Цервикальная интраэпителиальная неоплазия I, II или III степени
CIS	Carcinoma *in situ*	Карцинома *in situ*
SIL	Squamous intraepithelial lesion	Плоскоклеточное интраэпителиальное поражение
HSIL	High grade squamous intraepithelial lesion	Высокая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения
LSIL	Low grade squamous intraepithelial lesion	Низкая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения
AGS	Atypical glandular cells	Атипичные железистые клетки
AGS, favor neoplastic	Atypical glandular cells, favor neoplastic	Атипические железистые клетки, похожие на неопластичные
AGUS-NOS	Atypical glandular cells of undetermined significance not otherwise specified	Атипические железистые клетки, неопределенные
AIS	Adenocarcinoma *in situ*	Аденокарцинома *in situ*

Проведенное исследование противопоказаний для назначения терапии не выявило.

2.10. Статистический анализ.

Статистический анализ проведен в среде пакета STATISTICA 10 (Tibco, USA) и Microsoft Excel 2016. В большинстве случаев характер распределения показателей отличался от нормального, поэтому были использованы непараметрические методы математической статистики. Наряду со средним арифметическим (M) и среднеквадратическим (стандартным) отклонением (m), данные были охарактеризованы медианой (Me), нижней и верхней квартили [25;75%]. Для исследования структуры взаимосвязи между качественными показателями использовали метод кросстабуляции – таблицы сопряженности. Оценку статистической значимости отличия показателей в группах больных проводили при помощи непараметрического критерия Манна-Уитни, двустороннего критерия Стьюдента, критерия Вилкоксона. Оценку взаимосвязи между качественными показателями, характеризующими анализируемые группы, осуществляли критериями Хи-квадрат Пирсона, Максимум правдоподобия (М-П) Хи-квадрат, также непараметрическими коэффициентами корреляции Фи, Крамера, Спирмена, коэффициента сопряженности. Считали, что если $|R| \leq 0{,}25$, то корреляция слабая, если $0{,}25 < |R| \leq 0{,}75$ – корреляция умеренная, $|R| > 0{,}75$ – корреляция сильная. Во всех критериях использовали общепринятый уровень статистической значимости p=0,05 [45].

ГЛАВА 3. ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ ПЕРИОД КАК МАРКЕР ТЕЧЕНИЯ КЛИМАКТЕРИЯ (собственные данные).

3.1. Клинико-анамнестическая характеристика женщин перименопаузального периода.

В проводимом исследование приняло участие 109 женщин в возрасте от 42 до 53 лет, которые были распределены в три группы: 1 группа – ранний переход в менопаузу (n=34), 2 группа – поздний переход в менопаузу (n=39), 3 группа – менопауза в течение года (n=36). В таблице 3 представлена характеристика обследованных женщин по группам, по возрасту и ИМТ.

Таблица 3 – Клиническая характеристика пациенток исследуемых групп

Показатели	Группа 1, n=34 M±m Me [25%;75%]	Группа 2, n=39 M±m Me [25%;75%]	Группа 3, n=36 M±m Me [25%;75%]	p
Возраст, лет	45,56±1,76 46,0 [44,0;47,0]	48,31±1,08 48,0 [48,0;49,0]	50,17±1,30 50,0 [49,0;51,0]	p^{1-2}=0,000 p^{1-3}=0,000 p^{2-3}=0,000
ИМТ, кг/м^2	25,96±2,97 25,0 [23,9;28,1]	26,0±2,75 25,4 [23,8;28,5]	27,88±3,19 26,85 [25,55;30,0]	p^{1-2}=1,000 p^{1-3}=0,017 p^{2-3}=0,040

В соответствии с формированием клинических групп, достоверная разница в возрасте между ними была ожидаема и составила между всеми группами p=0,000 (рис. 2). Нами выявлена сильная корреляция между стадиями перименопаузы и возрастом, R=0,818.

Определяемый ИМТ в клинических группах показал, что между показателями среднего арифметического у пациенток 1 и 2 групп, статистической разницы не выявлено: ИМТ в 1 группе=26,0(3,0) кг/м^2 и во 2 группе – 26,0(3,0) кг/м^2. А вот между показателями среднего арифметического 1 и 3 групп (p=0,017) и между аналогичными показателями 2 и 3 групп

(p=0,040) имеется статистическая разница (рис. 3). Корреляция между стадиями перименопаузы и ИМТ составила – R=0,268 и является умеренной.

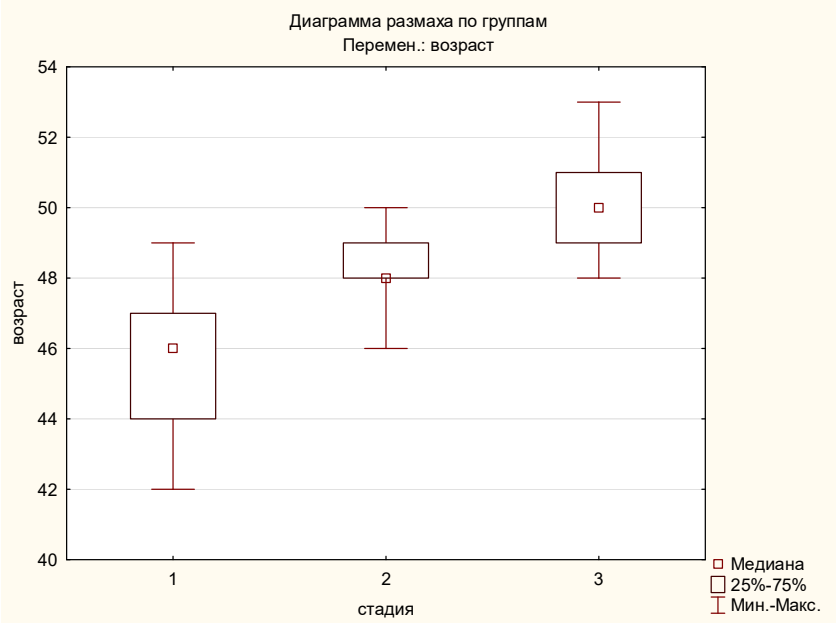

Рисунок 2 – Возрастные параметры клинических групп у пациенток перименопаузального периода (лет)

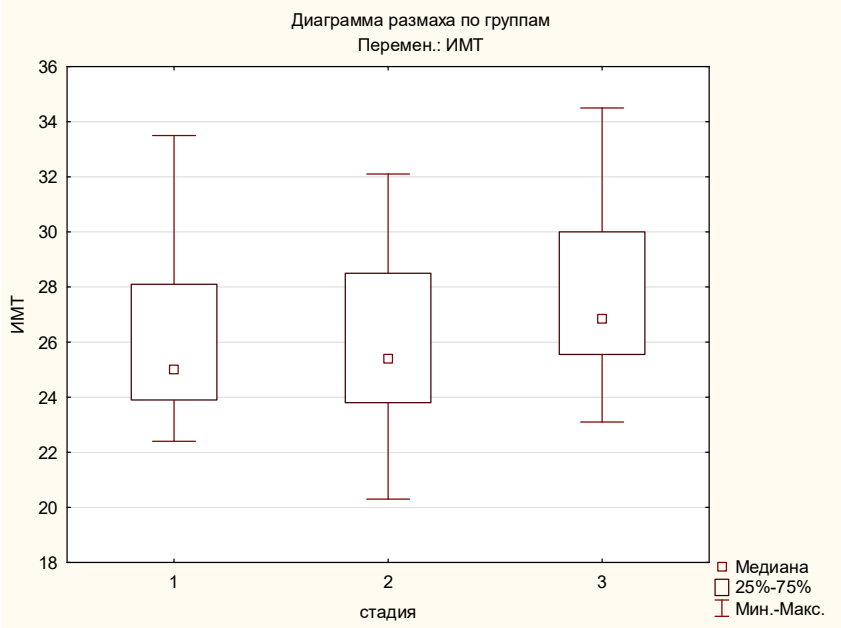

Рисунок 3 – Показатели ИМТ (кг/м^2) в клинических группах

Анализируя репродуктивное здоровье, мы изучили становление и последующее функционирование МЦ у пациенток клинических групп, что соответствовало их репродуктивному периоду, частоту беременностей и их исходы (табл. 4).

Таблица 4 – Характеристика менструальной и репродуктивной функций в клинических группах

Показатели	Группа 1, n=34 M±m, Me [25%;75%]	Группа 2, n=39 M±m, Me [25%;75%]	Группа 3, n=36 M±m, Me [25%;75%]	p
Менархе, лет	12,03±1,0 12,0 [11,0;13,0]	13,0±1,21 13,0 [12,0;14,0]	13,81±1,31 14,0 [13,0;15,0]	p^{1-2}=0,005 p^{1-3}=0,000 p^{2-3}=0,045
Длительность менструации, дни	5,44±1,19 5,0 [5,0;6,0]	5,44±1,07 5,0 [5,0;6,0]	5,44±1,11 6,0 [5,0;6,0]	p^{1-2}=1,000 p^{1-3}=1,000 p^{2-3}=1,000
Длительность МЦ, дни	29,03±1,88 29,0 [28,0;30,0]	29,18±2,19 29,0 [28,0;30,0]	28,39±1,40 28,0 [28,0;29,5]	p^{1-2}=1,000 p^{1-3}=0,382 p^{2-3}=0,333
Всего беременностей, число	2,47±1,02 2,0 [2,0;3,0]	2,72±1,17 2,0 [2,0;4,0]	2,61±1,08 2,0 [2,0;3,5]	p^{1-2}=1,000 p^{1-3}=1,000 p^{2-3}=1,000
Артифициальные аборты, число	0,29±0,58 0 [0;0]	0,23±0,54 0 [0;0]	0,33±0,68 0 [0;0]	p^{1-2}=1,000 p^{1-3}=1,000 p^{2-3}=1,000
Самоаборты, число	0,21±0,48 0 [0;0]	0,21±0,57 0 [0;0]	0,25±0,55 0 [0;0]	p^{1-2}=1,000 p^{1-3}=1,000 p^{2-3}=1,000
Неразвивающиеся беременности, число	0,09±0,29 0 [0;0]	0,18±0,51 0 [0;0]	0,11±0,32 0 [0;0]	p^{1-2}=1,000 p^{1-3}=1,000 p^{2-3}=1,000
Внематочная беременность, число	0,12±0,33 0 [0;0]	0,18±0,51 0 [0;0]	0,19±0,40 0 [0;0]	p^{1-2}=1,000 p^{1-3}=1,000 p^{2-3}=1,000
Роды, число	1,76±0,55 2,0 [2,0;2,0]	1,92±0,66 2,0 [2,0;2,0]	1,72±0,74 2,0 [1,0;2,0]	p^{1-2}=1,000 p^{1-3}=1,000 p^{2-3}=0,789

Между всеми группами выявлена значимая разница в наступлении менархе: между 1 и 2 группами p=0,005; между 2 и 3 группами p=0,045 и

между 1 и 3 группами p=0,000. Между возрастом менархе и стадиями перименопаузы имеется умеренная корреляция – R=0,532 (табл. 4, рис. 4).

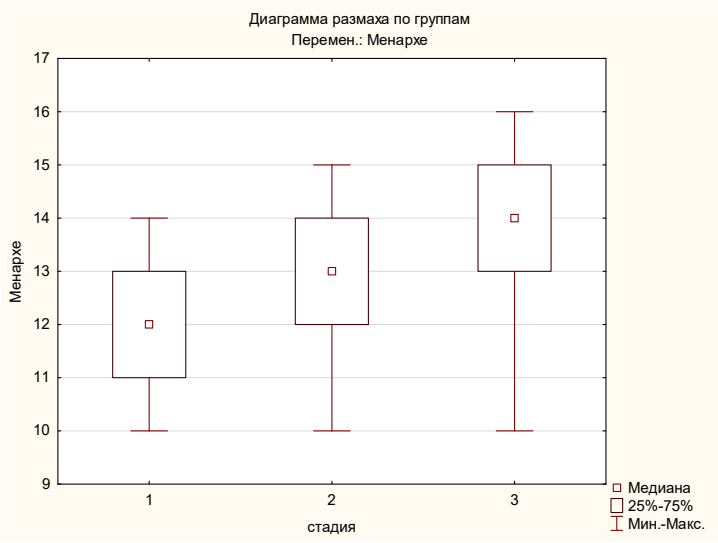

Рисунок 4 – Возраст менархе в группах исследования (лет)

При анализе длительности менструации значимой разницы между группами не выявлено (табл. 4; рис. 5), p=1,0. Отсутствовала разница и в длительности МЦ: p^{1-2}=1,000; p^{1-3}=0,382; p^{2-3}=0,333 (табл. 4, рис. 6).

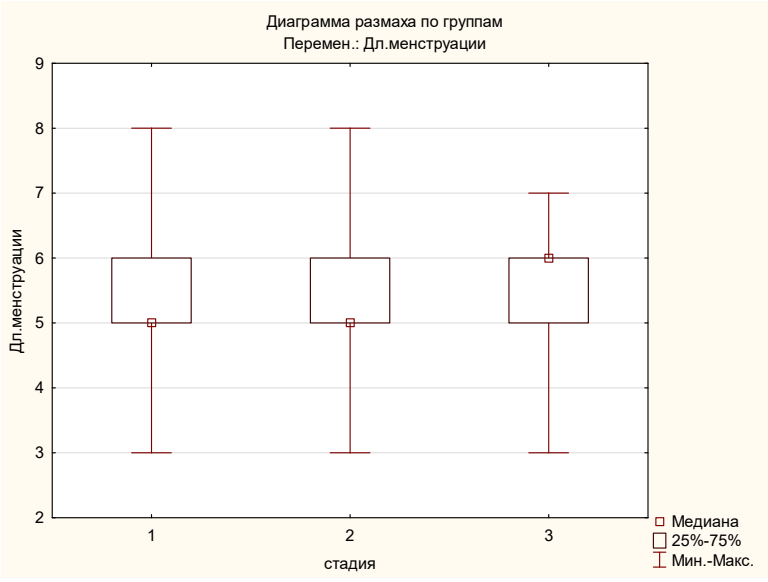

Рисунок 5 – Длительность менструации в группах в возрасте репродукции (дни)

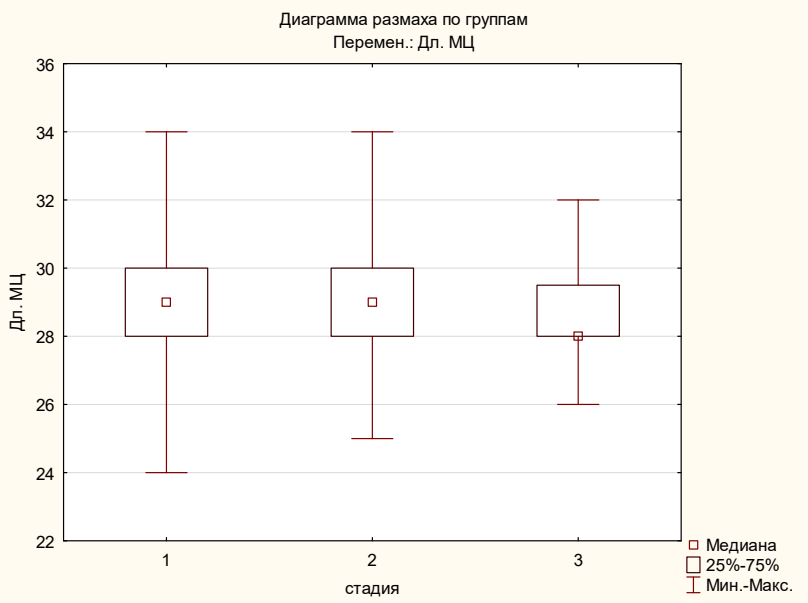

Рисунок 6 – Длительность МЦ в группах в возрасте репродукции (дни)

Оценка болезненности менструаций в возрасте репродукции, их обильности в этот же период, представленна в таблице 5. Значимой разницы этих характеристик между группами не выявлено, p>0,05.

Таблица 5 – Болезненность и количество теряемой крови в менструацию в репродуктивном периоде (анамнез)

Характеристика менструации	1 группа, n=34		2 группа, n=39		3 группа, n=36		p
	абс	%	абс	%	абс	%	
Болезненные	10	29,41	6	15,38	6	16,67	p^{1-2}=0,268 p^{1-3}=0,284 p^{2-3}=0,196
Обильные	6	17,65	7	17,95	7	19,44	p^{1-2}=0,978 p^{1-3}=0,978 p^{2-3}=0,846

Между всеми группами отсутствовала статистическая разница в количестве беременностей и числе родов (табл. 4; рис. 7), а также в числе артифициальных, самопроизвольных абортов, неразвивающихся беременностей и частоте внематочной беременности (табл. 4; рис. 8).

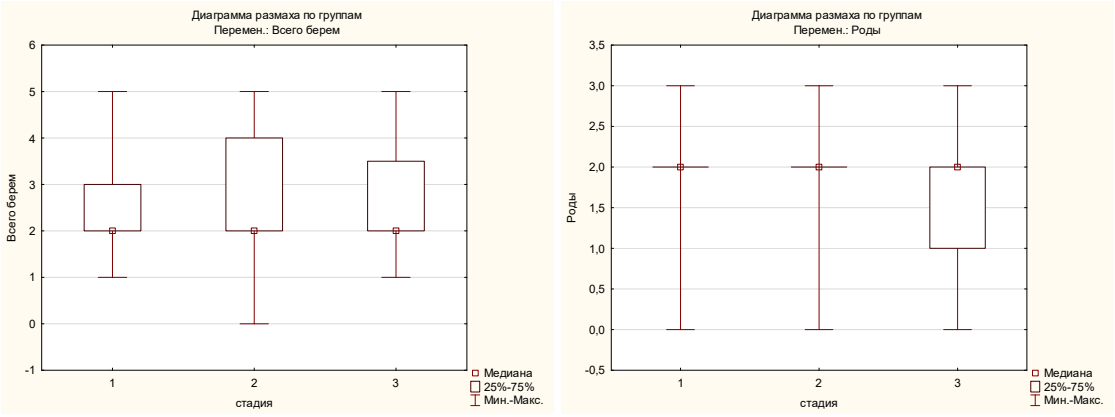

Рисунок 7 – Число беременностей и родов в клинических группах (абс.)

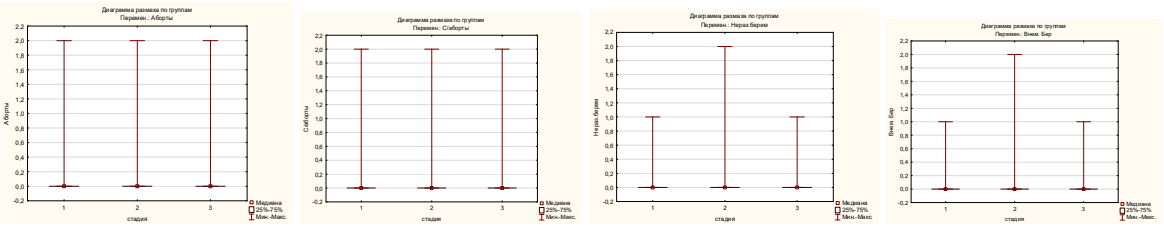

Рисунок 8 – Число артифициальных и самопроизвольных абортов, неразвивающихся и внематочных беременностей в клинических группах (абс.)

Анализ показал, что частота экстрагенитальной патологии имеет связь с возрастом (табл. 6).

Таблица 6 – Частота экстрагенитальной патологии в клинических группах

Заболевания	1 группа, n=34		2 группа, n=39		3 группа, n=36		p
	абс	%	абс	%	абс	%	
Сердечно-сосудистые	7	20,59	20	51,28	27	75,0	p^{1-2}=0,000 p^{1-3}=0,000 p^{2-3}=0,000
Кожные	6	17,65	6	15,38	10	27,78	p^{1-2}=0,371 p^{1-3}=0,382 p^{2-3}=0,285
Щитовидной железы	10	29,41	18	46,15	13	36,11	p^{1-2}=0,329 p^{1-3}=0,328 p^{2-3}=0,590
Избыточный вес и ожирение	17	50,0	23	58,97	29	80,56	p^{1-2}=0,023 p^{1-3}=0,019 p^{2-3}=0,007

ИМВП	17	50,0	16	41,03	18	50,0	p^{1-2}=0,667 p^{1-3}=0,666 p^{2-3}=0,982
ЖКТ	10	29,41	23	58,97	18	50,0	p^{1-2}=0,037 p^{1-3}=0,034 p^{2-3}=0,095
Нервной системы	3	8,82	11	28,21	17	47,22	p^{1-2}=0,002 p^{1-3}=0,001 p^{2-3}=0,000
Травмы костей	2	5,88	9	23,08	9	25,0	p^{1-2}=0,075 p^{1-3}=0,058 p^{2-3}=0,042
ФКМ	9	26,41	11	28,21	12	33,33	p^{1-2}=0,804 p^{1-3}=0,806 p^{2-3}=0,530
ВДП	7	20,59	8	20,51	12	33,33	p^{1-2}=0,347 p^{1-3}=0,358 p^{2-3}=0,214
Анемия	10	29,41	15	38,46	11	30,56	p^{1-2}=0,663 p^{1-3}=0,666 p^{2-3}=0,938

Между всеми группами имеется статистически значимая разница в частоте сердечно-сосудистой патологии (ССП), p=0,000 (табл. 6). Имеется умеренная корреляция между ССП и стадиями перименопаузы, R=0,435. Выявлена значимая разница в частоте избыточного веса и ожирения между всеми группами: p^{1-2}=0,023; p^{1-3}=0,019; p^{2-3}=0,007 (табл. 6). Умеренная корреляция между избыточным весом, ожирением и стадиями перименопаузы составила R= -0,256. Имеется статистическая разница в частоте заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) между 1-2 и 1-3 группами: p^{1-2}=0,037; p^{1-3}=0,034 (табл. 6), при отсутствии таковой между 2 и 3 группами (p^{2-3}=0,095). Между всеми группами имеется разница в частоте заболеваний нервной системы, с ростом частоты встречаемости неврологической патологии с возрастом: p^{1-2}=0,037; p^{1-3}=0,034; p^{2-3}=0,000 (табл. 6), а умеренная корреляция между частотой нервной патологии и стадиями перименопаузы составила R=0,340. Статистические отличия в частоте травм костей выявлены только между 2 и 3 группами: p^{2-3}=0,042 (табл. 6). При этом корреляция между

стадиями перименопаузы и числом пациенток с травмами костей была слабой R=0,195. Разница между группами в частоте инфекций мочевыводящих путей (ИМВП), заболеваний верхних дыхательных путей (ВДП), частоте фиброзно-кистозной мастопатии (ФКМ) и анемии отсутствовала (p>0,05).

Все пациентки имели определенный гинекологический анамнез, частота которого по группам представлена в таблице 7.

Таблица 7 – Частота гинекологической патологии в группах исследования

Заболевания	1 группа, n=34		2 группа, n=39		3 группа, n=36		p
	абс	%	абс	%	абс	%	
СПЯ	11	32,35	16	41,03	15	41,67	p^{1-2}=0,670 p^{1-3}=0,667 p^{2-3}=0,434
Бесплодие	7	20,59	14	35,90	12	33,33	p^{1-2}=0,324 p^{1-3}=0,309 p^{2-3}=0,260
ВЗОМТ	10	29,41	9	23,08	9	25,0	p^{1-2}=0,821 p^{1-3}=0,822 p^{2-3}=0,685
БВ	12	35,29	9	23,08	9	25,0	p^{1-2}=0,465 p^{1-3}=0,473 p^{2-3}=0,350
ИППП	12	35,29	16	41,03	10	27,78	p^{1-2}=0,484 p^{1-3}=0,481 p^{2-3}=0,498
ВВК	6	17,65	15	38,46	9	25,0	p^{1-2}=0,128 p^{1-3}=0,127 p^{2-3}=0,526
Вагинит	13	38,24	16	41,03	12	33,33	p^{1-2}=0,787 p^{1-3}=0,786 p^{2-3}=0,666
Цервицит	14	41,18	18	46,15	13	36,11	p^{1-2}=0,677 p^{1-3}=0,677 p^{2-3}=0,657
Миома матки	7	20,59	7	17,95	12	33,33	p^{1-2}=0,255 p^{1-3}=0,265 p^{2-3}=0,205
Эндометриоз	6	17,65	10	20,64	7	19,44	p^{1-2}=0,675 p^{1-3}=0,679

							p^{2-3}=0,873
Придатковые образования	4	11,76	5	12,82	4	11,11	p^{1-2}=0,974 p^{1-3}=0,974 p^{2-3}=0,929
Гиперплазия эндометрия	3	8,82	8	20,51	10	27,78	p^{1-2}=0,129 p^{1-3}=0,110 p^{2-3}=0,457
Полипы	5	14,71	7	17,95	8	22,22	p^{1-2}=0,717 p^{1-3}=0,717 p^{2-3}=0,420

Между группами в частоте гинекологической патологии статистическая разница ни по одной из имеющихся в анамнезе патологий не достигнута, p>0,05. Однако, между числом пациенток с ГЭ и стадиями перименопаузы, имелась слабая корреляционная связь – R=0,192.

Нами проведен анализ использования современных контрацептивных средств нашими пациентками в репродуктивный период их жизни (табл. 8).

Таблица 8 – Использование контрацептивов в клинических группах

Контрацептив	1 группа, n=34		2 группа, n=39		3 группа, n=36		p
	абс	%	абс	%	абс	%	
КОК	19	55,88	17	43,59	16	44,44	p^{1-2}=0,514 p^{1-3}=0,514 p^{2-3}=0,351
ВМС	5	2,94	15	38,46	13	36,11	p^{1-2}=0,010 p^{1-3}=0,086 p^{2-3}=0,127
Презерватив	20	58,82	11	28,21	18	50,0	p^{1-2}=0,024 p^{1-3}=0,504 p^{2-3}=0,022

Наиболее высокие показатели использования комбинированных оральных контрацептивов (КОК) были в 1 группе (ранний переход в менопаузу), затем в 3 группе (менопауза) и практически на этих же цифрах во 2 группе (поздний переход в менопаузу) при p>0,05 между группами. Внутриматочная система (ВМС) левоноргестрел-выделяющая «Мирена» чаще

использовалась пациентками 2-ой (38,46%) и 3-ей (36,11%) групп, также с отсутствием статистически достоверной разницы между 1-3 и 2-3 группами, p>0,05. Имелась статистическая разница в использовании ВМС только между 1 и 2 группами, p=0,010. При сравнении частоты использования презервативов между 1-2 и 2-3 группами выявлена статистически значимая разница: p=0,024 и p=0,022 соответственно, которая отсутствовала между 1 и 3 группами, p=0,504.

3.2. Клинические жалобы пациенток групп исследования.

При осмотре пациентки предъявляли жалобы на зуд, жжение, сухость слизистой влагалища, диспареунию и дизурию. Нами был проведен сравнительный анализ распределения вагинальных симптомов в перименопаузальном периоде по степени их выраженности и по группам (табл. 9). При анализе числа пациенток в группах с отсутствием того или иного симптома, между группами выявлена статистически достоверная разница, p=0,000.

Таблица 9 – Распределение вагинальной симптоматики в клинических группах

Клинические проявления	1 группа, n=34		2 группа, n=39		3 группа, n=36		p
	абс	%	абс	%	абс	%	
Зуда нет	19	55,88	21	53,85	16	44,44	p^{1-2}=0,000 p^{1-3}=0,000 p^{2-3}=0,008
Зуд легкой степени	9	26,47	1	2,56	0	0	
Зуд средней степени	6	17,65	14	35,90	8	22,22	
Зуд тяжелой степени	0	0	3	7,69	12	33,33	
Жжения нет	20	58,82	14	35,90	7	19,44	p^{1-2}=0,000 p^{1-3}=0,000 p^{2-3}=0,000

Жжение легкой степени	13	38,24	14	35,90	9	25,0	
Жжение средней степени	1	2,94	11	28,21	15	41,67	
Жжение тяжелой степени	0	0	0	0	5	13,89	
Сухости нет	22	64,71	14	35,90	10	27,78	p^{1-2}=0,000 p^{1-3}=0,000 p^{2-3}=0,000
Сухость легкой степени	10	29,41	2	5,13	0	0	
Сухость средней степени	2	5,88	20	51,28	17	47,22	
Сухость тяжелой степени	0	0	3	7,69	9	25,0	
Диспареунии нет	22	64,71	13	33,33	9	25,0	p^{1-2}=0,000 p^{1-3}=0,000 p^{2-3}=0,000
Диспареуния легкой степени	9	26,47	10	25,64	3	8,33	
Диспареуния средней степени	3	8,82	16	41,03	15	41,67	
Диспареуния тяжелой степени	0	0	0	0	9	25,0	
Дизурии нет	22	64,71	23	58,97	17	47,22	p^{1-2}=0,000 p^{1-3}=0,000 p^{2-3}=0,004
Дизурия легкой степени	9	26,47	6	15,38	0	0	
Дизурия средней степени	3	8,82	10	25,64	11	30,56	

Дизурия тяжелой степени	0	0	0	0	8	22,22	

Тяжесть выраженности симптомов зуда, жжения, сухости, дизурии и диспареунии нарастала от 1 группы к 3-ей (табл. 9). Наиболее часто в перименопаузе пациентки жаловались на жжение, которая выявлено у 62,39%, на втором месте по частоте была жалоба на диспареунию (59,63%), на третьем - жалоба на сухость слизистой влагалища (57,80%), на четвертом зуд (48,62%) и на пятом месте была жалоба на дизурические расстройства (43,12%). Имеется умеренная корреляция между стадиями перименопаузы и зудом (R=0,252), жжением (R=0,457), сухостью (R=0,460), диспареунией (R=0,466), дизурией (R=0,270).

Таким образом, описанная картина нарастания симптомов в перименопаузе от одного периода к другому, связана с изменением общего состояния, гормонального фона и состояния микробиоты влагалища.

3.3. Исходные лабораторные показатели крови в группах исследования.

3.3.1. Общий анализ крови.

Из всех показателей общего анализа крови (ОАК) наиболее значимыми для сравнения были уровни эритроцитов, лейкоцитов, гемоглобина, гематокрита и скорости оседания эритроцитов (СОЭ) (табл. 10).

Таблица 10 – Показатели общего анализа крови в клинических группах

Показатели	Группа 1, n=34 M±m Me [25%;75%]	Группа 2, n=39 M±m Me [25%;75%]	Группа 3, n=36 M±m Me [25%;75%]	p
Эритроциты, $x10^{12}$/л	4,33±0,36 4,32 [4,0;4,69]	4,46±0,34 4,4 [4,21; 4,74]	4,52±0,32 4,5 [4,3;4,78]	p^{1-2}=0,415 p^{1-3}=0,069 p^{2-3}=1,000
Лейкоциты, $x10^{9}$/л	5,76±0,85 5,7	5,83±0,67 5,8	5,89±0,64 5,8	p^{1-2}=1,000 p^{1-3}=0,732

	[5,0;6,2]	[5,23;6,40]	[5,45;6,35]	p^{2-3}=1,000
Гемоглобин, г/л	121,38±6,7 121,0 [117,0;125,0]	117,64±8,09 119,0 [110,0;125,0]	124,94±11,01 124,0 [117,5;133,0]	p^{1-2}=0,541 p^{1-3}=0,387 p^{2-3}=0,010
Гематокрит, %	39,12±2,05 39,0 [38,0;41,0]	40,0±2,44 40,0 [39,0;41,0]	39,06±2,11 39,0 [37,5;41,0]	p^{1-2}=0,085 p^{1-3}=1,000 p^{2-3}=0,063
СОЭ, мм/ч	7,74±3,20 8,0 [6,0;10,0]	7,82±3,60 8,0 [4,0;10,0]	9,89±3,82 10,0 [7,5;12,0]	p^{1-2}=1,000 p^{1-3}=0,036 p^{2-3}=0,059

Между группами при сравнении показателей ОАК отсутствовала достоверная разница в уровне эритроцитов (рис. 9), но имелась слабая корреляция между уровнем эритроцитов и стадиями перименопаузы (R=0,218). Отсутствовала разница между уровнями лейкоцитов (рис. 9) и гематокрита (рис. 9). Выявлена значимая разница между показателями уровня гемоглобина только между 2 и 3 группами (p=0,010) и между 1 и 3 группами в уровне СОЭ (рис. 10), а между СОЭ и стадиями перименопаузы выявлена умеренная корреляция (R=0,245).

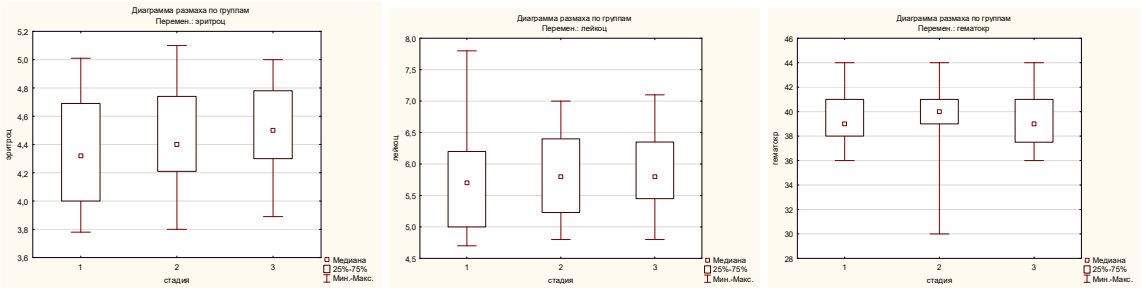

Рисунок 9 – Показатели эритроцитов (x10^{12}/л), лейкоцитов (x10^{9}/л) и гематокрита (%) в группах исследования

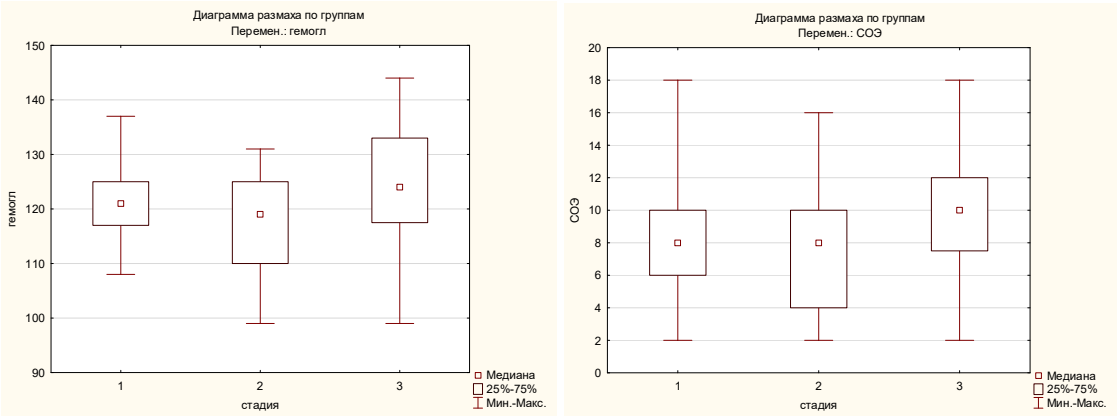

Рисунок 10 – Показатели уровня гемоглобина (г/л) и СОЭ (мм/ч) в клинических группах

Таким образом, учитывая полученные данные в различие уровня гемоглобина между 2 и 3 группами, будет интересно изучить уровень железа, ферритина, витаминов B_9, B_{12}.

3.3.2. Биохимические показатели крови.

Исследование глюкозы и свертывающей системы (фибриноген, антитромбин (АТ)-III, PAI 1) показало значимую разницу между уровнями PAI 1 среди пациенток 1-3 (p=0,000) и 2-3 (p=0,004) групп (рис. 11) и показателями ферритина между 1 и 2 группами (p=0,037), рис. 12. Определена умеренная корреляция между PAI 1 и стадиями перименопаузы: R=0,402 и слабая между ферритином и стадиями перименопаузы: R=0,197. Так как разница в уровне гемоглобина между 1 и 2 группами не достигнута, а при анализе уровня ферритина имеется значимая разница между группами 1 и 2 (p=0,037), изучено содержание витаминов B_9 и B_{12} для исключения фолиеводефицитной и B_{12}-дефицитной анемии.

Таблица 11 – Биохимические показатели крови в клинических группах

Показатели	Группа 1, n=34 M±m Me [25%;75%]	Группа 2, n=39 M±m Me [25%;75%]	Группа 3, n=36 M±m Me [25%;75%]	p
Глюкоза, мМоль/л	4,92±0,20 4,88 [4,8;5,1]	4,91±0,13 4,9 [4,8;5,0]	4,99±0,17 5,0 [4,89;5,1]	p^{1-2}=1,000 p^{1-3}=0,111 p^{2-3}=0,146
Фибриноген, г/л	3,13±0,47 3,15 [2,8;3,4]	3,29±0,80 3,3 [2,8;3,9]	3,47±0,91 3,75 [2,75;4,20]	p^{1-2}=0,626 p^{1-3}=0,050 p^{2-3}=0,690
АТ-III, %	104,88±11,44 110,0 [96,0;112,0]	102,72±11,09 105,0 [92,0;113,0]	103,56±12,63 107,5 [89,5;114,5]	p^{1-2}=1,000 p^{1-3}=1,000 p^{2-3}=1,000
PAI 1, ед/мл	4,86±2,18 5,15 [3,0;6,6]	5,71±2,49 5,2 [4,1;7,1]	8,01±3,20 7,9 [6,1;10,05]	p^{1-2}=0,834 p^{1-3}=0,000 p^{2-3}=0,004
Ферритин, мкг/л	44,76±39,40 35,0 [16,0;48,0]	67,90±47,02 54,0 [28,0;120,0]	59,53±35,31 61,5 [27,0;82,0]	p^{1-2}=0,037 p^{1-3}=0,109 p^{2-3}=1,000

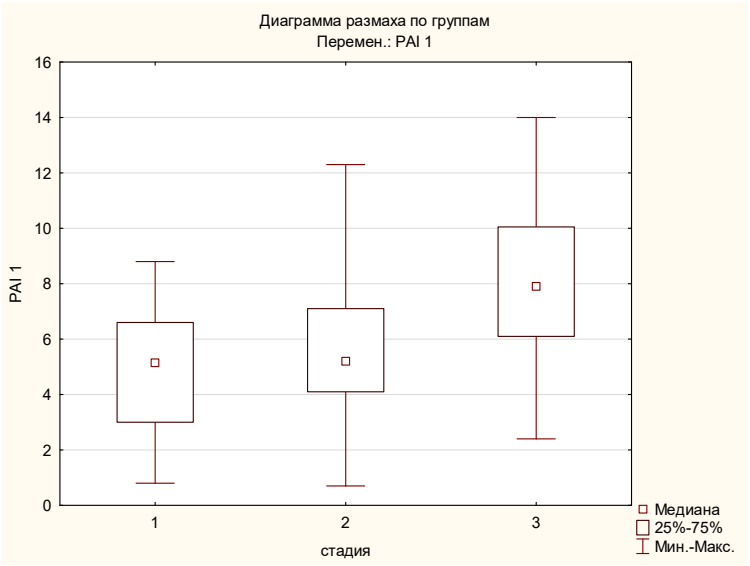

Рисунок 11 – Показатели уровня PAI 1 в клинических группах (ед/мл)

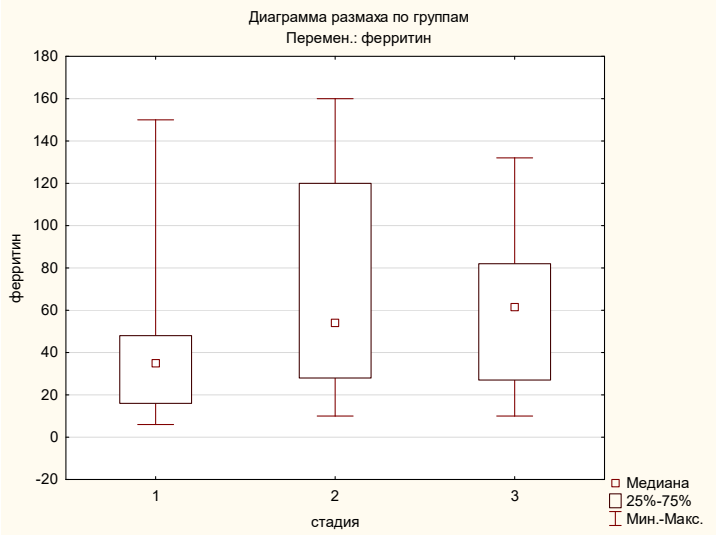

Рисунок 12 - Показатели уровня ферритина в клинических группах (мкг/л)

Другие показатели свертывающей системы между группами не отличались, за исключением максимальных значений фибриногена во всех трех группах (рис. 13). Выявлена умеренная корреляция между уровнем фибриногена и стадиями перименопаузы, R=0,231.

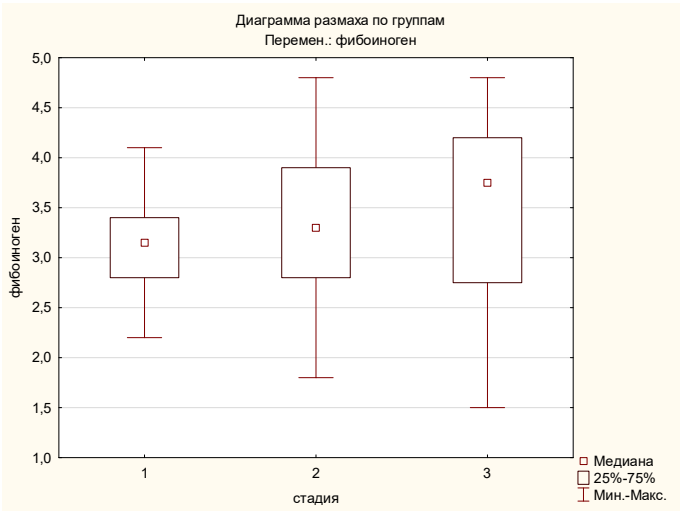

Рисунок 13 – Показатели уровня фибриногена в группах исследования (г/л)

Выявленная разница в уровне ингибитора активатора пламиногена - PAI 1 между группами 1-3 и 2-3 указывает на риски сердечно-сосудистой патологии (инфаркт миокарда, атеросклероз сосудов), так как PAI 1 отводится

важная роль в регуляции фибринолитической активности. Исследования, проведенные в разных странах [17, 127, 167] показали, что имеется корреляция PAI 1 с частотой не только инфаркта миокарда, но и гипертонической болезни, что обусловливает необходимость у пациенток с семейной историей предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям определять PAI 1 в перименопаузе, особенно в раннем и позднем переходе в менопаузу. Нами выявлены отличия в ранней менопаузе уровня концентрации PAI 1 (3 группа) от 1 и 2 групп, что позволяет нам считать определение данного показателя маркером развития сердечно-сосудистой патологии в период перехода (ранний и поздний) в менопаузу.

3.3.3. Показатели витаминов и микронутриентов в группах исследования.

Микронутриенты и их определение сегодня выступают на первый план, особенно в переходные периоды жизни, которым и является перименопауза. Определение микронутриентов в период изменения гормонального фона, сопровождающегося целым рядом различных процессов, чрезвычайно актуально. В табл. 12 представлены показатели витаминов и микронутриентов групп исследования.

Таблица 12 – Витамины и микронутриенты групп исследования

Показатели	Группа 1, n=34 M±m Me [25%;75%]	Группа 2, n=39 M±m Me [25%;75%]	Группа 3, n=36 M±m Me [25%;75%]	p
Fe, мкмоль/л	13,24±5,23 12,0 [8,0;18,0]	15,1±4,81 14,0 [12,0;20,0]	13,12±4,68 12,0 [9,0;17,0]	p^{1-2}=0,315 p^{1-3}=1,000 p^{2-3}=0,246
Магний, мМоль/л	0,79±0,03 0,78 [0,77;0,8]	0,82±0,11 0,78 [0,75;0,89]	0,77±0,06 0,77 [0,74;0,80]	p^{1-2}=1,000 p^{1-3}=0,245 p^{2-3}=0,140
Фосфор, ммоль/л	1,06±0,21 1,07	1,09±0,16 1,07	0,96±0,17 0,89	p^{1-2}=1,000 p^{1-3}=0,009

	[0,89;1,24]	[0,96;1,21]	[0,84;1,04]	p^{2-3}=0,000
Цинк, мкмоль/л	12,01±2,02 12,0 [10,1;13,0]	12,89±1,77 12,7 [11,7;14,6]	12,12±1,64 11,85 [10,8;13,6]	p^{1-2}=0,107 p^{1-3}=1,000 p^{2-3}=0,205
Витамин D_3, нг/мл	22,97±7,59 21,5 [17,0;30,0]	27,36±7,70 27,0 [21,0;33,0]	26,34±8,68 24,0 [20,5;32,0]	p^{1-2}=0,084 p^{1-3}=0,654 p^{2-3}=1,000
Витамин С, нг/мл	0,96±0,66 0,8 [0,3;1,6]	1,06±0,62 0,80 [0,5;1,7]	0,89±0,59 0,7 [0,4;1,45]	p^{1-2}=1,000 p^{1-3}=1,000 p^{2-3}=0,604
Витамин B_9, нг/мл	8,92±4,15 9,0 [5,0;12,0]	9,93±3,33 10,0 [6,8;12,6]	9,47±2,97 9,2 [6,9;12,0]	p^{1-2}=0,651 p^{1-3}=1,000 p^{2-3}=1,000
Витамин B_{12}, пг/мл	264,62±118,95 226,0 [176,0;358,0]	298,49±98,07 264,0 [218,0;345,0]	341,14±108,63 329,5 [246,0;431,5]	p^{1-2}=0,419 p^{1-3}=0,005 p^{2-3}=0,224
$Ca^{иониз}$, ммоль/л	1,18±0,05 1,17 [1,15;1,21]	1,22±0,05 1,21 [1,18;1,27]	1,17±0,03 1,17 [1,16;1,18]	p^{1-2}=0,014 p^{1-3}=0,820 p^{2-3}=0,000

Статистическая разница в уровне Fe между исследуемыми группами не достигнута: p^{1-2}=0,315; p^{1-3}=1,000; p^{2-3}=0,246 (рис. 13).

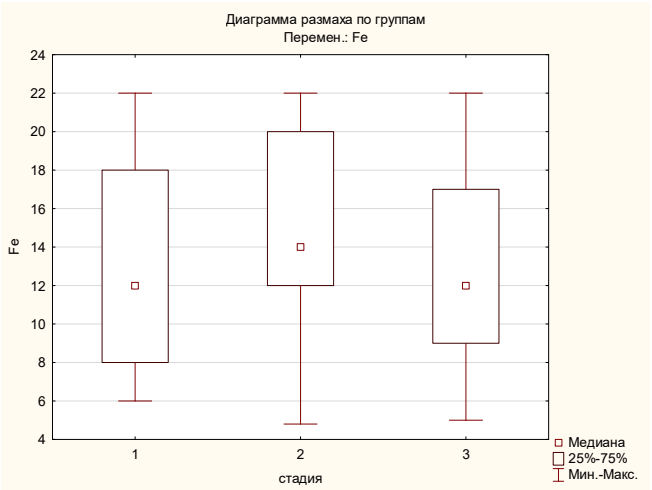

Рисунок 13 – Уровень Fe в исследуемых группах (мкмоль/л)

Однако, если в 1 группе минимальный уровень Fe был 6,0 мкмоль/л, то во 2 и 3 группах соответственно 4,8 мкмоль/л и 5,0 мкмоль/л при нижнем пороге нормальных показателей уровня железа 4,1 мкмоль/л.

При анализе показателей Mg также не выявлено различий между группами: p^{1-2}=1,000; p^{1-3}=0,245; p^{2-3}=0,140. Но во всех группах были пациентки с низким уровнем Mg: ниже 0,77 мМоль/л. Во 2 и 3 группах нижние квартили были соответственно 0,75 мМоль/л и 0,74 мМоль/л (рис. 14). Таким образом, восполнение магниевого дефицита в переходный период является важной задачей, которая направлена на профилактику сердечно-сосудистой патологии, вазомоторных нарушений и др.

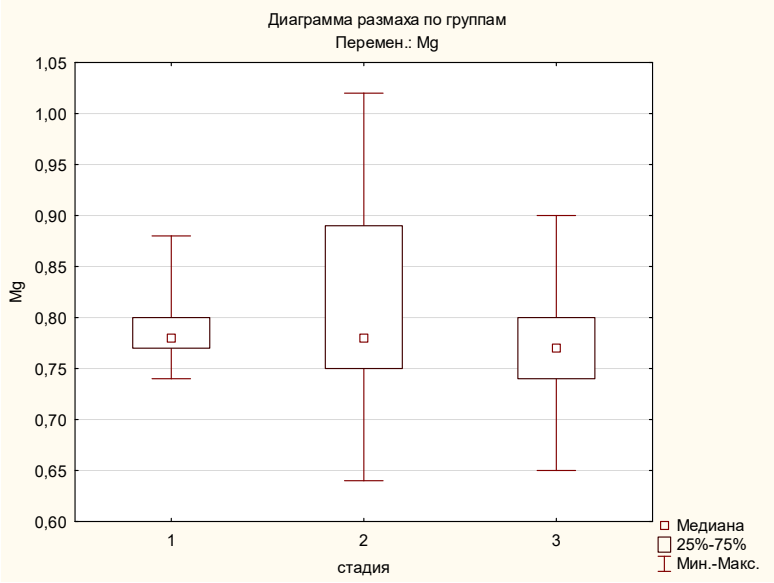

Рисунок 14 – Уровень Mg в исследуемых группах (мМоль/л)

Уровень цинка и витамина С не отличался между группами: соответственно p^{1-2}=0,107; p^{1-3}=1,000; p^{2-3}=0,205 и p^{1-2}=1,000; p^{1-3}=1,000; p^{2-3}=0,604. Также не отличались уровни фолиевой кислоты (витамин B_9): p^{1-2}=0,651; p^{1-3}=1,000; p^{2-3}=1,000 (рис. 15).

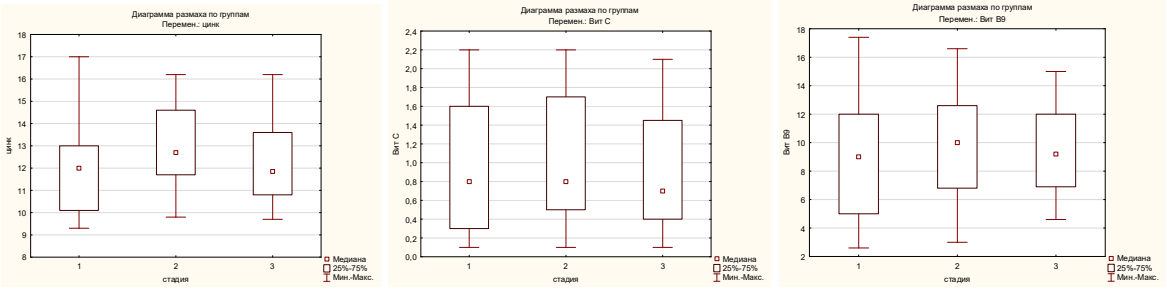

Рисунок 15 – Уровень цинка (мкмоль/л), витамина С (нг/мл) и витамина B_9 (нг/мл) в группах исследования

Во всех группах, как видно из рисунка 15, были пациентки со сниженным уровнем цинка менее 10,4 мкмоль/л; с минимальным уровнем витамина С – 0,1 нг/мл (рис. 15) и с минимальным уровнем витамина B_9 в 3 группе - 4,6 нг/мл при сниженных показателях в 1 и 2 группах соответственно до 2,6 нг/мл и 3,0 нг/мл. Недостаток цинка, витаминов С и B_9, отвечающих за настроение, борющихся с симптомами бессонницы, забывчивости, повышающие антиоксидантный статус организма, особенно необходимы в переходный период и как видно из наших исследований в раннем переходе в менопаузу.

Наиболее низкие показатели уровня фосфора были у пациенток 3 группы. В 1 группе был выявлен его минимальный уровень – 0,44 ммоль/л при нижней границе 0,81 ммоль/л (рис. 16). Следовательно, фосфор также особенно необходим в ранний переход в менопаузу, так как именно он необходим для здоровья суставов, зубов, сердца и мозга. Корреляция между фосфором и стадиями перименопаузы была умеренной и составила: R= -0,292.

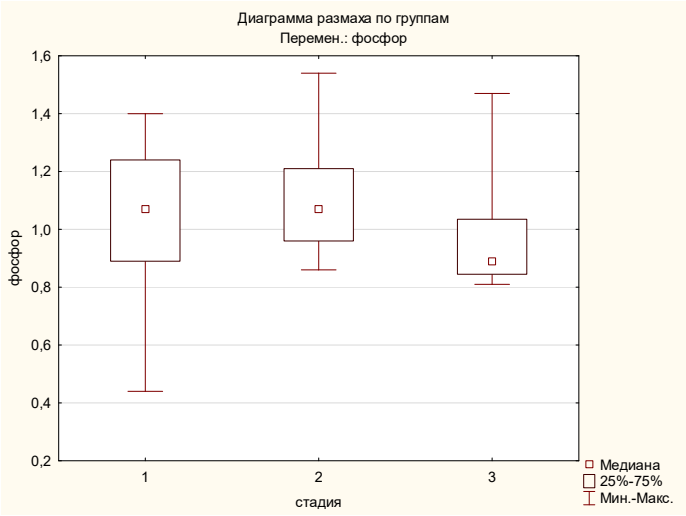

Рисунок 16 – Уровень фосфора (ммоль/л) в группах исследования

Особое внимание нами уделено уровню витамина D_3. При отсутствии отличий между 1-3 (p^{1-3}=0,654), 2-3 (p^{2-3}=1,000) и 1-2 (p^{1-2}=0,084) группами,

средние показатели и медианы в трех группах находились в зоне недостаточного уровня витамина D_3: ниже 30,0 нг/мл (рис. 17).

Минимальный уровень в 1 группе был 8,0 нг/мл; во 2 группе 12,0 нг/мл; в 3-ей 16,0 нг/мл, что ассоциируется с выраженным дефицитом витамина D_3.

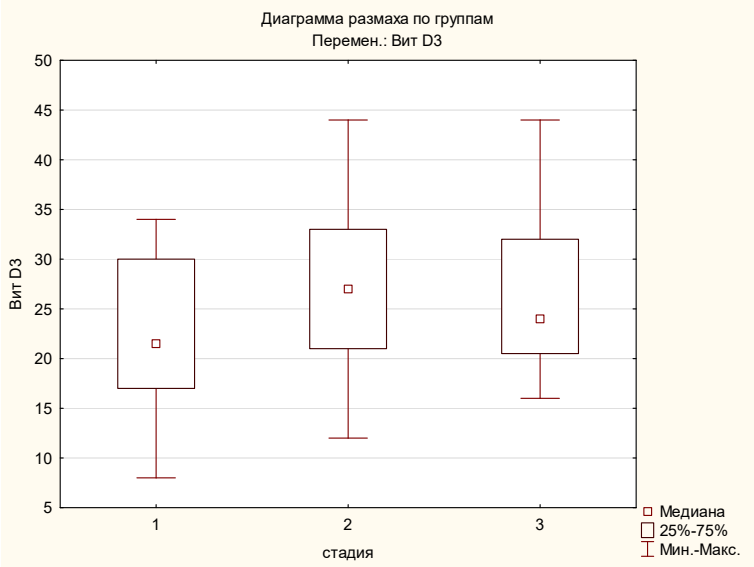

Рисунок 17 – Показатели концентрации витамина D_3 (нг/мл) в группах исследования

Показатели витамина B_{12} отличались статистически достоверно только между 1-3 группами: p^{1-3}=0,005 (рис. 18), между остальными группами статистическая разница отсутствовала: p^{1-2}=0,419 и p^{2-3}=0,224. При этом во всех трех группах имелись пациенты с недостаточным уровнем витамина B_{12}, ниже 191 пг/мл (рис. 18), корреляция со стадиями перименопаузы уровня витамина B_{12} была умеренной и составила: R=0,306.

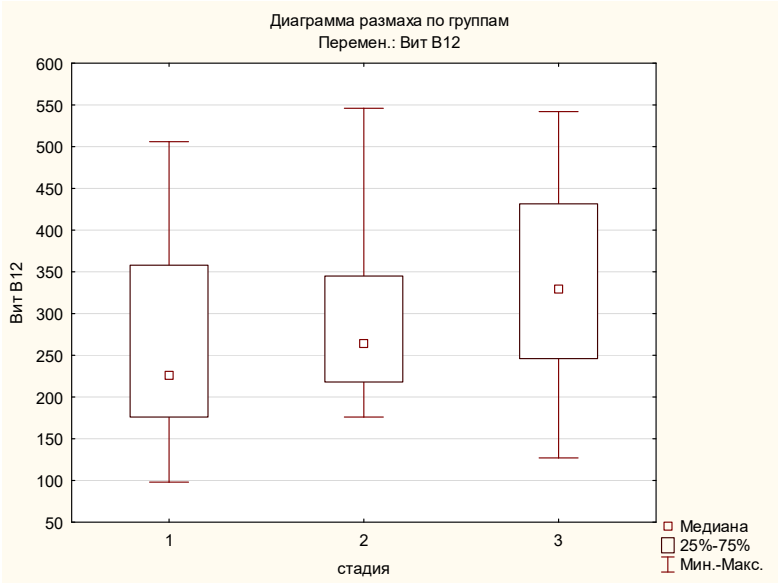

Рисунок 18 – Показатели уровня витамина B_{12} (пг/мл) в клинических группах

Таким образом, снижение уровня гемоглобина при нормальных показателях уровня Fe, скорее всего обусловлено недостатком витаминов B_9 и B_{12}.

Показатели концентрации уровня Ca ионизированного отличались между 1-2 и 2-3 группами: $p^{1-2}=0{,}014$ и $p^{2-3}=0{,}000$. Между 1 и 3 группами статистическая разница отсутствовала – $p^{1-3}=0{,}820$ (рис. 19).

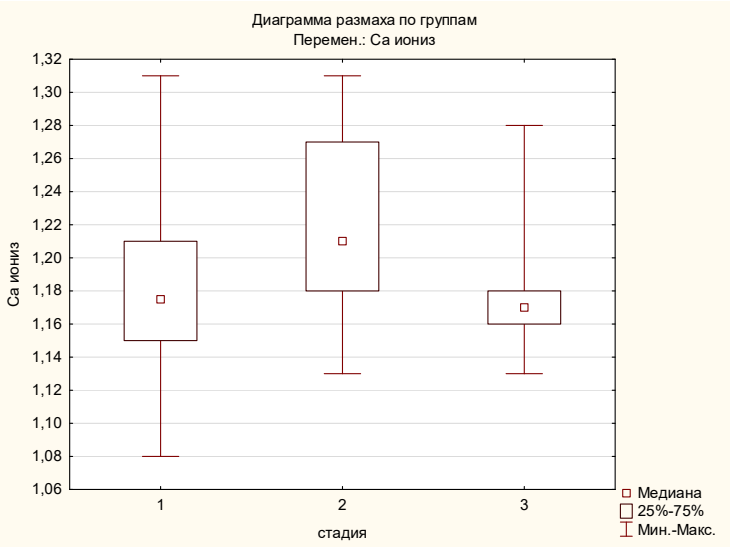

Рисунок 19 - Концентрация $Ca^{иониз}$ (ммоль/л) в группах исследования

Во всех группах имелись пациенты с низким уровнем $Ca^{иониз}$ – ниже 1,16 ммоль/л, наиболее низкие показатели его были в 1 группе.

Таким образом, несмотря на более молодой возраст, наибольший дефицит витаминов и микронутриентов определен у пациентов 1 группы, соответствующей раннему переходу в менопаузу.

3.3.4. Гормональный фон в клинических группах перименопаузального периода.

Исследование уровня гормонов в перименопаузальном периоде направлено на определение стадии этого периода: ранний или поздний переход в менопаузу, или ранняя менопауза (табл. 13).

Таблица 13 – Гормональный фон у пациенток перименопаузального периода

Показатели	Группа 1, n=34 M±m Me [25%;75%]	Группа 2, n=39 M±m Me [25%;75%]	Группа 3, n=36 M±m Me [25%;75%]	p
ФСГ, мМе/мл	30,26±6,37 29,5 [26,0;34,0]	34,59±10,25 32,0 [26,0;43,0]	54,28±10,14 53,0 [47,0;62,0]	p^{1-2}=0,558 p^{1-3}=0,000 p^{2-3}=0,000
ЛГ, мМе/мл	22,18±3,83 22,5 [19,0;24,0]	26,85±4,50 26,0 [24,0;29,0]	46,26±4,47 45,0 [43,25;48,50]	p^{1-2}=0,004 p^{1-3}=0,000 p^{2-3}=0,000
Эстрадиол, рМоль/л	196,41±26,73 192,0 [186,0;203,0]	155,44±39,80 156,0 [115,0;190,0]	148,88±37,30 154,50 [126,0;185,0]	p^{1-2}=0,000 p^{1-3}=0,000 p^{2-3}=1,000
Ингибин В, пг/мл	26,18±7,65 26,0 [22,0;33,0]	21,92±9,49 21,0 [14,0;28,0]	8,14±3,15 8,0 [6,0;10,0]	p^{1-2}=0,319 p^{1-3}=0,000 p^{2-3}=0,000
ТТГ, мМЕ/л	1,62±0,58 1,73 [1,3;1,85]	1,92±0,81 1,85 [1,34;2,70]	6,35±26,53 1,95 [1,14;2,84]	p^{1-2}=0,385 p^{1-3}=0,277 p^{2-3}=1,000

Уровень ФСГ значимо отличался в 3 группе от аналогичных показателей в 1-ой и 2-ой группах: p^{1-3}=0,000 и p^{2-3}=0,000 соответственно, при отсутствии

различия межу 1 и 2 группами - p^{1-2}=0,558 (табл. 13, рис. 20), корреляция уровня ФСГ со стадиями была умеренной: R=0,702.

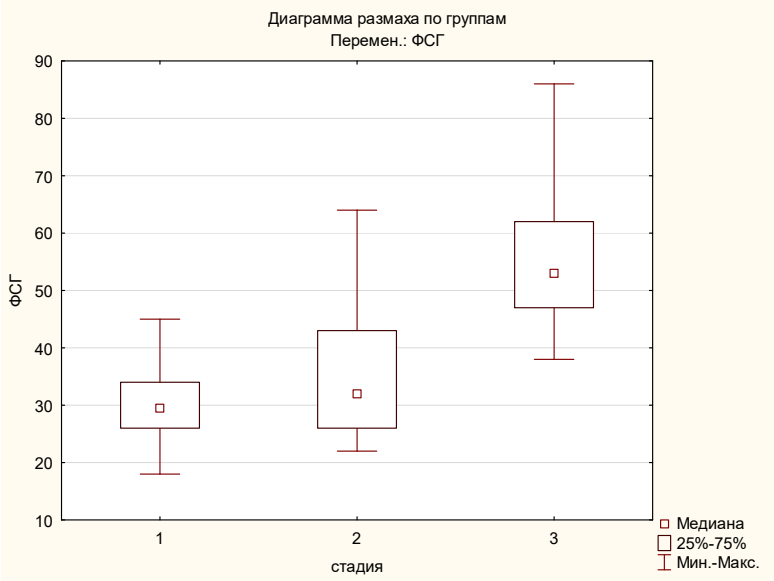

Рисунок 20 – Концентрация ФСГ в группах (мМЕ/мл)

Показатели ЛГ отличались между всеми тремя группами: p^{1-2}=0,004, p^{1-3}=0,000, p^{2-3}=0,000, что показано на рисунке 21, корреляция уровня ЛГ со стадиями была высокой: R=0,859.

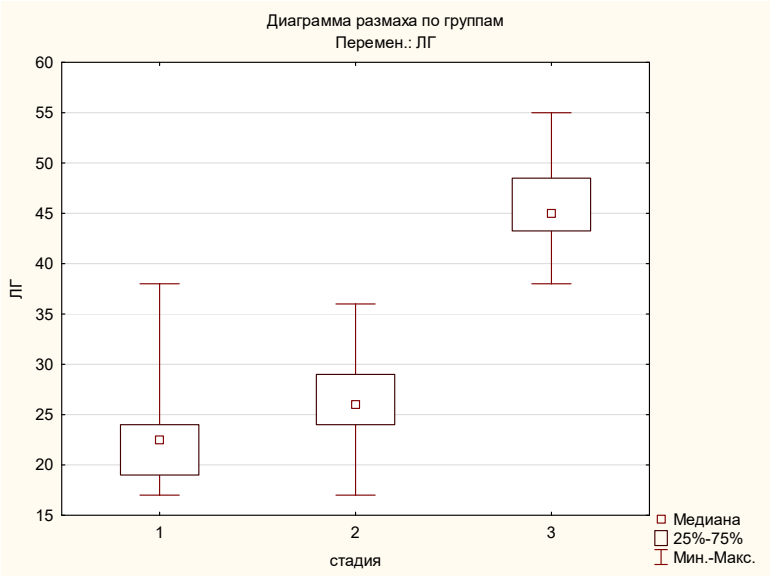

Рисунок 21 – Показатели ЛГ в клинических группах (мМЕ/мл)

Уровень эстрадиола не отличался между группами 2 и 3 (p=1,000) и был статистически достоверно отличен между показателями в группах 1-2 (p=0,000) и 1-3 (p=0,000) (рис. 22, табл. 13), корреляция уровня эстрадиола со стадиями была умеренной: R= -0,469.

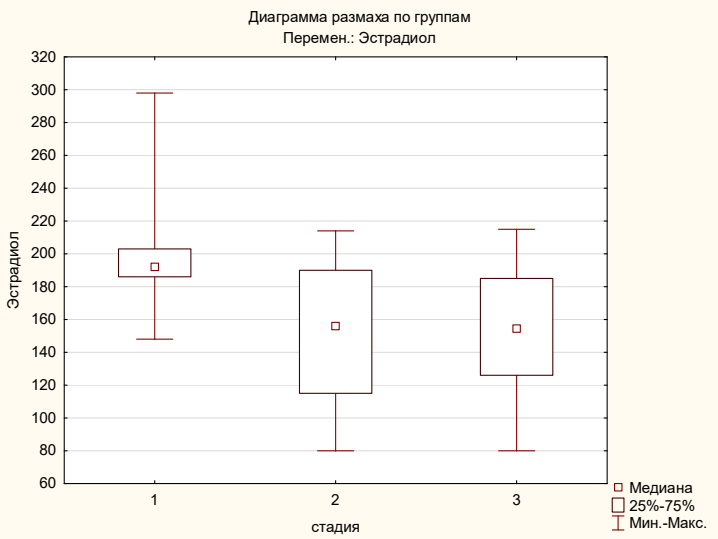

Рисунок 22 – Показатели уровня эстрадиола в клинических группах (рМоль/л)

Практически одинаковый уровень эстрадиола во 2 и в 3 группах, при отсутствии между ними статистической разницы, подчеркивает «зыбкость» отличий между пациентками в первый год после последней менструации и в поздний период перехода в менопаузу. Вопрос о контрацепции при наступлении менопаузы даже после 50 лет в течение года является актуальным.

Уровень Ингибина В является маркером яичникового резерва и дополняет показатели уровня ФСГ. Снижение функции яичников коррелирует с уменьшением концентрации Ингибина В [126, 152]. Роль его многогранна, кроме поддержания фолликулогенеза, Ингибины участвуют в формировании костной ткани, гепомоэзе, иммунологической защите и др. [1]. Между 1 и 2 группами значимая разница в уровне Ингибина В отсутствовала (p=0,319), а между 1-3 и 2-3 группами p=0,000 (рис. 23), корреляция уровня Ингибина В со стадиями была умеренной: R= -0,723.

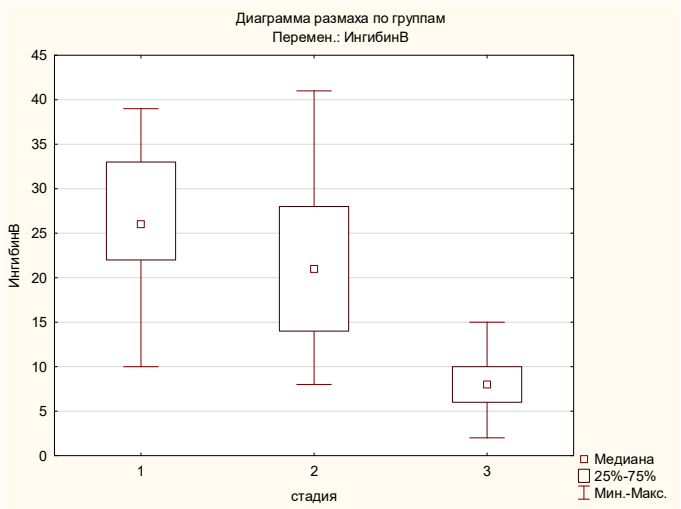

Рисунок 23 – Показатели концентрации Ингибина В в клинических группах (пг/мл)

Интересные данные получены нами при исследовании уровня ТТГ – гормона, который рекомендуется, согласно клинческим рекомендациям по ведению климактерического периода, определять перед назначением менопаузальной гормональной терапии (МГТ) [30]. Уровень ТТГ между группами не отличался: p^{1-2}=0,385; p^{1-3}=0,277; p^{2-3}=1,000.

Таким образом, между клиническими группами 1 и 2 выявлена разница в показателях ЛГ и эстрадиола; между 1 и 3 группами в показателях ФСГ, ЛГ, эстрадиола и Ингибина В; между 2 и 3 группами - ФСГ, ЛГ и Ингибина В.

3.4. Ультразвуковые маркеры функции яичников.

С целью выяснения яичникового резерва нами, кроме определения уровня гормонов, был проведен подсчет числа антральных фолликулов (ЧАФ), которое проводилось или на 2-3 день МЦ – при сохранности последнего, или произвольно на аппарате УЗИ ALOCA prosound SSD-3500 SX. Данные о ЧАФ представлены в таблице 14.

Таблица 14 – ЧАФ в клинических группах

Показатель	Группа 1, n=34 M±m Me [25%;75%]	Группа 2, n=39 M±m Me [25%;75%]	Группа 3, n=36 M±m Me [25%;75%]	p
ЧАФ	5,29±1,12 5,0 [5,0;6,0]	5,13±1,00 5,0 [4,0;6,0]	5,22±0,99 5,0 [4,0;6,0]	p^{1-2}=1,000 p^{1-3}=1,000 p^{2-3}=1,000

Отличия между группами в ЧАФ отсутствовали (p=1,0), но во всех группах были пациентки с очень низким содержанием антральных фолликулов (менее 4-х), что отображено на рис. 24.

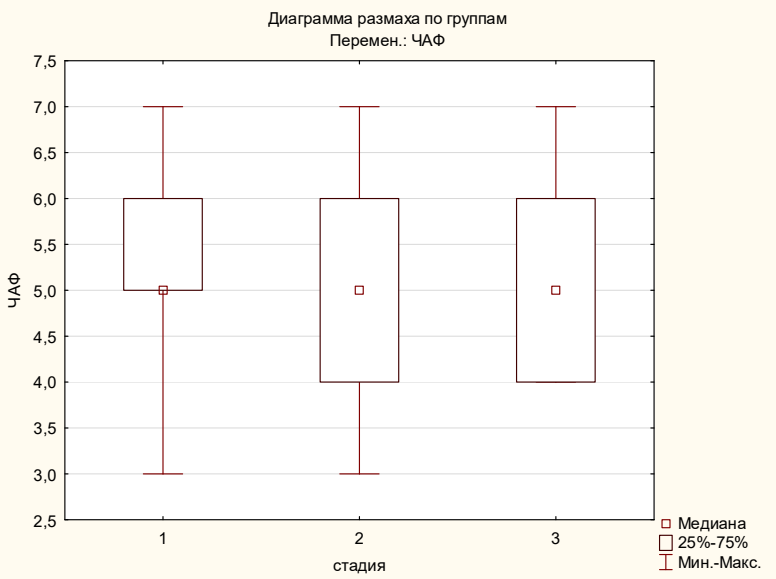

Рисунок 24 – ЧАФ в группах исследования (абс)

3.5. Исследование микробиоты влагалища (Фемофлор®16).

Исследования влагалищной микробиоты было проведено путем применения у пациенток метода выделения инфектов при помощи Фемофлор®16 (табл. 15-17). Необходимо отметить, что адекватность забора материала и достаточное количество ОБМ присутствовали в каждом образце.

Таблица 15 – Сравнение показателей микробиоты влагалища (Фемофлор®16) между 1 и 2 группами

Показатели	Группа 1, n=34 M±m Me [25%;75%]	Группа 2, n=39 M±m Me [25%;75%]	p
Mycoplasma genitalium	$0{,}915x10^3 \pm 0{,}389\ x10^3$ 0 [0;0]	$1{,}03\ x10^3 \pm 3{,}07\ x10^3$ 0 [0;0]	1,000
Ureaplasma urealyticum	$0{,}90\ x10^2 \pm 0{,}29\ x10^2$ 0 [0;0]	$0{,}08\ x10^2 \pm 0{,}28\ x10^2$ 0 [0;0]	1,000
Ureaplasma parvum	$7{,}4x10^3 \pm 11{,}10x10^3$ $0{,}11x10^3$ $[0{,}11x10^3;11{,}1x10^3]$	$9{,}7x10^3 \pm 8{,}72x10^3$ $10{,}0x10^3$ $[17{,}5x10^3;8{,}72x10^3]$	0,043
Mycoplasma hominis	$0{,}937x10^3 \pm 3{,}89x10^3$ 0 $[0;0{,}104x10^3]$	$0{,}527x10^4 \pm 0{,}515x10^4$ $1{,}0x10^4$ $[0{,}103x10^3;1{,}0x10^4]$	0,000
Enterobacteriaceae	$4{,}90x10^3 \pm 5{,}24x10^3$ $0{,}104x10^3$ $[0;10{,}1x10^3]$	$3{,}78x10^3 \pm 5{,}02x10^3$ $0{,}105\ x10^3$ $[0{,}114\ x10^3;17{,}5x10^3]$	1,000
Streptococcus spp.	$4{,}35x10^3 \pm 6{,}27x10^3$ $0{,}11x10^3$ $[0{,}102x10^3;10{,}1x10^3]$	$5{,}12\ x10^3 \pm 6{,}2\ x10^3$ $0{,}107\ x10^3$ $[0{,}102x10^3;10{,}8x10^3]$	1,000
Staphilococcus spp.	$0{,}04\ x10^3 \pm 0{,}05\ x10^3$ 0 $[0;0{,}101\ x10^3]$	$3{,}11\ x10^3 \pm 4{,}92\ x10^3$ $0{,}102x10^3$ $[0{,}101x10^3;10{,}1x10^3]$	0,000
Candida albicans	$5{,}23x10^3 \pm 5{,}83x10^3$ $0{,}11x10^3$ $[0;10{,}1x10^3]$	$1{,}12x10^3 \pm 3{,}14x10^3$ $0{,}107x10^3$ $[0;0{,}110x10^3]$	0,205
Candida glabrata	$0{,}624x10^3 \pm 2{,}48x10^3$ 0 [0;0]	$1{,}67x10^3 \pm 4{,}56x10^3$ 0 $[0;0{,}104x10^3]$	0,835
ДНК Bacteria	$1{,}26\ x10^8 \pm 3{,}6x10^8$ $1{,}3x10^7$ $[5{,}5\ x10^6;1{,}14x10^8]$	$0{,}889x10^8 \pm 2{,}07x10^8$ $0{,}125x10^3$ $[0{,}115x10^3;0{,}133x10^3]$	0,000
Lactobacillus spp.	$2{,}2\ x10^6 \pm 7{,}5710^6$ $0{,}11x10^3$ $[0{,}11x10^3;2{,}37x10^4]$	$0{,}125x10^3 \pm 0{,}007x10^3$ $0{,}127x10^3$ $[0{,}121x10^3;0{,}129x10^3]$	1,000
Gardnerella vaginalis	$1{,}3x10^8 \pm 3{,}23x10^8$ $7{,}4x10^6$ $[0{,}108x10^3;1{,}5x10^7]$	$1{,}57x10^8 \pm 3{,}65x10^8$ $0{,}115x10^3$ $[0{,}108x10^3;0{,}123x10^3]$	0,051
Atopobium vaginae	$2{,}96\ x10^5 \pm 12{,}0\ x10^5$ 0 $[0;0{,}106x10^3]$	$1{,}29\ x10^5 \pm 8{,}05x10^5$ 0 $[0;0{,}110x10^3]$	1,000

Таблица 16 – Показатели микробиоты влагалища (Фемофлор®16) между 1 и 3 группами

Показатели	Группа 1, n=34 M±m Me [25%;75%]	Группа 3, n=36 M±m Me [25%;75%]	p
Mycoplasma genitalium	$0{,}915x10^3 \pm 0{,}389x10^3$ 0 [0;0]	$0{,}867x10 \pm 2{,}92\ x10$ 0 [0;0]	1,000
Ureaplasma urealyticum	$0{,}90\ x10^2 \pm 0{,}29\ x10^2$ 0 [0;0]	$2{,}84\ x10^2 \pm 16{,}66\ x10^2$ 0 [0;0]	1,000
Ureaplasma parvum	$7{,}4x10^3 \pm 11{,}10x10^3$ $0{,}11x10^3$ $[0{,}11x10^3;11{,}1x10^3]$	$10{,}447x10^3 \pm 9{,}967x10^3$ $10{,}0x10^3$ $[0{,}120x10^3;17{,}7x10^3]$	0,009
Mycoplasma hominis	$0{,}937x10^3 \pm 3{,}89x10^3$ 0 $[0;0{,}104x10^3]$	$0{,}569x10^4 \pm 0{,}514x10^4$ $1{,}0x10^4$ $[0;1{,}0x10^4]$	0,000
Enterobacteriaceae	$4{,}90x10^3 \pm 5{,}24x10^3$ $0{,}104x10^3$ $[0;10{,}1x10^3]$	$4{,}369x10^3 \pm 5{,}161x10^3$ $0{,}105x10^3$ $[0{,}104x10^3;10{,}05x10^3]$	1,000
Streptococcus spp.	$4{,}35x10^3 \pm 6{,}27x10^3$ $0{,}11x10^3$ $[0{,}102x10^3;10{,}1x10^3]$	$5{,}225x10^3 \pm 5{,}258x10^3$ $5{,}051x10^3$ $[0{,}051x10^3;10{,}0x10^3]$	1,000
Staphilococcus spp.	$0{,}04\ x10^3 \pm 0{,}05\ x10^3$ 0 $[0;0{,}101\ x10^3]$	$5{,}792x10^3 \pm 5{,}249x10^3$ $10{,}0x10^3$ $[0;10{,}1x10^3]$	0,000
Candida albicans	$5{,}23x10^3 \pm 5{,}83x10^3$ $0{,}11x10^3$ $[0;10{,}1x10^3]$	$3{,}760x10^3 \pm 4{,}980x10^3$ $0{,}114x10^3$ $[0{,}105x10^3;0{,}10{,}0x10^3]$	1,000
Candida glabrata	$0{,}624x10^3 \pm 2{,}48x10^3$ 0 [0;0]	$0{,}851x10^3 \pm 2{,}808x10^3$ 0 [0;0]	1,000
ДНК Bacteria	$1{,}26\ x10^8 \pm 3{,}6x10^8$ $1{,}3x10^7$ $[5{,}5\ x10^6;1{,}14x10^8]$	$0{,}137x10^3 \pm 0{,}014x10^3$ $0{,}142x10^3$ $[0{,}122x10^3;0{,}146x10^3]$	0,005
Lactobacillus spp.	$2{,}2\ x10^6 \pm 7{,}5710^6$ $0{,}11x10^3$ $[0{,}11x10^3;2{,}37x10^4]$	$0{,}141x10^3 \pm 0{,}006x10^3$ $0{,}143x10^3$ $[0{,}141x10^3;0{,}144x10^3]$	0,000
Gardnerella vaginalis	$1{,}3x10^8 \pm 3{,}23x10^8$ $7{,}4x10^6$ $[0{,}108x10^3;1{,}5x10^7]$	$1{,}469x10^3 \pm 3{,}475x10^3$ $0{,}131x10^3$ $[0{,}062x10^3;0{,}133x10^3]$	0,231
Atopobium vaginae	$2{,}96\ x10^5 \pm 12{,}0\ x10^5$ 0 $[0;0{,}106x10^3]$	$0{,}871x10^3 \pm 2{,}836x10^3$ 0 [0;0]	0,867

Таблица 17 – Сравнение показателей микробиоты влагалища (Фемофлор®16) между 2 и 3 группами

Показатели	Группа 2, n=39 M±m Me [25%;75%]	Группа 3, n=36 M±m Me [25%;75%]	p
Mycoplasma genitalium	1,03 $x10^3$±3,07 $x10^3$ 0 [0;0]	0,867x10±2,92 x10 0 [0;0]	1,000
Ureaplasma urealyticum	0,08 $x10^2$±0,28 $x10^2$ 0 [0;0]	2,84 $x10^2$±16,66 $x10^2$ 0 [0;0]	1,000
Ureaplasma parvum	9,7$x10^3$±8,72$x10^3$ 10,0$x10^3$ [17,5$x10^3$;8,72$x10^3$]	10,447$x10^3$±9,967$x10^3$ 10,0$x10^3$ [0,120$x10^3$;17,7$x10^3$]	1,000
Mycoplasma hominis	0,527$x10^4$±0,515$x10^4$ 1,0$x10^4$ [0,103$x10^3$;1,0$x10^4$]	0,569$x10^4$±0,514$x10^4$ 1,0$x10^4$ [0;1,0$x10^4$]	1,000
Enterobacteriaceae	3,78$x10^3$±5,02$x10^3$ 0,105 $x10^3$ [0,114 $x10^3$;17,5$x10^3$]	4,369$x10^3$±5,161$x10^3$ 0,105$x10^3$ [0,104$x10^3$;10,05$x10^3$]	1,000
Streptococcus spp.	5,12 $x10^3$±6,2 $x10^3$ 0,107 $x10^3$ [0,102$x10^3$;10,8$x10^3$]	5,225$x10^3$±5,258$x10^3$ 5,051$x10^3$ [0,051$x10^3$;10,0$x10^3$]	1,000
Staphilococcus spp.	3,11 $x10^3$±4,92 $x10^3$ 0,102$x10^3$ [0,101$x10^3$;10,1$x10^3$]	5,792$x10^3$±5,249$x10^3$ 10,0$x10^3$ [0;10,1$x10^3$]	1,000
Candida albicans	1,12$x10^3$±3,14$x10^3$ 0,107$x10^3$ [0;0,110$x10^3$]	3,760$x10^3$±4,980$x10^3$ 0,114$x10^3$ [0,105$x10^3$;0,10,0$x10^3$]	0,086
Candida glabrata	1,67$x10^3$±4,56$x10^3$ 0 [0;0,104$x10^3$]	0,851$x10^3$±2,808$x10^3$ 0 [0;0]	1,000
ДНК Bacteria	0,889$x10^8$±2,07$x10^8$ 0,125$x10^3$ [0,115$x10^3$;0,133$x10^3$]	0,137$x10^3$±0,014$x10^3$ 0,142$x10^3$ [0,122$x10^3$;0,146$x10^3$]	0,671
Lactobacillus spp.	0,125$x10^3$±0,007$x10^3$ 0,127$x10^3$ [0,121$x10^3$;0,129$x10^3$]	0,141$x10^3$±0,006$x10^3$ 0,143$x10^3$ [0,141$x10^3$;0,144$x10^3$]	0,000
Gardnerella vaginalis	1,57$x10^8$±3,65$x10^8$ 0,115$x10^3$ [0,108$x10^3$;0,123$x10^3$]	1,469$x10^3$±3,475$x10^3$ 0,131$x10^3$ [0,062$x10^3$;0,133$x10^3$]	1,000
Atopobium vaginae	1,29 $x10^5$±8,05$x10^5$ 0 [0;0,110$x10^3$]	0,871$x10^3$±2,836$x10^3$ 0 [0;0]	0,516

Проведенный анализ данных выделения микрофлоры методом Фемофлор® 16 показал, что уровни выделенной *Mycoplasma genitalum*

(патогенный микроорганизм), *Ureaplasma urealyticum* (условный патоген), *Enterobacteriaceae и Streptococcus spp.* (компоненты нормальной флоры, но могут привести к вагиниту), *Candida albicans и Candida glabrata* (условно-патогенные микроорганизмы) не отличались между всеми тремя группами (табл. 15-17), а сами показатели (среднее арифметическое и медиана) были минимальными. А исследование *Ureaplasma parvum* (условный патоген) продемонстрировало, что имеется статистически достоверная разница между 1-2 (p=0,043) и 1-3 (0,009) группами (рис. 25), при этом и среднее арифметическое и медиана, не превышали показателей концентрации больше, чем x10^3. Между показателями 2 и 3 групп статистическая разница не достигнута, p=1,000 (рис. 25), а корреляция *Ureaplasma parvum* со стадиями умеренная: R=0,286.

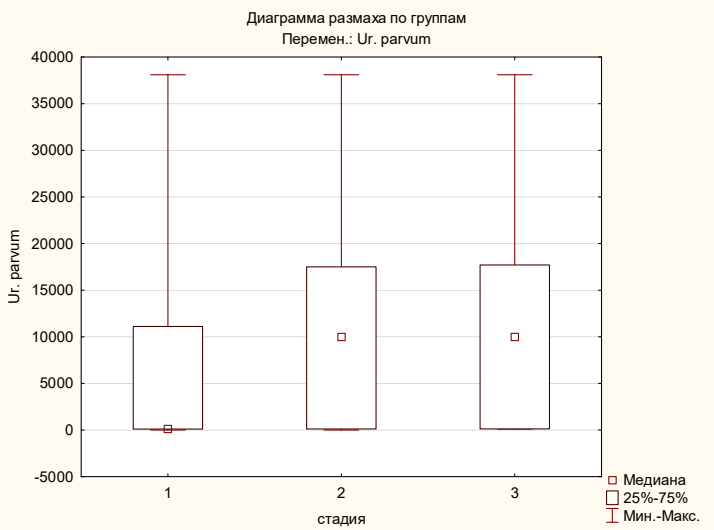

Рисунок 25 – Показатели уровня *Ureaplasma parvum* в группах исследования

Нами выявлено отличия между 1-2 и 1-3 группами в уровне выделенной *Mycoplasma hominis* (условный патоген), соответственно p=0,000 и p=0,000, при отсутствии различий между 2 и 3 группами (p=1,000), что показано на рисунке 26, корреляция *Mycoplasma hominis* со стадиями умеренная: R=0,352.

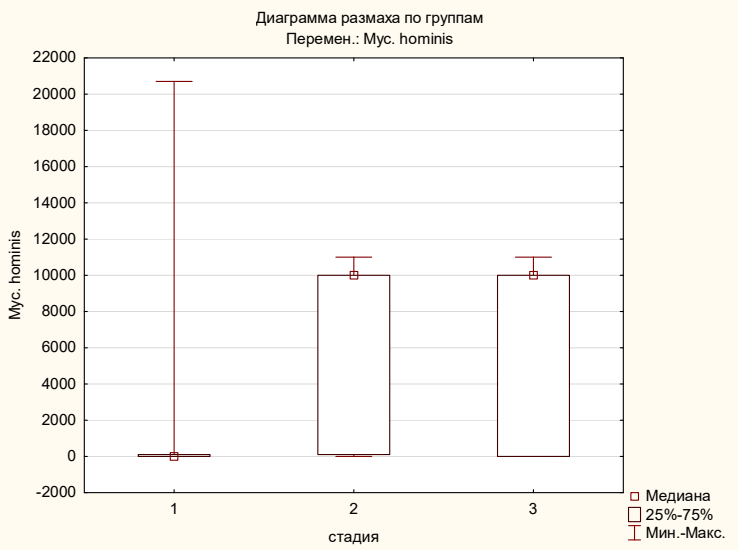

Рисунок 26 – Показатели уровня *Mycoplasma hominis* в группах исследования

При проведении анализа Фемофлор®16 выявлена статистическая разница между 1-2 (p=0,000) и 1-3 (p=0,000) группами в уровне *Staphilococcus spp* (компонент нормальной флоры, но может привести к вагиниту), а между 2 и 3 группами (p=1,000) статистическая разница отсутствовала (рис. 27), корреляция *Staphilococcus spp* со стадиями была умеренная: R=0,448.

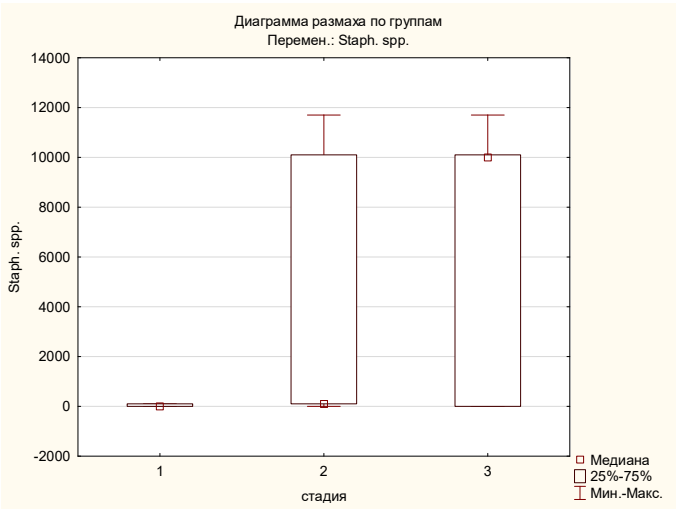

Рисунок 27 – Показатели уровня *Staphilococcus spp* в группах исследования

Была выявлена статистически достоверная разница в уровне *ДНК Bacteria* между 1-2 группами (p=0,000) и 1-3 группами (p=0,005), при этом

между 2 и 3 группами разница имелась, но статистически незначимая (p=0,671), что показано на рис. 28, корреляция *ДНК Bacteria* со стадиями была умеренная: R= -0,295.

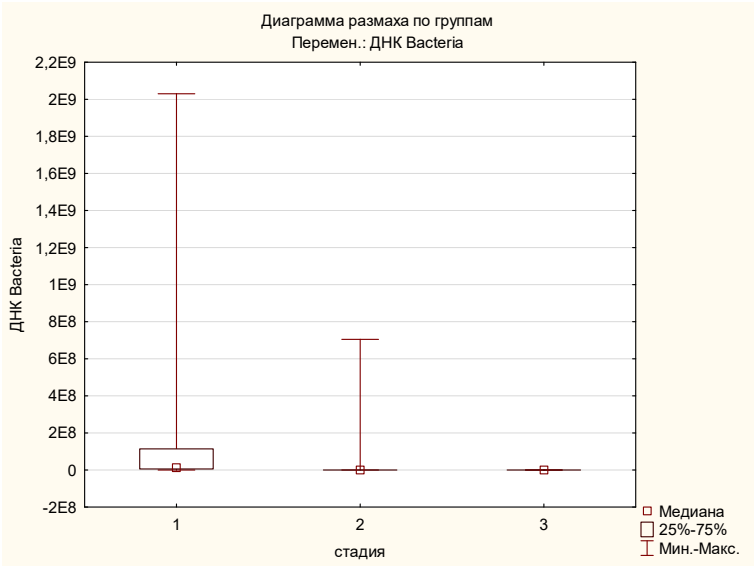

Рисунок 28 – Показатели уровня *ДНК Bacteria* в группах исследования

Исследование уровня *Lactobacillus spp.* (снижение лактобактерий отражает имеющийся дисбаланс генитальной микрофлоры) продемонстрировало статистически значимую разницу между 1-3 (p=0,000) и 2-3 (p=0,000) группами, при отсутствии таковой между 1 и 2 группами (p=1,000), что отображено на рисунке 29, корреляция *Lactobacillus spp.* со стадиями была умеренной: R=0,450.

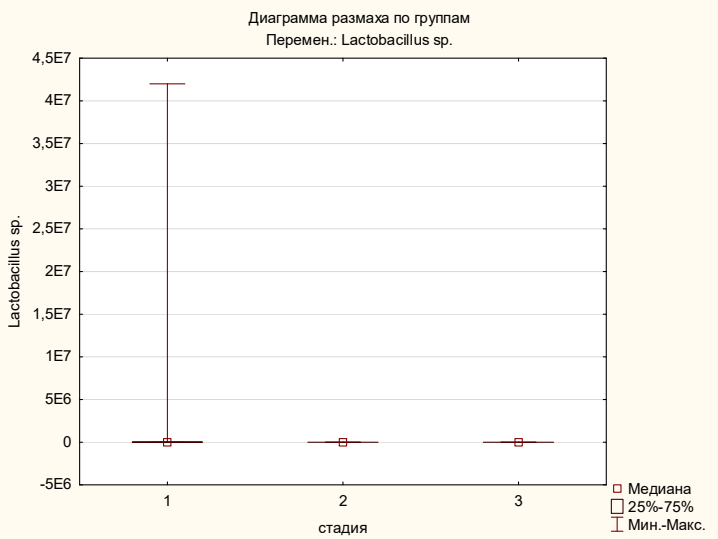

Рисунок 29 – Показатели уровня *Lactobacillus spp.* в группах исследования

При этом уровень лактобактерий и в 1 группе, и во 2 группе был ниже, чем $x10^7$, а в 3 группе и вовсе равнялся $x10^3$.

Отсутствовала статистическая разница в уровне *Gardnerella vaginalis* между всеми тремя группами (табл. 15-17), но при этом необходимо отметить, что концентрация *Gardnerella vaginalis* (этиологическая причина развития бактериального вагиноза) во всех группах была выше $x10^7$, что сопряжено на фоне низкого содержания лактобактерий с клиническими проявлениями дисбиоза. В концентрации *Atopobium vaginae* (анаэроб, ведущий к развитию бактериального вагиноза) между группами статистическая разница отсутствовала: $p^{1-2}=1,000$; $p^{1-3}=0,867$; $p^{2-3}=0,516$.

Для распределения обследуемых пациенток по 6 типам состояния (ТС): ТС I – доминирование *Lactobacillus crispatus*, во II-ом ТС - *Lactobacillus gasseri*, в III-ем ТС *Lactobacillus iners* или *Lactobacillus jensenii*, а также два других, имеющих низкое количество бактерий, они характеризовались наличием Streptococcus и Prevotella – IV-A и Atopobium - IV-B, нами были проведены дополнительные исследования по интерпритации выделенных лактобактерий.

3.6. Выделение лактобактерий методом масс-спектрометрии.

В таблице 18 представлена частота выделения лактобактерий по группам.

Таблица 18 – Виды и доля выделенных ЛБ у пациенток клинических групп

Лактобак-терии	1 группа, n=34		2 группа, n=39		3 группа, n=36		p
	абс	%	абс	%	абс	%	
L. crispatus	9	26,47	2	5,13	0	0	p^{1-2}=0,000 p^{1-3}=0,000 p^{2-3}=0,000
L. gasseri	16	47,06	13	33,33	0	0	p^{1-2}=0,000 p^{1-3}=0,000 p^{2-3}=0,000
L. iners	9	26,47	15	38,46	7	19,44	p^{1-2}=0,181 p^{1-3}=0,180 p^{2-3}=0,492
L. jensenii	5	14,71	16	41,03	8	22,22	p^{1-2}=0,031 p^{1-3}=0,031 p^{2-3}=0,522

В соответствии с распределением по ТС (табл. 19):

ТС I – в 1 группе 26,47% (9 пациенток) и во 2 группе 5,13% (2 пациентки), с отсутствием в 3 группе пациенток с выделенным штаммом *L. crispatus*;

ТС II - в 1 группе 47,06% (16 пациенток) и во 2 группе 33,33% (13 пациенток), с отсутствием в 3 группе пациенток с выделенным штаммом *L. gasseri*;

ТС III - в 1 группе из 9 пациенток с выделенным штаммом *L. iners* у 5-ти обследованных женщин превалировали штаммы *L. crispatus*, поэтому с превалированием *L. iners* было всего 4 пациентки, что составило 11,76% и у 5-х превалировали *L. jensenii* – 14,71%. Во 2 группе к данному ТС относилось 9 пациенток с выделенным штаммом *L. iners*, что составило 23,08% и 7 пациенток с *L. jensenii* – 17,95%. В 3 группе пациенток с выделенными *L. iners и L. jensenii* было практически половина - 15 женщин (41,67%). Из их числа превалировали штаммы *L. iners* у 6-х (16,67%) и *L. jensenii* у 5-х (13,89%);

ТС IVA – в 1 группе таких пациенток не было, во 2 группе их было 6 (15,38%) и в 3 группе 13 (36,11%);

ТС IVB – во 2 группе таких было 2 пациентки (5,13%) и в 3 группе – 12 пациенток (33,33%).

Таблица 19 - Распределение пациенток клинических групп по типам состояния

Тип состояния	1 группа, n=34, %	2 группа, n=39, %	3 группа, n=36, %
I тип	26,47	5,13	0
II тип	47,06	33,33	0
III тип	11,76/14,71	23,08/17,95	16,67/13,89
IVA тип	0	15,38	36,11
IVB тип	0	5,13	33,33

Полученные нами данные по типам состояния мы сравнили с pH влагалищной жидкости (ВЖ), индексом созревания эпителия влагалища (ИСЭВ), индексом вагинального здоровья (ИВЗ).

3.7. Исследование pH ВЖ, ИСЭВ и ИВЗ.

Исследование pH ВЖ, ИСЭВ и ИВЗ характеризуют состояние микробиоты влагалища. Данные представлены в таблице 20.

Таблица 20 – Показатели pH влагалищной жидкости, индекса созревания эпителия влагалища и индекса вагинального здоровья в группах исследования

Показатель	Группа 1, n=34 M±m Me [25%;75%]	Группа 2, n=39 M±m Me [25%;75%]	Группа 3, n=36 M±m Me [25%;75%]	p
pH ВЖ	4,56±0,09 4,6 [4,5;4,60]	4,83±0,12 4,8 [4,7;4,9]	5,0±0,134 5,0 [4,9;5,1]	p^{1-2}=0,000 p^{1-3}=0,000 p^{2-3}=0,002
ИСЭВ, %	66,32±3,22 66,0 [66,0;68,0]	61,95±3,15 62,0 [60,0;64,0]	47,58±8,40 47,5 [43,0;53,0]	p^{1-2}=0,000 p^{1-3}=0,000 p^{2-3}=0,000
ИВЗ	4,09±0,45 4,0 [4,0;4,0]	2,87±0,57 3,0 [3,0;3,0]	2,97±0,61 3,0 [3,0;3,0]	p^{1-2}=0,000 p^{1-3}=0,000 p^{2-3}=1,000

Между всеми тремя группами выявлена статистическая разница в уровне показателя pH ВЖ (рис. 30). По заключениям ряда исследователей [7, 11, 12, 13, 14, 19, 20, 27, 48], pH ВЖ по мере перехода от одной стадии старения к другой увеличивается. Нами проведен анализ изменения pH ВЖ в перименопаузальный период в зависимости от его стадий: мы видим статистически достоверное отличие показателя pH ВЖ между группами 1-2 (p=0,000), 2-3 (p=0,002) и его повышение от стадии раннего перехода к позднему переходу и менопаузе (табл. 20, рис. 30).

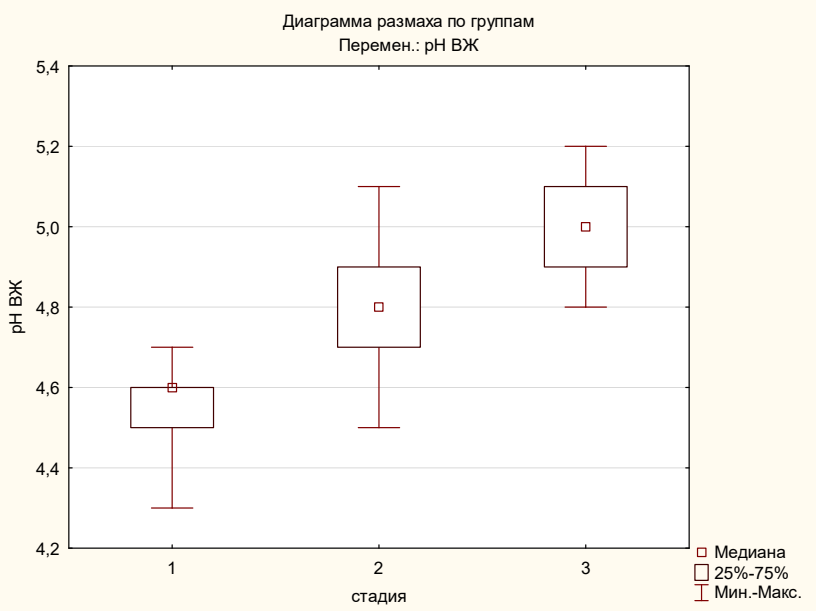

Рисунок 30 – Показатели pH ВЖ в группах исследования

Статистически значимые отличия выявлены и при анализе величин ИСЭВ (рис. 31). При помощи данного индекса проводится гормональная цитологическая диагностика, основанная на изучении соотношения поверхностных, промежуточных и базальных (парабазальных) клеток [49, 52]. Нормальным считается показатель выше 65%, что характерно для пациенток 1 группы при исходном анализе, во 2 группе отмечено его снижение: как среднего арифметического – 62,0(3,0)%, так и Me=62,0%. Для 3 группы характерны низкие показатели ИСЭВ – 47,58(8,40)% и Me=47,5% (табл. 20,

рис. 31), что подтверждает дефицит эстрогенов и развитие вульво-вагинальной атрофии.

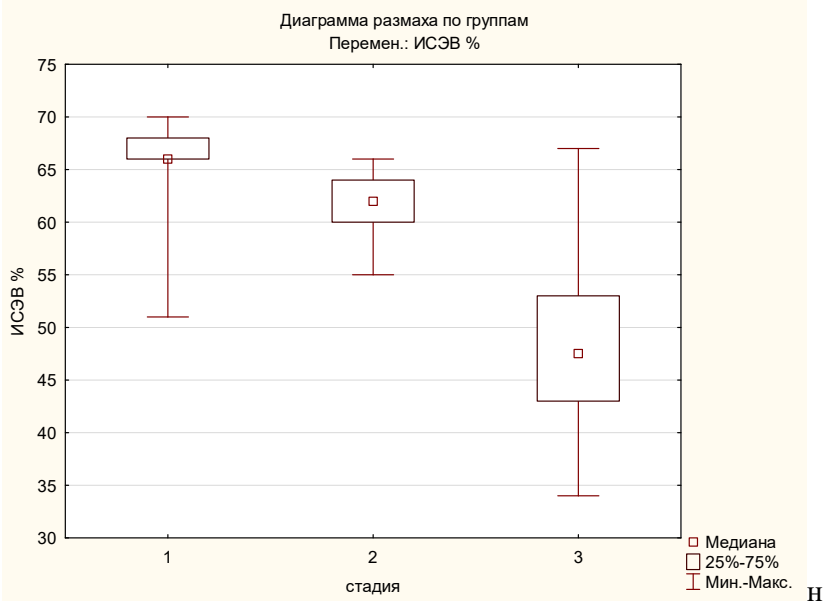

Рисунок 31 – Показатели ИСЭВ (%) в группах исследования

Индекс вагинального здоровья используется для изучения степени выраженности атрофических изменений эпителия влагалища. Анализ ИВЗ продемонстрировал статистическую разницу между группами 1-2 (p=0,000) и 1-3 (p=0,000), при отсутствии отличий между 2 и 3 группами (p=1,000), что показано на рисунке 32. Для 1 группы (ранний переход в менопаузу) характерным является ИВЗ 4 балла, который характеризует незначительную атрофию и сопровождается хорошей эластичностью слизистой, тонким, но не рыхлым эпителием и умеренной влажностью. При этом между 1-2 и 1-3 группами имеется выраженная статистическая разница, p=0,000 (рис. 32, табл. 20). Для 2 и 3 групп характерен ИВЗ 3 балла, который характеризуется уже средней эластичностью, возможной кровоточивостью при соскабливании, минимальной влажностью (табл. 20, рис. 32).

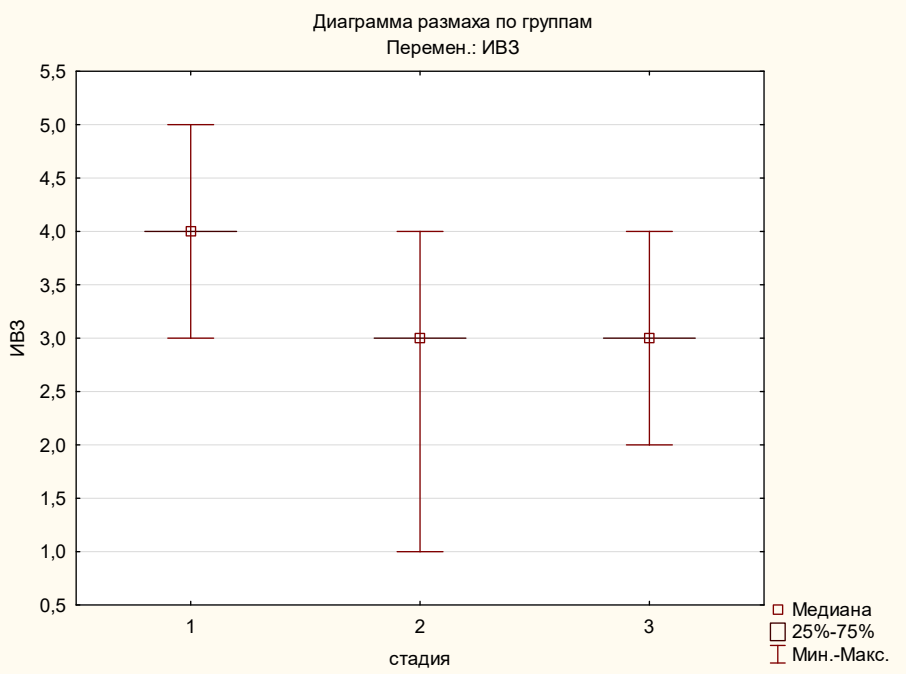

Рисунок 32 – Показатели ИВЗ в группах исследования

Таким образом, сопоставление показателей pH ВЖ, ИСЭВ и ИВЗ показало, что между pH ВЖ и стадией перименопаузы (1-3 группы) имеется сильная корреляционная связь – R=0,837, также выявлена сильная корреляция между стадией перименопаузы и ИСЭВ – R= -0,839 и умеренная корреляция между ИВЗ и стадией перименопаузы – R= -0,605.

3.8. Общая характеристика пациенток периода перименопаузы.

Средний возраст пациенток перименопаузального периода составил 48,06(2,32) года, при ИМТ 26,61(3,07) кг/м^2, что относится к избыточному весу, как, впрочем, и на всех стадиях перименопаузы - вес был избыточным. Возраст первой менструации составил 12,96(1,37) года, при её длительности 5,44(1,11) дня и длительности МЦ 28,87(1,88) дней.

Показатели крови продемонстрировали, что уровень эритроцитов в перименопаузе был 4,44(0,35) х10^{12}/л, лейкоцитов 5,83(0,72) х10^9/л, гемоглобин был на уровне 121,22(9,24) г/л, гематокрит 39,41(2,24) % и СОЭ 8,48(3,67) мм/ч.

Биохимические показатели уровня глюкозы были в пределах 4,94(0,17) ммоль/л, фибриноген 3,3(0,76) г/л, антитромбин-III 103,67(11,65) %, PAI 1 6,21(2,95) ед/мл, а ферритин 57,92(41,8) мкг/л.

Витамины и микронутриенты в период перименопаузы составили: Fe – 13,86(4,94) мкмоль/л, Mg – 0,80(0,08) мМоль/л, фосфор составил 1,04(0,19) ммоль/л, цинк 12,36(1,84) мкмоль/л, витамин D_3 25,65(8,15) нг/мл, витамин С 0,97(0,62) нг/мл, витамин B_9 (фолиевая кислота) 9,46(3,49) нг/мл, витамин B_{12} – 302,0(111,74) пг/мл, $Ca^{иониз}$ 1,19(0,05) ммоль/л.

Гормональный фон в этот период был следующим: уровень ФСГ составлял 39,74(13,82) мМЕ/л, ЛГ 31,8(11,21) мМЕ/л, эстрадиол равнялся 166,05(40,69) рМоль/л, Ингибин В – 18,70(10,55) пг/мл, а ТТГ 3,29(15,27) мМЕ/л.

Число антральных фолликулов в яичниках в период перименопаузы было 5,21(1,03). Измеренное рН ВЖ было 4,8(0,21), ИСЭВ 58,57(9,63) %, а ИВЗ составил 3,28(0,77).

Таким образом, медико-социальный портрет пациентки перименопаузального периода можно охарактеризовать средним возрастом 48,06(2,32) года, имеющих ИМТ 26,61(3,07) кг/м^2, что соответствует избыточному весу и требует изучения углеводного обмена: определения натощак уровня глюкозы, инсулина с последующим расчетом индексов HOMA и Caro. Для пациенток перименопаузы характерно повышение уровня PAI 1 с возрастом: который уже в поздний переход в менопаузу (2 группа) достигали максимального уровня 12,3 ед/мл и в менопаузе – 14,0 ед/мл, при статистически достоверных отличиях между 1-3 (p=0,000) и 2-3 (p=0,004) группами, референсные значения PAI 1 составляют 1-7 ед/мл. Также для пациенток в перименопаузальном периоде характерным является выраженный дефицит витамина D_3: 25,65(8,15) нг/мл, при минимальном его содержании в раннем переходе в менопаузу (1 группа) 8,0 нг/мл; в группе позднего перехода в менопаузу (2 группа) – 12,0 нг/мл; в менопаузе (3 группа) – 16,0 нг/мл. Таким образом, наиболее угрожаемыми по дефициту витамина D_3 являются

пациентки раннего перехода в менопаузу, возраст которых находится между 42 годами и 49-ю, то есть поздний репродуктивный период.

Также в перименопаузальном периоде имеются пациентки с нестабильным уровнем фолатов (витамин B_9): в 1 группе минимальный уровень фолиевой кислоты достигал 2,6 нг/мл, во 2 группе 3,0 нг/мл и в 3 группе был на нижней границе нормы – 4,6 нг/мл, при референсных значениях 4,6-18,7 нг/мл. Уровень фолатов наиболее низким (среднее арифметическое с отклонением и медиана) были в раннем переходе в менопаузу (1 группа): 8,92(4,15) нг/мл и Me=9,0 нг/мл. Похожая ситуация характерна и для уровня витамина B_{12}: минимальный его уровень также отмечен в 1 группе – 98,0 пг/мл, а также минимальным был показатель и среднего с отклонением – 264,62(118,95) пг/мл и Me=226,0 пг/мл. Уровень $Ca^{иониз}$ также минимальный отмечен в 1 группе – 1,08 ммоль/л (норме 1,16-1,32 ммоль/л). А вот наименьшие показатели среднего с отклонением и медианы были выявлены у пациенток 3 группы (менопауза): 1,17(0,03) ммоль/л и Me=1,17 ммоль/л.

Уровень гормонов соответствовал стадиям старения: прогрессивно от группы 1 до группы 3 повышались уровни ФСГ, ЛГ и снижались уровни эстрогенов и Ингибина В. Показатели уровня концентрации ТТГ от 1 группы ко 2 и 3 группам прогрессивно повышались, при этом сегодня нет четких позиций по поводу уровня ТТГ в перименопаузальном периоде. Учитывая наши данные, мы можем думать о его повышении в переходный период, что требует в позднем репродуктивном периоде определять уровень ТТГ и проводить УЗИ щитовидной железы с определением в ней кровотока.

Относительно показателей микрофлоры влагалища выявлена статистически достоверная разница в уровне *Lactobacillus spp.* между 1-3 и 2-3 группами, p=0,000. Статистически достоверно чаще в 1 группе выделяли *L. crispatus* , p=0,000 между всеми тремя группами, а во 2 и 3 группах *L. jensenii*, p^{1-2}=0,031 и p^{1-3}=0,031.

В 1 группе превалировал ТС I типа у 47,06%, во 2 группе – ТС III типа у 41,03% и в 3 группе – ТС IVA типа у 36,11%. Между всеми группами выявлена

статистическая разница в уровне pH ВЖ, ИСЭВ и между 1-2 и 1-3 группами в величине ИВЗ.

3.9. Построение прогностической модели выбора стадии перименопаузы.

Построение адекватной прогностической модели классификации возможно, если объекты внутри каждой рассматриваемой группы, однородны – это означает, что группы обладают класстерной структурой. В многомерном анализе однородность объектов внутри групп и неоднородность между группами определяется через расстояние между ними, как точками многомерного пространства в системе координат количественных показателей, характеризующими объекты. Чем меньше расстояние между объектами одной группы, тем группа более однородна, чем больше расстояние между объектами различных групп, тем более неоднородны эти группы между собою. Если размерность пространства не более 3, то однородность групп можно увидеть при помощи графического изображения объектов. В многомерном статистическом анализе предусмотрено несколько инструментариев, позволяющих визуализировать группы, если размерность пространства более 3. Для этой цели осуществляется перенос объектов в пространство меньшей размерности с сохранением порядка расстояний между ними. Такие средства визуализации предусмотрены в методе главных компонент, многомерном шкалировании, дискриминантном анализе. Если количество объектов в группах исчисляется в несколько десятков и более, то наилучшее изображение предоставляет дискриминантный анализ при помощи диаграммы рассеяния канонических значений в системе координат *Root 1*, *Root 2*. Так как в дискриминантном анализе независимые переменные модели могут быть только количественными, ограничимся построением модели дискриминации только по 15 количественным показателям.

На рисунке 33 приведена диаграмма рассеяния для 3 стадий заболевания. Больные одной стадии изображены одинаковыми

геометрическими фигурками: стадия 1 – синими кружочками, стадия 2 – квадратиками красного цвета, стадия 3 – ромбиками зеленного цвета. Из диаграммы видно, что обозначения больных каждой стадии локализованы в разных частях плоскости, так, больные стадии 1 расположены преимущественно в левой части плоскости, больные стадии 3 в правой части плоскости, а больные стадии 2 между ними, причем нет больных, расположенных на «чужих территориях». Такая сегментация больных на плоскости означает наличие кластерной структуры больных относительно стадий заболевания, что является предпосылкой для разработки адекватных прогностических моделей.

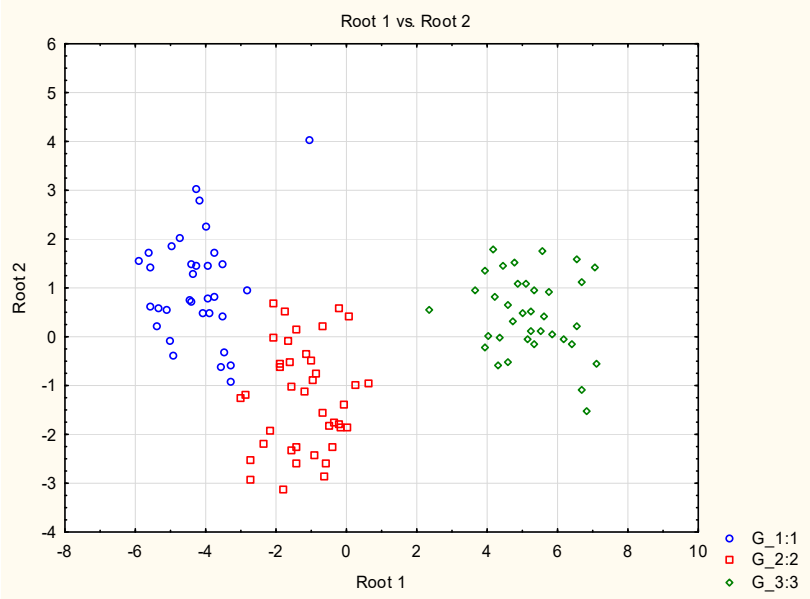

Рисунок 33 – Диаграмма рассеяния в системе координат Root 1, Root 2

В таблице 21 приведены итоги дискриминантного анализа. Параметр *Wilks' Lambda* в информационной части таблицы принял значение 0,022, близкое к 0, что свидетельствует о высокой адекватности модели дискриминации, которая является дополнительным к диаграмме рассеяния аргументом наличия кластерной структуры больных относительно стадий заболевания. По первым 4 столбцам таблицы можно судить о роли, или важности количественных показателей в модели дискриминации, а значит и в

распределении больных по стадиям – группам однородности. Чем больше значение параметров в столбцах *Wilks' Lambda*, *F-remove* и меньше в столбцах *Partial Lambda*, *p-value*, тем роль показателя в модели дискриминации выше. В таблице они расположены по убыванию их роли в модели. Поэтому, наибольшая роль у показателя гормона ЛГ, далее идут данные индекса вагинального здоровья, показатель Ингибина В, …, на последнем месте возраст менархе. Жирным шрифтом выделены показатели статистически значимые в модели (табл. 21).

Таблица 21 – Итоги дискриминантного анализа

N=109	Discriminant Function Analysis Summary (Table stage) No. of vars in model: 16; Grouping: стадия (3 grps) Wilks' Lambda:0,022; approx. F (32,182)=32,782 p<0,0000					
	Wilks' Lambda	Partial Lambda	F-remove (2,91)	p-value	Toler.	1-Toler. (R-Sqr.)
ЛГ	**0,038**	**0,569**	**34,526**	**0,000**	**0,872**	**0,128**
ИВЗ	**0,031**	**0,714**	**18,265**	**0,000**	**0,823**	**0,177**
Ингибин В	**0,028**	**0,787**	**12,314**	**0,000**	**0,861**	**0,139**
pH ВЖ	**0,027**	**0,812**	**10,565**	**0,000**	**0,753**	**0,247**
возраст	**0,025**	**0,863**	**7,216**	**0,001**	**0,926**	**0,074**
ФСГ	**0,024**	**0,896**	**5,306**	**0,007**	**0,839**	**0,161**
PAI 1	**0,024**	**0,909**	**4,547**	**0,013**	**0,727**	**0,273**
Mycoplasma hominis	**0,024**	**0,912**	**4,400**	**0,015**	**0,696**	**0,304**
ИСЭВ %	**0,024**	**0,917**	**4,108**	**0,020**	**0,887**	**0,113**
фосфор	**0,024**	**0,922**	**3,839**	**0,025**	**0,695**	**0,305**
Staphilococcus spp.	0,022	0,991	0,397	0,673	0,859	0,141
Эстрадиол	0,022	0,993	0,327	0,722	0,800	0,200
ДНК Bacteria	0,022	0,993	0,311	0,734	0,845	0,155
Вит B_{12}	0,022	0,995	0,247	0,782	0,875	0,125
Lactobacillus spp.	0,022	0,997	0,149	0,862	0,925	0,075
Менархе	0,022	0,998	0,072	0,931	0,712	0,288

Для построения прогностической модели воспользуемся средствами машинного обучением Data mining – методом опорных векторов (Support vector machine – SVM) и автоматическими нейронными сетями (Automated

neural networks), которые решают задачу определения класса принадлежности объекта по количественным и качественным переменным.

Метод SVM основан на определении границ гиперповерхностей, разделяющих объекты различных классов. На рисунке 34, где объекты принадлежат 2 классам – кружочкам зеленого цвета и красного, показана основная идея SVM. Разделительная линия прямая – образ гиперплоскости определяет границу, справа от которой все объекты зеленные, а слева – красные. Любой новый объект, например белый кружок, попадающий вправо, классифицируется как зеленый; если попадет влево – то классифицируется как красный. Вышеупомянутое является классическим примером линейного классификатора, то есть классификатора, который разделяет набор объектов на соответствующие группы, в данном случае зеленые и красные кружочки с помощью прямой линии. Однако большинство задач классификации не так просты, и часто требуются более сложные структуры, чтобы сделать оптимальное разделение, то есть правильно классифицировать новые объекты на основе имеющихся данных. Эта ситуация изображена на рисунке 35, из которого следует, что для полного разделения зеленых и красных объектов потребуется кривая, которая представляет собою более сложную линию, чем прямая. В таком случае с помощью набора математических функций, называемых преобразованием ядра, переупорядочивают объекты так, чтобы они стали линейно разделимыми, т.е. приводят к виду на рисунке 34. В пакете Statistica предусмотрены следующие функции преобразования ядра: линейная, полиномиальная, экспоненциальная (функция радиального базиса RBF), сигмоида.

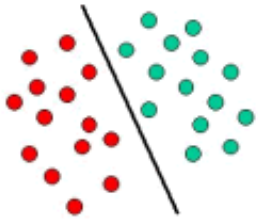

Рисунок 34 – Линейно разделимые объекты

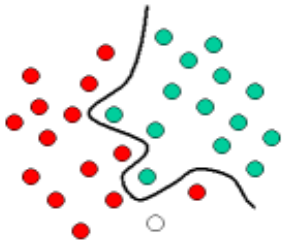

Рисунок 35 - Линейно неразделимые объекты

Для составления адекватной модели выборка автоматически при помощи датчика случайных чисел была разделена на 2 части – обучающую выборку (Train sample) и тестовую выборку (Test sample). На обучающей выборке, которая состояла из 75% больных, строился непосредственно сам классификатор. На тестовой выборке, включающей остальные 25% больных, проверялись прогностические способности классификатора. При различных комбинациях параметров метода SVM получался результат классификации на тестовой выборке с одной ошибочной классификацией – больной стадии 1 классифицировался методом как больной стадии 2. Во всех случаях это был один и тот же больной под номером 25. После анализа показателей данного больного пришли к выводу, что больной находится в промежуточной стадии 1–2. Поэтому, учитывая классификацию метода и показатели больного, было решено перевести больного в группу стадии 2. Наилучший и наиболее простой классификатор, состоящий из 35 векторов, был построен при следующих параметрах: функция ошибок классификации – Classification SVM выбрана Type 1; параметр Capacity=1; функция преобразование ядра – Linear; процедура Cross-validation включена; остальные параметры приняты по умолчанию. Количество ошибочных классификаций в тестовой и обучающей выборке составило 0 (табл. 22, 23).

Таблица 22 – Итоговая классификация для тестовой выборки

Class Name	Classification summary (Support Vector Machine), стадия, Test sample (Table stage) SVM: Classification type 1 (C=1,000), Kernel: Linear Number of support vectors= 35 (1 bounded)				
	Total	Correct	Incorrect	Correct(%)	Incorrect(%)
1	8	8	0	100,0000	0,00
2	9	9	0	100,0000	0,00
3	11	11	0	100,0000	0,00

Таблица 23 – Итоговая классификация для обучающей выборки

Class Name	Classification summary (Support Vector Machine), стадия, Train sample (Table stage) SVM: Classification type 1 (C=1,000), Kernel: Linear Number of support vectors= 35 (1 bounded)				
	Total	Correct	Incorrect	Correct(%)	Incorrect(%)
1	25	25	0	100,0000	0,00
2	31	31	0	100,0000	0,00
3	25	25	0	100,0000	0,00

Методом автоматические нейронные сети было построено 100 искусственных нейронных сетей, из которых выбрана сеть под номером 37, обладающая наилучшими прогностическими способностями – не содержит ни одной неверной классификации, ее прогностическая способность составила 100%. Параметры сети приведены в таблице 24.

Таблица 24 – Параметры построенной нейронной сети

Номер сети	Топология	Обучающая произв.	Тестовая произв.	Контрольная производительность	Алгоритм обучения	Функция ошибки	Функция активации нейронов скрытого слоя	Функция актив выходного
37	MLP 36-19-3	100,00	100,00	100,00	BFGS 25	SOS	Exponential	Tanh

Тип нейронной сети – многослойный персептрон (MLP). Архитектура (топология) двухслойного персептрона указана в столбце 2. Топология сети состоит из 36 входных нейронов, количество которых определяется как сумма количества непрерывных и значений качественных предикторов. В представленной модели использовалось 7 качественных показателей, три из которых: жжение, сухость, диспареуния принимаются по 4 различным значениям (нет, легкая, средняя степень, тяжелая степень), оставшиеся 4 показателя: *L. crispatus, L. gasseri*, ССЗ, нервные заболевания принимают по 2 значения (да, нет), тогда сумма всех возможных входящих качественных переменных составляет 12+8=20 различных значений. В представленной модели использовалось также 16 количественных показателей: возраст, возраст менархе, Mycoplasma hominis, Staphilococcus spp., ДНК Bacteria, Lactobacillus spp., показатели фосфора, Витамина B_{12}, ФСГ, ЛГ, Эстрадиола, Ингибина В, pH ВЖ, ИСЭВ, ИВЗ, PAI 1. В сумме 20 и 16 и дают 36 – количество входных нейронов. Число скрытых нейронов – 19, а выходных нейронов – 3, определяющие стадию заболевания пациента. Схематично архитектура сети MLP 36-19-3 изображена на рисунке 36.

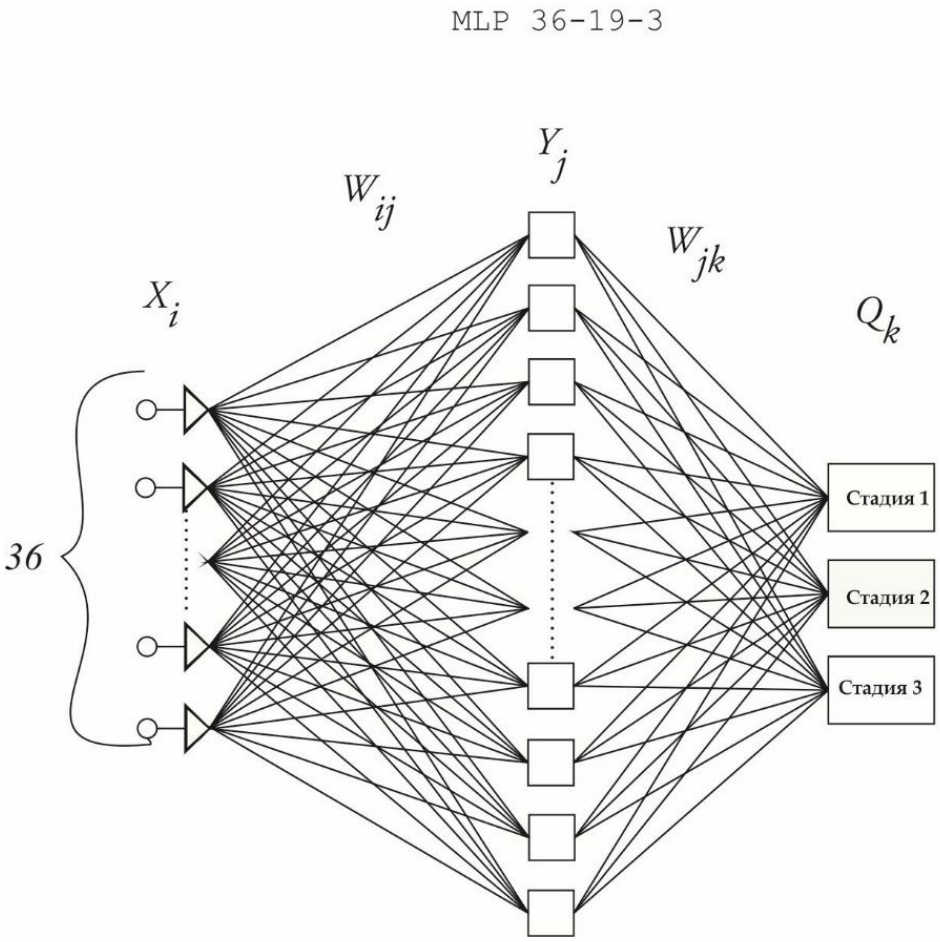

Рисунок 36 - Графическое представление топологии выбранной сети MLP 36-19-3

Как было отмечено, число слоев в сети 3: первый слой входной X_i (i = 36) состоит из 36 нейронов; промежуточный слой Y_j (j = 19) содержит 19 элементов; последний выходной слой Q_k, (k = 3), прогнозирующий стадию заболевания, содержит 3 нейрона. Весовые коэффициенты W_{ij} вычисляются в процессе обучения сети, таким образом, чтобы было наилучшее соответствие между входными и выходными слоями.

Случайным образом программой данные были разделены на обучающую (70%), тестовую (15%) и контрольную (15%) выборку. Обучающая выборка используется для обучения сети; тестовая – для тестирования ее производительности в процессе обучения, контрольная – для завершающей проверки, чтобы определить, насколько хорошо сеть прогнозирует «новые» данные, которые не применялись для обучения. В столбцах 3, 4, 5 приведены

производительности сети, являющиеся долей правильно классифицированных сетью больных, для обучающей, тестовой и контрольной выборки. Как видно из таблицы 24 во всех трех выборках производительность составила 100%. Для обучения нейронной сети был использован итерационный квазиньютоновский метод численной оптимизации – алгоритм BFGS. Число 25 рядом с наименованием алгоритма обучения указывает на количество итераций, за которые сеть была обучена. В столбцах 7, 8, 9 указаны функции ошибки – SOS (корень из суммы квадратов отклонений предсказанной переменной от исходной); активации скрытых нейронов – Exponential (экспонента); а также функция выходных нейронов – Tanh (тангенс).

Развёрнутая информация о прогностических возможностях обучающей и тестовой выборки представлена в таблице 25.

Таблица 25 - Результаты классификации больных нейронной сетью

	Обучающая выборка			
	Стадия 1	Стадия 2	Стадия 3	Все
Total	23	28	26	77
Correct	23	28	26	77
Incorrect	0	0	0	0
Correct (%)	100	100	100	100
Incorrect (%)	0	0	0	0
	Тестовая выборка			
Total	5	5	6	16
Correct	5	5	6	16
Incorrect	0	0	0	0
Correct (%)	100	100	100	100
Incorrect (%)	0	0	0	0
	Контрольная выборка			
Total	5	7	4	16
Correct	5	7	4	16
Incorrect	0	0	0	0
Correct (%)	100	100	100	100
Incorrect (%)	0	0	0	0

Из таблицы следует, что в обучающей выборке, состоящей из 77 больных, из которых у 23 стадия 1, у 28 стадия 2, у 26 стадия 3 все больные классифицированы правильно. В тестовой выборке, состоящей из 16 больных,

из которых по 5 человек имеют стадию 1 и стадию 2, у 6 стадия 3 – все больные классифицированы правильно. В контрольной выборке, состоящей из 16 больных, из которых 5 человек имеют стадию 1, 7 – стадию 2, 4 – стадию 3 все больные также классифицированы правильно. Общая доля правильно классифицированных больных – 100% во всех 3 выборках.

По сохраненным кодам описанных методов на языке C# (C Sharp) 2015 разработана программа с простым и удобным для пользователя интерфейсом. Для работы с программой необходима операционная система не ниже Windows 7.0. Программа открывается после клика по кнопке Stadium_2021. Как пример, показан интерфейс программы расчета по данным больной 1.

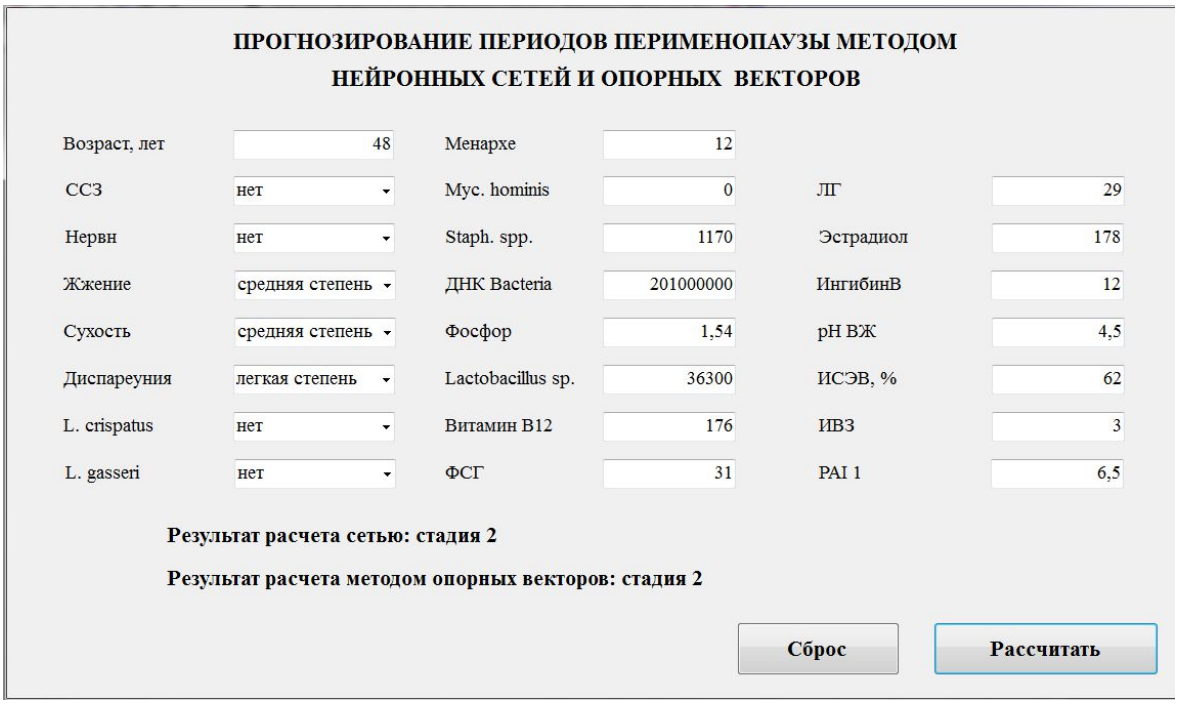

Рисунок 37 - Интерфейс прогнозирования периодов перименопаузы методом нейронных сетей и опорных векторов

ГЛАВА 4. КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ В ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ ПЕРИОД.

Получив инструмент для определения стадий перименопаузы, раннего и позднего перехода в менопаузу, и менопаузу, нами в клинических группах проведена терапия в соответствии с распределением по стадиям и выявленными при обследовании нарушениями.

Во всех клинических группах терапия была направлена не только на купирование вагинальных симптомов, но и на восстановление недостатка уровня витаминов и микронутриентов. При назначении локальной терапии учитывали недостаток не только уровня гормонов и связанные с этим проявления со стороны слизистой влагалища, но и отсутствие в достаточном количестве лактобактерий. Особо внимание было уделено выраженному дефициту витамина D_3 во всех группах, склонности к понижению уровня ферритина и Fe (особенно в 1 группе), сниженному уровню цинка в 1 группе, а также витаминов B_{12} и B_9 также в 1 группе, уровня $Ca^{иониз}$ в 1 группе. Учитывая тенденцию в группах к повышению ИМТ за счет пациенток с избыточным весом и ожирением, с целью нормализации углеводного обмена, к лечению были добавлены препараты хрома.

Таким образом, лечение при типе ТС I и II проводили препаратом, содержащим 0,5 мг эстриола (Овестин®): пациентки 1 группы (n=25) и пациентки 2 группы (n=15), при ТС III – к локальному введению эстриола добавляли препарат лактобактерий для вагинального введения *L. casei rhamnosus Doderleini* (LCR) (Лактожиналь®): пациентки 1 группы (n=9), 2 группы (n=16) и 3 группы (n=11), при ТС IVA и ТС IVB: пациентки 2 (n=8) и 3 (n=25) групп, назначали локально препарат, содержащий лиофилизированную культуру лактобактерий *L. casei rhamnosus Doderleini* не менее $2x10^7$ КОЕ, в сочетании с 0,2 мг микронизированного эстриола и 2 мг микронизированного прогестерона (Триожиналь®), относящийся к клинико-

фармакологической группе - препарат, регулирующий равновесие микрофлоры влагалища, с эстрогенным и гестагенным компонентами.

Внутрь назначали для восполнения дефицита витамина D_3 форте Детрим, действующим веществом которого является колекальциферол 10000 МЕ (0,25 мг) и вспомогательное вещество рафинированное сафлоровое масло, доза при исходном уровне витамина D_3 ниже 20 нг/мл составляла 50 000 МЕ (5 капсул 10000 МЕ) один раз в неделю 8 недель, при недостаточности витамина D_3 20-29 нг/мл 50 000 МЕ (5 капсул 10000 МЕ) один раз в неделю 4 недели и для поддержания уровня витамина D_3 выше 30 нг/мл 10 000 МЕ (1 капсула) 1 раз в неделю с контролем содержания магния и кальция в сыворотке крови, что при их недостатке у некоторых пациенток способствовало нормализации уровня как Mg, так и Ca.

Недостаток витаминов группы В, сниженного уровня Fe, ферритина и цинка компенсировали приемом 1 капсулы комплекса Митеравел плюс с Омега 3, содержащем также хром. Препарат, относящийся к биологически активным добавкам (БАД) – витамины, витаминоподобные вещества и коферменты БАДы – жироподобные вещества и их производные, назначали по 1 капсуле в день в течение 3-6 месяцев.

На фоне терапии нами отмечено, что выделение стадий перименопаузы, которые соответствовали: 1 стадия = 1 группе - ранний переход в менопаузу, 2 стадия = 2 группа – поздний переход в менопаузу и 3 стадия = 3 группа – менопауза, позволила индивидуализировать терапию.

Результаты индивидуальной терапии показаны в таблице 26. В 1 группе на фоне лечения изменился уровень всех показателей: эритроциты ($p=0,018$), гемоглобин ($p=0,008$), ферритин ($p=0,000$), Fe ($p=0,000$), Mg ($p=0,000$), цинк ($p=0,000$), кальций ($p=0,024$), витамины D_3 ($p=0,000$), B_9 ($p=0,000$), B_{12} ($p=0,003$), С ($p=0,000$). Во 2 группе статистически достоверно изменился уровень гемоглобина ($p=0,002$), ферритина ($p=0,001$), Fe ($p=0,000$), Mg ($p=0,000$), цинка ($p=0,007$) и витаминов D_3 ($p=0,000$), B_9 ($p=0,000$), С ($p=0,03$).

В 3 группе – ферритина (p=0,000), Fe (p=0,003), Mg (p=0,000), цинка (p=0,05) и витаминов D_3 (p=0,000), B_9 (p=0,000), C (p=0,003).

Сравнили показатели pH ВЖ, ИСЭВ, ИВЗ (табл. 27), везде достигнута статистическая разница: p=0,000.

Таблица 26 – Сравнение показателей крови, витаминов и минералов до и после терапии

Показатели	Группа 1, n=34 M±m Me [25%;75%]		p	Группа 2, n=39 M±m Me [25%;75%]		p	Группа 3, n=36 M±m Me [25%;75%]		p
	До лечения	После лечен.		До лечения	После лечен.		До лечения	После лечен.	
Эритроциты, $x10^{12}$/л	4,33±0,36 4,32 [4,0;4,69]	4,40±0,32 4,40 [4,12;4,70]	0,018	4,46±0,34 4,4 [4,21; 4,74]	4,47±0,32 4,4 [4,23;4,74]	0,180	4,52±0,32 4,5 [4,3;4,78]	4,57±0,27 4,56 [4,4;4,78]	0,144
Гемоглобин, г/л	121,38±6,7 121,0 [117,0;125,0]	123,47±4,82 122,5 [120,0;125,0]	0,008	117,64±8,09 119,0 [110,0;125,0]	120,77±5,09 121,0 [116,0;125,0]	0,002	124,94±11,01 124,0 [117,5;133,0]	126,19±8,91 124,0 [118,5;133,0]	0,155
Fe, мкмоль/л	13,24±5,23 12,0 [8,0;18,0]	16,18±3,91 17,0 [12,0;19,0]	0,000	15,1±4,81 14,0 [12,0;20,0]	17,12±3,88 17,0 [14,0;21,0]	0,000	13,12±4,68 12,0 [9,0;17,0]	14,08±3,75 13,5 [11,0;17,0]	0,003
Ферритин, мкг/л	44,76±39,40 35,0 [16,0;48,0]	56,82±34,12 47,0 [34,0;60,0]	0,000	67,90±47,02 54,0 [28,0;120,0]	10,59±44,41 54,0 [34,0;120,0]	0,001	59,53±35,31 61,5 [27,0;82,0]	64,28±31,68 61,50 [37,5;88,0]	0,000
Магний, мМоль/л	0,79±0,03 0,78 [0,77;0,8]	0,82±0,04 0,81 [0,80;0,83]	0,000	0,82±0,11 0,78 [0,75;0,89]	0,84±0,09 0,80 [0,77;0,89]	0,000	0,77±0,06 0,77 [0,74;0,80]	0,80±0,04 0,78 [0,77;0,82]	0,000
Фосфор, ммоль/л	1,06±0,21 1,07 [0,89;1,24]	1,06±0,21 1,07 [0,89;1,24]		1,09±0,16 1,07 [0,96;1,21]	1,09±0,16 1,07 [0,96;1,21]		0,96±0,17 0,89 [0,84;1,04]	0,96±0,17 0,89 [0,84;1,04]	
Цинк, мкмоль/л	12,01±2,02 12,0 [10,1;13,0]	12,77±1,97 12,9 [10,80;14,50]	0,000	12,89±1,77 12,7 [11,7;14,6]	13,07±1,61 12,80 [11,8;14,6]	0,007	12,12±1,64 11,85 [10,8;13,6]	12,34±1,46 12,15 [11,35;13,60]	0,005
Витамин D_3, нг/мл	22,97±7,59 21,5 [17,0;30,0]	34,09±5,48 34,0 [30,0;38,0]	0,000	27,36±7,70 27,0 [21,0;33,0]	38,21±8,08 38,0 [33,0;45,0]	0,000	26,34±8,68 24,0 [20,5;32,0]	33,69±6,31 32,0 [29,5;37,0]	0,000

Витамин С, нг/мл	0,96±0,66 0,8 [0,3;1,6]	1,43±0,38 1,40 [1,20;1,70]	0,000	1,06±0,62 0,80 [0,5;1,7]	1,20±0,51 1,10 [0,80;1,70]	0,003	0,89±0,59 0,7 [0,4;1,45]	1,04±0,49 0,90 [0,70;1,45]	0,003
Витамин B_9, нг/мл	8,92±4,15 9,0 [5,0;12,0]	11,66±2,69 11,85 [9,70;13,10]	0,000	9,93±3,33 10,0 [6,8;12,6]	12,02±1,91 12,0 [10,4;13,4]	0,000	9,47±2,97 9,2 [6,9;12,0]	11,33±1,59 11,3 [10,0;12,25]	0,000
Витамин B_{12}, пг/мл	264,62±118,95 226,0 [176,0;358,0]	279,71±103,33 226,0 [199,0;358,0]	0,003	298,49±98,07 264,0 [218,0;345,0]	300,0±97,0 264,0 [218,0;345,0]	0,180	341,14±108,63 329,5 [246,0;431,5]	343,92±103,93 329,5 [246,0;431,5]	0,180
$Ca^{иониз}$, ммоль/л	1,18±0,05 1,17 [1,15;1,21]	1,23±0,09 1,21 [1,19;1,23]	0,024	1,22±0,05 1,21 [1,18;1,27]	1,24±0,04 1,23 [1,21;1,28	0,062	1,17±0,03 1,17 [1,16;1,18]	1,21±0,03 1,19 [1,19;1,23]	0,058

Таблица 27 – Сравнение показателей, характеризующих состояние слизистой влагалища, на фоне проведенной терапии

Показатели	Группа 1, n=34 M±m Me [25%;75%]		p	Группа 2, n=39 M±m Me [25%;75%]		p	Группа 3, n=36 M±m Me [25%;75%]		p
	До лечения	После лечен.		До лечения	После лечен.		До лечения	После лечен.	
pH ВЖ	4,56±0,09 4,6 [4,5;4,60]	4,25±0,14 4,3 [4,1;4,4]	0,000	4,83±0,12 4,8 [4,7;4,9]	4,48±0,09 4,5 [4,4;4,5]	0,000	5,0±0,134 5,0 [4,9;5,1]	4,53±0,11 4,5 [4,5;4,6]	0,000
ИСЭВ, %	66,32±3,22 66,0 [66,0;68,0]	76,03±3,75 77,5 [74,0;79,0]	0,000	61,95±3,15 62,0 [60,0;64,0]	72,31±3,91 73,0 [69,0;75,0]	0,000	47,58±8,40 47,5 [43,0;53,0]	69,67±4,47 69,0 [66,5;73,5]	0,000
ИВЗ	4,09±0,45 4,0 [4,0;4,0]	4,97±0,17 5,0 [5,0;5,0]	0,000	2,87±0,57 3,0 [3,0;3,0]	4,54±0,51 5,0 [4,0;5,0]	0,000	2,97±0,61 3,0 [3,0;3,0]	4,06±0,63 4,0 [4,0;4,0]	0,000

Таблица 33 – Сравнение показателей влагалищной микробиоты после лечения между группами

Показатели	Группа 1, n=34 M±m Me [25%;75%]	Группа 2, n=39 M±m Me [25%;75%]	Группа 3, n=36 M±m Me [25%;75%]	p
Ureaplasma parvum	$0{,}006x10^3 \pm 0{,}024x10^3$ 0 [0;0]	$0{,}0137x10^3 \pm 0{,}035\ x10^3$ 0 [0;0]	$0{,}009x10^3 \pm 0{,}030x10^3$ 0 [0;0]	$p^{1-2}=1{,}000$ $p^{1-3}=1{,}000$ $p^{2-3}=1{,}000$
Mycoplasma hominis	$0{,}006x10^3 \pm 0{,}024x10^3$ 0 [0;0]	$0{,}022\ x10^3 \pm 0{,}044\ x10^3$ 0 [0;0]	$0{,}031x10^3 \pm 0{,}051x10^3$ 0 $[0;0{,}103x10^3]$	$p^{1-2}=0{,}840$ $p^{1-3}=0{,}231$ $p^{2-3}=1{,}000$
Streptococcus spp.	$0{,}009x10^3 \pm 0{,}029x10^3$ 0 [0;0]	$0{,}008\ x10^3 \pm 0{,}027\ x10^3$ 0 [0;0]	$0{,}014x10^3 \pm 0{,}036x10^3$ 0 [0;0]	$p^{1-2}=1{,}000$ $p^{1-3}=1{,}000$ $p^{2-3}=1{,}000$
Staphilococcus spp.	$0{,}012x10^3 \pm 0{,}033x10^3$ 0 [0;0]	$0{,}016\ x10^3 \pm 0{,}037\ x10^3$ 0 [0;0]	$0.020x10^3 \pm 0{,}041x10^3$ 0 [0;0]	$p^{1-2}=1{,}000$ $p^{1-3}=1{,}000$ $p^{2-3}=1{,}000$
Candida albicans	$0{,}009x10^3 \pm 0{,}029x10^3$ 0 [0;0]	$0{,}032\ x10^3 \pm 0{,}048\ x10^3$ 0 $[0;0{,}010\ x10^3]$	$0{,}020x10^3 \pm 0{,}041x10^3$ 0 [0;0]	$p^{1-2}=0{,}293$ $p^{1-3}=1{,}000$ $p^{2-3}=1{,}000$
ДНК Bacteria	$51{,}63x10^7 \pm 13{,}95x10^7$ $51{,}7x10^7$ $[44{,}3x10^7;60{,}1x10^7]$	$2{,}09x10^7 \pm 9{,}13x10^7$ $0{,}108x10^3$ $[0{,}105x10^3;0{,}115x10^3]$	$0{,}116x10^3 \pm 0{,}006x10^3$ $0{,}115x10^3$ $[0{,}114x10^3;0{,}121x10^3]$	$p^{1-2}=0{,}000$ $p^{1-3}=0{,}000$ $p^{2-3}=0{,}032$
Lactobacillus spp.	$44{,}6x10^7 \pm 15{,}34x10^7$ $47{,}3x10^7$ $[39{,}5x10^7;51{,}6x10^7]$	$1{,}77x10^7 \pm 7{,}9x10^7$ $0{,}108x10^3$ $[0{,}106x10^3;0{,}114x10^3]$	$0{,}116x10^3 \pm 0{,}005x10^3$ $0{,}116x10^3$ $[0{,}114x10^3;0{,}119x10^3]$	$p^{1-2}=0{,}000$ $p^{1-3}=0{,}000$ $p^{2-3}=0{,}011$

Сравнение данных (табл. 28) после лечения между группами показало статистические различия между группами 2-3 в уровне гемоглобина (p=0,021), Fe (0,003), Ca (p=0,03), фосфора (0,000), а между группами 1-3 в уровне фосфора (p=0,009), витаминов C (p=0,002) и B_{12} (p=0,004).

Таблица 28 - Показатели крови, витаминов и минералов после лечения

Показатели	Группа 1, n=34 M±m Me [25%;75%]	Группа 2, n=39 M±m Me [25%;75%]	Группа 3, n=36 M±m Me [25%;75%]	p
Эритроциты, $x10^{12}$/л	4,40±0,32 4,40 [4,12;4,70]	4,47±0,32 4,4 [4,23;4,74]	4,57±0,27 4,56 [4,4;4,78]	p^{1-2}=1,000 p^{1-3}=0,080 p^{2-3}=0,493
Гемоглобин, г/л	123,47±4,82 122,5 [120,0;125,0]	120,77±5,09 121,0 [116,0;125,0]	126,19±8,91 124,0 [118,5;133,0]	p^{1-2}=0,349 p^{1-3}=0,865 p^{2-3}=0,021
Fe, мкмоль/л	16,18±3,91 17,0 [12,0;19,0]	17,12±3,88 17,0 [14,0;21,0]	14,08±3,75 13,5 [11,0;17,0]	p^{1-2}=0,994 p^{1-3}=0,078 p^{2-3}=0,003
Ферритин, мкг/л	56,82±34,12 47,0 [34,0;60,0]	10,59±44,41 54,0 [34,0;120,0]	64,28±31,68 61,50 [37,5;88,0]	p^{1-2}=0,833 p^{1-3}=0,736 p^{2-3}=1,000
Магний, мМоль/л	0,82±0,04 0,81 [0,80;0,83]	0,84±0,09 0,80 [0,77;0,89]	0,80±0,04 0,78 [0,77;0,82]	p^{1-2}=0,874 p^{1-3}=0,011 p^{2-3}=0,160
Фосфор, ммоль/л	1,06±0,21 1,07 [0,89;1,24]	1,09±0,16 1,07 [0,96;1,21]	0,96±0,17 0,89 [0,84;1,04]	p^{1-2}=1,000 p^{1-3}=0,009 p^{2-3}=0,000
Цинк, мкмоль/л	12,77±1,97 12,9 [10,80;14,50]	13,07±1,61 12,80 [11,8;14,6]	12,34±1,46 12,15 [11,35;13,60]	p^{1-2}=1,000 p^{1-3}=0,905 p^{2-3}=0,194
Витамин D_3, нг/мл	34,09±5,48 34,0 [30,0;38,0]	38,21±8,08 38,0 [33,0;45,0]	33,69±6,31 32,0 [29,5;37,0]	p^{1-2}=0,107 p^{1-3}=1,000 p^{2-3}=0,021
Витамин C, нг/мл	1,43±0,38 1,40 [1,20;1,70]	1,20±0,51 1,10 [0,80;1,70]	1,04±0,49 0,90 [0,70;1,45]	p^{1-2}=0,101 p^{1-3}=0,002 p^{2-3}=0,562
Витамин B_9, нг/мл	11,66±2,69 11,85 [9,70;13,10]	12,02±1,91 12,0 [10,4;13,4]	11,33±1,59 11,3 [10,0;12,25]	p^{1-2}=1,000 p^{1-3}=1,000 p^{2-3}=0,430
Витамин B_{12}, пг/мл	279,71±103,33 226,0 [199,0;358,0]	300,0±97,0 264,0 [218,0;345,0]	343,92±103,93 329,5 [246,0;431,5]	p^{1-2}=0,429 p^{1-3}=0,004 p^{2-3}=0,212
$Ca^{иониз}$, ммоль/л	1,23±0,09 1,21 [1,19;1,23]	1,24±0,04 1,23 [1,21;1,28	1,21±0,03 1,19 [1,19;1,23]	p^{1-2}=0,264 p^{1-3}=0,400 p^{2-3}=0,003

Показатели pH ВЖ, ИСЭВ и ИВЗ после лечения между группами представлены в таблице 29: статистическая разница имеется в уровне pH ВЖ между 1-2 (p=0,000) и 1-3 группами (p=0,000), в показателе ИСЭВ между 1-2 (p=0,002) и 1-3 (p=0,000) группами и в величине ИВЗ между всеми тремя группами: p^{1-2}=0,008; p^{1-3}=0,000; p^{2-3}=0,017.

Таблица 29 – Сравнение показателей, характеризующих состояние слизистой влагалища после лечения

Показатели	Группа 1, n=34 M±m Me [25%;75%]	Группа 2, n=39 M±m Me [25%;75%]	Группа 3, n=36 M±m Me [25%;75%]	p
pH ВЖ	4,25±0,14 4,3 [4,1;4,4]	4,48±0,09 4,5 [4,4;4,5]	4,53±0,11 4,5 [4,5;4,6]	p^{1-2}=0,000 p^{1-3}=0,000 p^{2-3}=0,496
ИСЭВ, %	76,03±3,75 77,5 [74,0;79,0]	72,31±3,91 73,0 [69,0;75,0]	69,67±4,47 69,0 [66,5;73,5]	p^{1-2}=0,002 p^{1-3}=0,000 p^{2-3}=0,053
ИВЗ	4,97±0,17 5,0 [5,0;5,0]	4,54±0,51 5,0 [4,0;5,0]	4,06±0,63 4,0 [4,0;4,0]	p^{1-2}=0,008 p^{1-3}=0,000 p^{2-3}=0,017

Нами проведено сравнение выделенных условных патогенов (*Ureaplasma parvum, Mycoplasma hominis)*, компонентов нормальной флоры, но способных вызвать вагинит (*Staphilococcus spp., Streptococcus spp.),* лактобактерий и др. (табл. 30-32). В 1 группе выявлена статистическая разница между концентрацией *Ureaplasma parvum* (p=0,000), *Mycoplasma hominis* (p=0,002), *Streptococcus spp* (p=0,000), *Candida albicans* (p=0,000), *ДНК Bacteria* (p=0,000), *Lactobacillus spp*. (p=0,000). Во всех случаях произошло статистически достоверное изменение, направленное в сторону нормализации условных патогенов, нормальной микрофлоры, количества лактобактерий, уровень последних достиг нормальных показателей - х 10^7 КОЕ.

Таблица 30 – Изменение влагалищной микробиоты на фоне терапии в 1 группе

Показатели	Группа 1, n=34 M±m Me [25%;75%]		p
	До лечения	После лечения	
Ureaplasma parvum	$7,4x10^3±11,10x10^3$ $0,11x10^3$ $[0,11x10^3;11,1x10^3]$	$0,006x10^3±0,024x10^3$ 0 [0;0]	0,000
Mycoplasma hominis	$0,937x10^3±3,89x10^3$ 0 $[0;0,104x10^3]$	$0,006x10^3±0,024x10^3$ 0 [0;0]	0,002
Streptococcus spp.	$4,35x10^3±6,27x10^3$ $0,11x10^3$ $[0,102x10^3;10,1x10^3]$	$0,009x10^3±0,029x10^3$ 0 [0;0]	0,000
Staphilococcus spp.	$0,04\ x10^3±0,05\ x10^3$ 0 $[0;0,101\ x10^3]$	$0,012x10^3±0,033x10^3$ 0 [0;0]	0,048
Candida albicans	$5,23x10^3±5,83x10^3$ $0,11x10^3$ $[0;10,1x10^3]$	$0,009x10^3±0,029x10^3$ 0 [0;0]	0,000
ДНК Bacteria	$1,26\ x10^8±3,6x10^8$ $1,3x10^7$ $[5,5\ x10^6;1,14x10^8]$	$51,63x10^7±13,95x10^7$ $51,7x10^7$ $[44,3x10^7;60,1x10^7]$	0,000
Lactobacillus spp.	$2,2\ x10^6±7,5710^6$ $0,11x10^3$ $[0,11x10^3;2,37x10^4]$	$44,6x10^7±15,34x10^7$ $47,3x10^7$ $[39,5x10^7;51,6x10^7]$	0,000

Во 2 группе между всеми анализируемыми показателями (табл. 31), была определена статистически значимая разница: *Ureaplasma parvum* (p=0,000), *Mycoplasma hominis* (p=0,000), *Staphilococcus spp.* (p=0,000), *Streptococcus spp.* (p=0,000), *Candida albicans* (p=0,000), *ДНК Bacteria* (p=0,000), *Lactobacillus spp.* (p=0,000). Необходимо отметить, что количество лактобактерий во 2 группе увеличилось с х 10^3 КОЕ до х 10^7 КОЕ (табл. 31).

Таблица 31 - Изменение влагалищной микробиоты на фоне терапии во 2 группе

Показатели	Группа 2, n=39 M±m Me [25%;75%]		p
	До лечения	После лечения	
Ureaplasma parvum	$9,7x10^3±8,72x10^3$ $10,0x10^3$ $[17,5x10^3;8,72x10^3]$	$0,0137x10^3±0,035x10^3$ 0 [0;0]	0,000
Mycoplasma hominis	$0,527x10^4±0,515x10^4$ $1,0x10^4$ $[0,103x10^3;1,0x10^4]$	$0,022\ x10^3±0,044\ x10^3$ 0 [0;0]	0,000
Streptococcus spp.	$5,12\ x10^3±6,2\ x10^3$ $0,107\ x10^3$ $[0,102x10^3;10,8x10^3]$	$0,008\ x10^3±0,027\ x10^3$ 0 [0;0]	0,000
Staphilococcus spp.	$3,11\ x10^3±4,92\ x10^3$ $0,102x10^3$ $[0,101x10^3;10,1x10^3]$	$0,016\ x10^3±0,037\ x10^3$ 0 [0;0]	0,000
Candida albicans	$1,12x10^3±3,14x10^3$ $0,107x10^3$ $[0;0,110x10^3]$	$0,032\ x10^3±0,048\ x10^3$ 0 $[0;0,010\ x10^3]$	0,000
ДНК Bacteria	$0,889x10^8±2,07x10^8$ $0,125x10^3$ $[0,115x10^3;0,133x10^3]$	$2,09x10^7±9,13x10^7$ $0,108x10^3$ $[0,105x10^3;0,115x10^3]$	0,000
Lactobacillus spp.	$0,125x10^3±0,007x10^3$ $0,127x10^3$ $[0,121x10^3;0,129x10^3]$	$1,77x10^7±7,9x10^7$ $0,108x10^3$ $[0,106x10^3;0,114x10^3]$	0,000

Аналогичная тенденция отмечена и в 3 группе (таб. 32), в которой также, как и во 2 группе, в процессе терапии статистически значимо изменились показатели всех исследуемых параметров: *Ureaplasma parvum* (p=0,000), *Mycoplasma hominis* (p=0,000), *Staphilococcus spp.* (p=0,000)*, Streptococcus spp.* (p=0,000), *Candida albicans* (p=0,000), *ДНК Bacteria* (p=0,000), *Lactobacillus spp.* (p=0,000). При этом концентрация лактобактерий в 3 группе не

изменилась, а уровень их снизился: с $0{,}141x10^3(0{,}006x10^3)$ до $0{,}116x10^3(0{,}005x10^3)$.

Таблица 32 - Изменение влагалищной микробиоты на фоне терапии в 3 группе

Показатели	Группа 3, n=36 M±m Me [25%;75%]		p
	До лечения	После лечения	
Ureaplasma parvum	$10{,}447x10^3 \pm 9{,}967x10^3$ $10{,}0x10^3$ $[0{,}120x10^3;17{,}7x10^3]$	$0{,}009x10^3 \pm 0{,}030x10^3$ 0 [0;0]	0,000
Mycoplasma hominis	$0{,}569x10^4 \pm 0{,}514x10^4$ $1{,}0x10^4$ $[0;1{,}0x10^4]$	$0{,}031x10^3 \pm 0{,}051x10^3$ 0 $[0;0{,}103x10^3]$	0,000
Streptococcus spp.	$5{,}225x10^3 \pm 5{,}258x10^3$ $5{,}051x10^3$ $[0{,}051x10^3;10{,}0x10^3]$	$0{,}014x10^3 \pm 0{,}036x10^3$ 0 [0;0]	0,000
Staphilococcus spp.	$5{,}792x10^3 \pm 5{,}249x10^3$ $10{,}0x10^3$ $[0;10{,}1x10^3]$	$0.020x10^3 \pm 0{,}041x10^3$ 0 [0;0]	0,000
Candida albicans	$3{,}760x10^3 \pm 4{,}980x10^3$ $0{,}114x10^3$ $[0{,}105x10^3;0{,}10{,}0x10^3]$	$0{,}020x10^3 \pm 0{,}041x10^3$ 0 [0;0]	0,000
ДНК Bacteria	$0{,}137x10^3 \pm 0{,}014x10^3$ $0{,}142x10^3$ $[0{,}122x10^3;0{,}146x10^3]$	$0{,}116x10^3 \pm 0{,}006x10^3$ $0{,}115x10^3$ $[0{,}114x10^3;0{,}121x10^3]$	0,000
Lactobacillus spp.	$0{,}141x10^3 \pm 0{,}006x10^3$ $0{,}143x10^3$ $[0{,}141x10^3;0{,}144x10^3]$	$0{,}116x10^3 \pm 0{,}005x10^3$ $0{,}116x10^3$ $[0{,}114x10^3;0{,}119x10^3]$	0,000

Сравнение показателей (табл. 33), характеризующих состояние микробиоты влагалища после проведенного курса терапии между группами, показало: статистическая разница между группами достигнута только в уровне определяемых *ДНК Bacteria* и *Lactobacillus spp.* Уровень *ДНК Bacteria*: $p^{1-2}=0{,}000$; $p^{1-3}=0{,}000$; $p^{2-3}=0{,}032$ и уровень *Lactobacillus spp.*: $p^{1-2}=0{,}000$; $p^{1-3}=0{,}000$; $p^{2-3}=0{,}011$.

Показательным по содержанию *Lactobacillus spp*. является рисунок 38 и таблица 33.

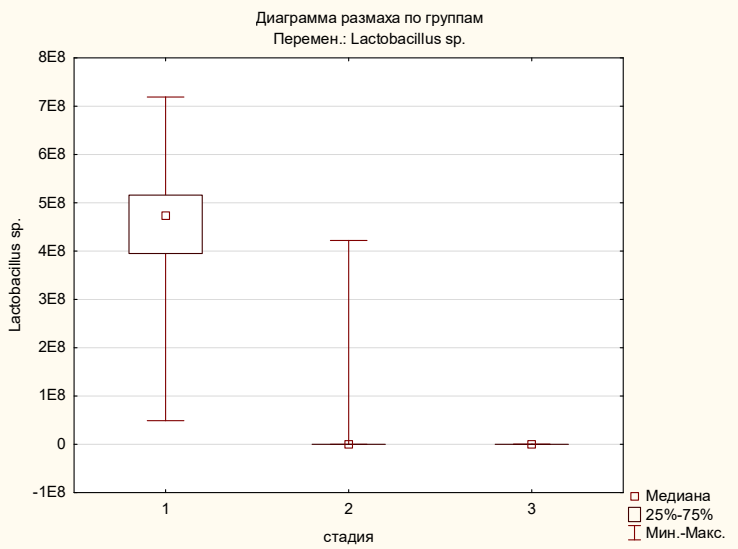

Рисунок 38 – Уровень лактобактерий после лечения в группах

Интересный факт выявлен в изменении на фоне терапии уровня лактобактерий (рис. 39) по группам. В 1 и 2 группах они достоверно увеличились, в 3-ей – достоверно снизились (табл. 30-32). По всей видимости, для 3 группы необходимо длительное назначение локальных препаратов, содержащих лактобактерии в течение 1 месяца недостаточно и требуется продолжение терапии под контролем содержания лактобактерий.

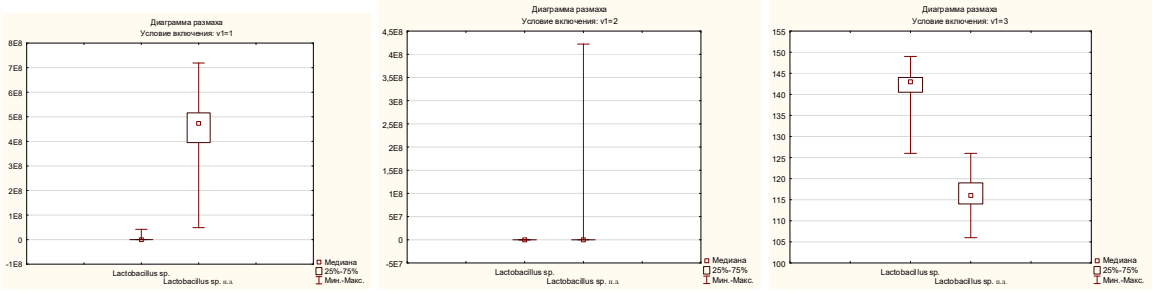

Рисунок 39 – Изменение уровня ЛБ на фоне терапии в группах

Отмечено во всех трех группах статистически достоверное снижение условных патогенов (*Ureaplasma parvum, Mycoplasma hominis)* и компонентов нормальной флоры, но способных вызвать вагинит (*Staphilococcus spp.,*

Streptococcus spp.), что указывает на правильный выбор локальной терапии, направленный на поддержание нормоценоза (табл. 30-32).

Во всех клинических группах статистически достоверно снизился уровень pH ВЖ (рис. 40, табл. 27).

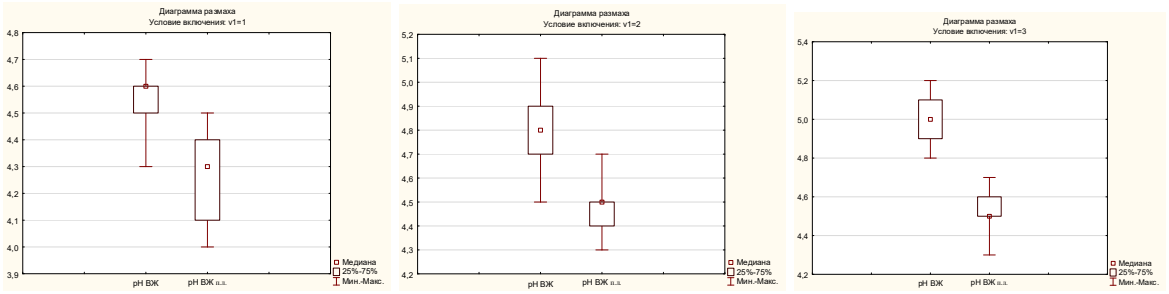

Рисунок 40 – Изменение в клинических группах уровня pH ВЖ в процессе лечения

Достоверно увеличился ИСЭВ до нормальных показателей (более 65%) во всех группах (рис. 41, табл. 27).

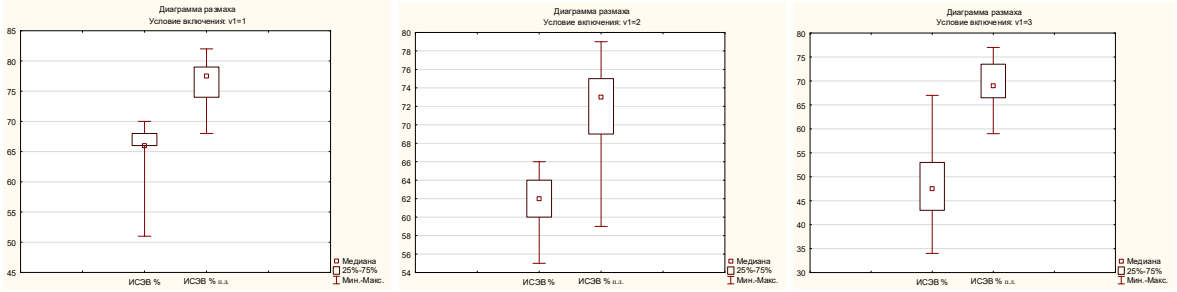

Рисунок 41 – Изменение в клинических группах уровня ИСЭВ (%) на фоне лечения

Анализ ИВЗ также показал, что во всех трех группа на фоне проводимой терапии, его показатели повысились, что характеризует улучшение состояния слизистой влагалища (рис. 42, табл. 27).

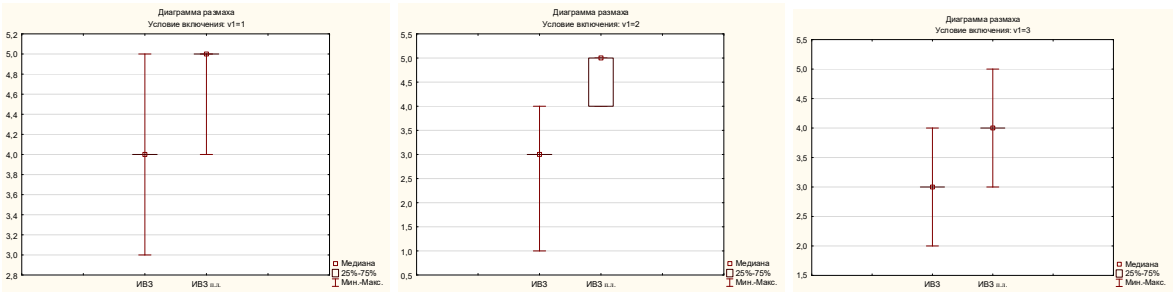

Рисунок 42 – Показатели ИВЗ в клинических группах на фоне проводимой терапии

Кроме лабораторных показателей, нами оценена клиническая симптоматика в процессе проведенной терапии: наличие зуда, жжения, сухости слизистой влагалища, диспареунии и дизурии (табл. 33). Как видно и таблицы, зуд легкой степени был у 13,8% (15 пациенток) всех группа, зуд средней степени выраженности беспокоил только 2-х пациенток 3 группы (1,8%), зуд тяжелой степени отсутствовал. Жжение легкой степени было у 14 пациенток (12,8%), при отсутствии выраженности средней и тяжелой степени. Сухость легкой степени была у 16 пациенток все трех групп и составила 13,8%. Диспареуния легкой степени беспокоила 22 пациентки, что соответствовало 20,2%. Дизурия среди обследованных была в основном легкой степени у 78,9% (86 пациенток), средней степени у 17,4% (19 пациенток) и дизурия тяжелой степени была только у пациенток 3 группы – 11,11% (4 пациентки).

Таблица 33 – Показатели состояния слизистой влагалища после курса терапии

Клинические проявления	1 группа, n=34		2 группа, n=39		3 группа, n=36		p
	абс	%	абс	%	абс	%	
Зуда нет	32	94,12	35	89,74	25	69,44	p^{1-2}=0,030 p^{1-3}=0,027 p^{2-3}=0,003
Зуд легкой степени	2	5,88	4	10,26	9	25,0	
Зуд средней степени	0	0	0	0	2	5,56	
Жжения нет	34	100,0	34	87,18	27	75,0	p^{1-2}=0,007

							p^{1-3}=0,001 p^{2-3}=0,002
Жжение легкой степени	0	0	5	12,82	9	25,0	
Сухости нет	34	100,0	36	92,31	24	66,67	p^{1-2}=0,000 p^{1-3}=0,000 p^{2-3}=0,000
Сухость легкой степени	0	0	3	7,69	12	33,33	
Диспареунии нет	34	100,0	34	87,18	19	52,78	p^{1-2}=0,000 p^{1-3}=0,000 p^{2-3}=0,000
Диспареуния легкой степени	0	0	5	12,82	17	47,22	
Дизурии нет	22	64,71	23	58,97	17	47,22	p^{1-2}=0,000 p^{1-3}=0,000 p^{2-3}=0,004
Дизурия легкой степени	32	94,12	34	87,18	20	55,56	
Дизурия средней степени	2	5,88	5	12,82	12	33,33	
Дизурия тяжелой степени	0	0	0	0	4	11,11	

В процессе терапии изменился состав лактофлоры в группах (табл. 34).

Таблица 34 – Доля выделенных ЛБ у пациенток после лечения

Лактобак-терии	1 группа, n=34		2 группа, n=39		3 группа, n=36		p
	абс	%	абс	%	абс	%	
L. crispatus	28	82,35	7	17,95	6	16,67	p^{1-2}=0,000 p^{1-3}=0,000 p^{2-3}=0,000
L. gasseri	6	17,65	27	69,23	24	66,67	p^{1-2}=0,000 p^{1-3}=0,000 p^{2-3}=0,000
L. iners	0	0	6	15,38	5	13,89	p^{1-2}=0,041 p^{1-3}=0,012 p^{2-3}=0,049
L. jensenii	1	2,94	4	10,26	3	8,33	p^{1-2}=0,471

							p^{1-3}=0,423 p^{2-3}=0,404

Сравнение доли выделенных ЛБ до и после лечения, представлено в таблице 35 и диаграмме 1..

Таблица 35 – Сравнение доли выделенных ЛБ до и после лечения

Лактобак-терии	1 группа, n=34		2 группа, n=39		3 группа, n=36	
	До леч, %	П/леч., %	До леч, %	П/леч., %	До леч, %	П/леч., %
L. crispatus	26,47	82,35	5,13	17,95	0	16,67
L. gasseri	47,06	17,65	33,33	69,23	0	66,67
L. iners	26,47	0	38,46	15,38	19,44	13,89
L. jensenii	14,71	2,94	41,03	10,26	22,22	8,33

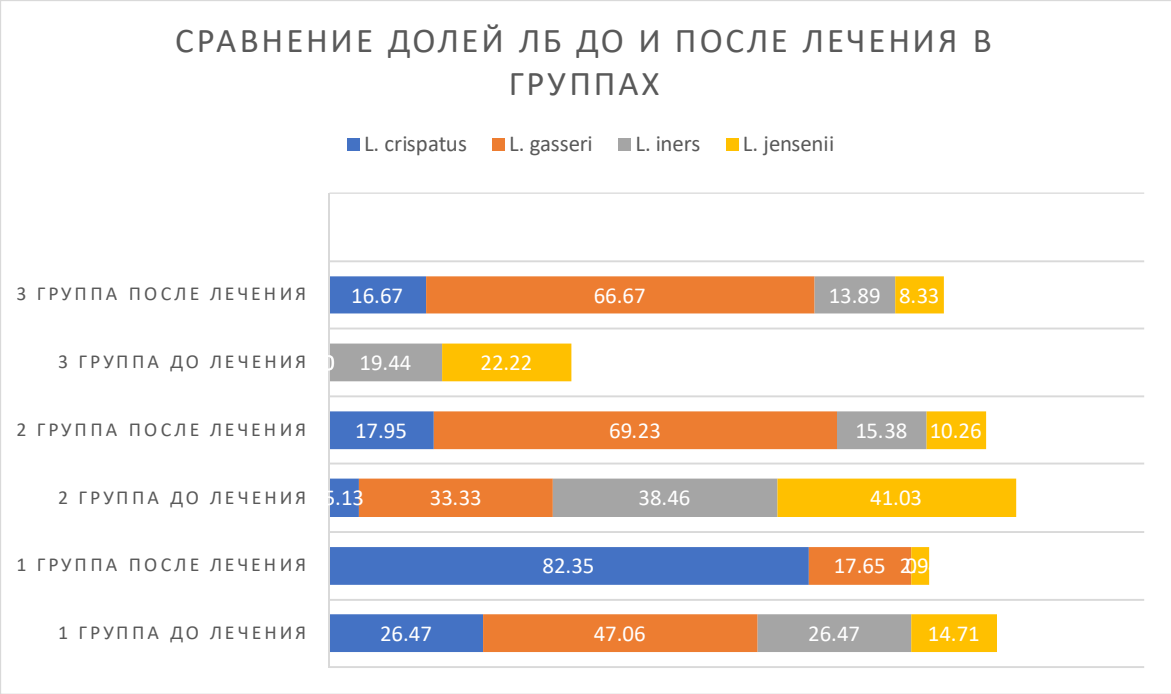

Диаграмма 1 – Доля ЛБ до и после лечения в группах

Как видно из таблицы 35 и диаграммы 1, в 1 группе в 3 раза увеличилась доля пациенток с *L. crispatus* и в 2,7 раза уменьшилась доля пациенток с *L. gasseri*. Кроме этого среди пациенток 1 группы исчезла *L. iners* и в 5 раз снизилась доля пациенток с *L. jensenii*. Во 2 группе доля пациенток с *L. crispatus* увеличилась в 3,5 раза, с *L. gasseri* – в 2 раза. Доля пациенток с *L.*

iners снизилась в 2,5 раза и с *L. jensenii* в 4 раза. В 3 группе появились *L. crispatus* и *L. gasseri,* а доля пациенток с *L. iners* и с *L. jensenii* снизилась соответственно в 1,3 раза и 2,7 раза.

В соответствии с распределением по ТС:

ТС I – в 1 группе 82,35%, во 2 группе 30,77% и в 3 группе 16,7%.

ТС II - в 1 группе 17,65% во 2 группе 69,23%, в 3 группе 66,6%.

ТС III – в 3 группе 16,7%.

Нами проведено сравнение типов состояний до и после лечения (табл. 36).

Таблица 36 – Сравнение ТС до и после лечения в группах

Тип состояния	1 группа, n=34, %		2 группа, n=39, %		3 группа, n=36, %	
	До леч, %	П/леч., %	До леч, %	П/леч., %	До леч, %	П/леч., %
I тип	26,47	82,35	5,13	30,77	0	16,7
II тип	47,06	17,65	33,33	69,23	0	66,6
III тип	11,76/14,71	0	23,08/17,95	0	16,67/13,89	16,7
IVA тип	0	0	15,38	0	36,11	0
IVB тип	0	0	5,13	0	33,33	0

Динамика изменения типов состояния отображена на диаграмме 2.

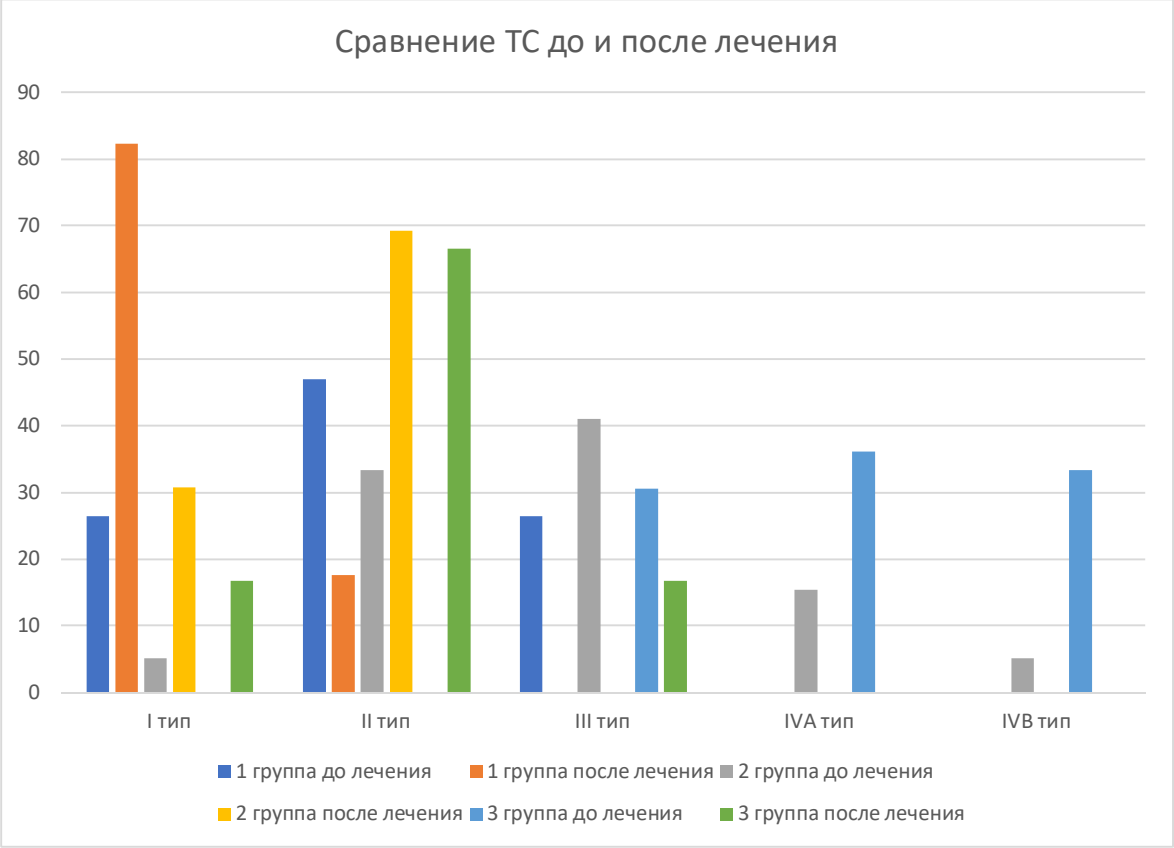

Диаграмма 2 – Изменение типов состояний на фоне терапии

Из приведенных данных видно, что ТС на фоне проводимой терапии улучшились, что совпадает с клиникой, лабораторными показателями. Проведенный корреляционный анализ показал, что имеется умеренная корреляция до проводимого лечения у всех пациенток перименопаузального возраста между *Lactobacillus spp*. и количеством витамина B_{12}: R=0,246; в раннем переходе в менопаузу (1 группа) между *L. jensenii* и уровнем витамина С: R= -0, 382; в позднем переходе в менопаузу (2 группа) между *Lactobacillus spp*. и витамином D_3, R=0,404 и между *Lactobacillus spp*. и PAI 1: R= -0,397. В 3 группе (менопауза) между *Lactobacillus spp*. и витамином B_{12}, R=0,499 и *Lactobacillus spp*. и PAI 1, R= -0,355.

После курса терапии для всех пациенток в перименопаузальном периоде характерна была слабая корреляция между *L. gasseri* после лечения и уровнем витамина С, R=0,198. Умеренные корреляции после лечения были только среди пациенток 3 группы (менопауза) между уровнем витамина B_{12} и *L. iners*

после лечения, R= -0,360 и *L. jensenii* после лечения, R= -0,402. Остальные связи статистически незначимые, либо отсутствуют.

Таким образом, длительность терапии в перименопаузальном периоде зависит от стадии. Необходимо отметить, что локальная терапия в 3 группе должна быть продолжена как минимум до 6 месяцев. Во всех группах перименопаузального периода рекомендуется коррекция дефицита витамина D_3, витаминов группы В, С, а также кальция, магния и хрома (для регулирования углеводного обмена в связи с повышенным ИМТ). Учитывая полученные нами данные, рекомендации можно изложить в «Программе ведения пациенток перименопаузального периода» (рис. 43).

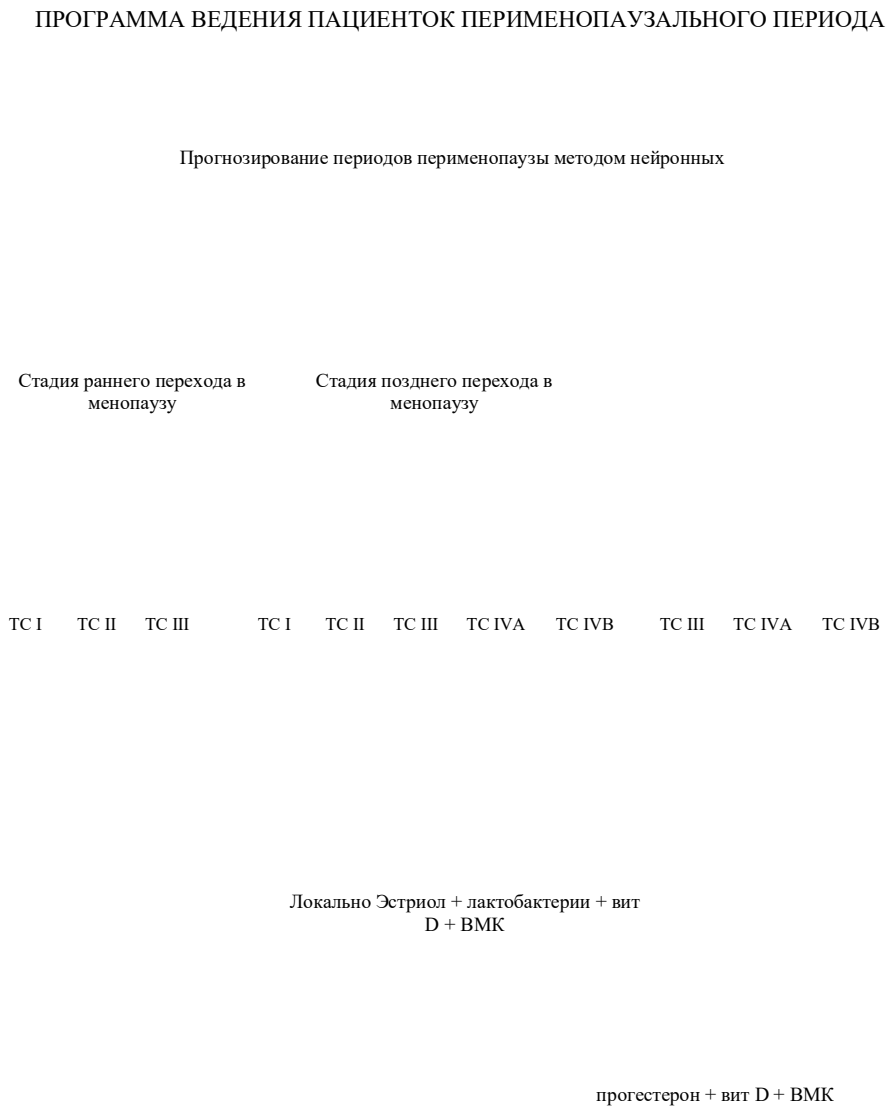

Рисунок 43 - Программа ведения пациенток перименопаузального периода

ГЛАВА 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Проведенное исследование состояния репродуктивного здоровья пациенток перименопаузального периода, показало, что важным является выделение стадий перименопаузы: 1 стадия раннего перехода в менопаузу (1 группа), позднего перехода в менопаузу (2 группа) и менопаузы (3 группа). Имеющаяся статистически достоверная разница в возрасте между группами обоснована их к ней принадлежности, но при этом необходимо отметить, что средний возраст пациентки перименопаузального возраста составляет 48,06(2,32) года, что соответствует возрасту 2 группы (поздний переход в менопаузу) - 48,31(1,08) лет в отличие от возраста пациенток 1 группы (ранний переход в менопаузу) - 45,56(1,76) лет и 3 группы (менопауза) – 50,17(1,30) лет, при статистической разнице между всеми группами, p=0,000, а корреляция между стадиями и возрастом была высокой и составила: R=0,818.

Средний уровень ИМТ в перименопаузе составил 26,61(3,07) кг/м^2: в 1 группе – 25,96(2,97) кг/м^2, во 2 группе – 26,0(2,75) кг/м^2, в 3 группе – 27,88(3,19) кг/м^2, при значимой разнице между 1-3 и 2-3 группами: p^{1-3}=0,017; p^{2-3}=0,040 и отсутствии её между 1-2 группами: p^{1-2}=1,000. Корреляция между ИМТ и стадиями перименопаузы оказалась умеренной: R=0,268.

Анализ показал, что возраст менархе значимо отличается между клиническими группами: p^{1-2}=0,005; p^{1-3}=0,000; p^{2-3}=0,045, варьируя в диапазоне от 12,03(1,0) лет в 1 группе до 13,81(1,31) лет в 3 группе. При этом медиана (Me) менархе была в 1 группе Me=12,0 лет, во 2 группе – Me=13,0 лет и в 3 группе Me=14,0 лет. Разницы в длительности самой менструации и длительности МЦ, а также их болезненности и количестве теряемой крови в дни менструации, между группами не выявлено.

Изучение частоты перенесенных и имеющихся экстрагенитальных заболеваний продемонстрировало, что в 1 группе среди соматической патологии лидерство принадлежит избыточному весу и ожирению (50,0%), и ИМВП (50,0%). На втором месте в 1 группе заболевания щитовидной железы, анемия и ЖКТ по 29,41%; на 3 месте ФКМ – 26,41%. Во 2 группе на первом

месте были избыточный вес и ожирение, а также заболевания ЖКТ – по 58,97%; на втором месте - заболевания ССС – 51,28%; на третьем – заболевания щитовидной железы – у 46,15%. В 3 группе на первом месте среди экстрагенитальной патологии также был избыточный вес и ожирение - у 80,56%; на втором - заболевания ССС - 75,0%; на третьем – заболевания ЖКТ и ИМВП – по 50,0%. Таким образом, лидировали среди соматической патологии в перименопаузе избыточный вес и ожирение, увеличиваясь статистически достоверно с возрастом (p^{1-2}=0,023; p^{1-3}=0,019; p^{2-3}=0,007), заболевания ССС (p^{1-2}=0,000; p^{1-3}=0,000; p^{2-3}=0,000), а также заболевания ЖКТ со статистической разницей между 1-2 и 1-3 группами (p^{1-2}=0,037; p^{1-3}=0,034). Заболевания щитовидной железы также увеличивались с возрастом, но максимальные цифры были во 2 группе, при этом статистическая разница между группами отсутствовала (p^{1-2}=0,329; p^{1-3}=0,328; p^{2-3}=0,590). Надо отметить, что нами выявлена умеренная корреляция между частотой заболеваний ССС и стадиями перименопаузы, R=0,435, умеренная корреляция между стадиями перименопаузы и избыточным весом и ожирением составила: R= -0,256.

Хотелось выделить заболевания нервной системы: частота их прогрессировала с возрастом (от 8,82% в 1 группе до 28,21% во 2 группе и 47,22% в 3 группе) и между группами имелась статистически достоверная разница (p^{1-2}=0,002; p^{1-3}=0,001; p^{2-3}=0,000), корреляция нервной патологии со стадиями перименопаузы была умеренной и составила - R=0,340. Травмы костей также коррелировали со стадиями перименопаузы, но слабо: R=0,195, при этом статистические отличия были только между 2-3 группами (p^{2-3}=0,042).

Гинекологическая патология в группах была представлена, практически, на уровне одинаковых показателей различных нозологий и статистическая разница между группами отсутствовала. На первом месте в 1 группе был цервицит (41,18%) на втором вагинит (38,24%), на третьем БВ и ИППП (по 35,29%). Во 2 группе на первом месте был цервицит (46,15%), второе место

делили СПЯ, ИППП и вагинит (по 41,03%) и на третьем месте было бесплодие (35,9%). В 3 группе лидировал СПЯ (41,67%), на втором был цервицит (36,11%) и на третьем бесплодие, вагинит и миома матки (по 33,33%). Необходимо отметить, что лидирование инфекций влагалища и цервикального канала во всех трех группах, неблагоприятно сказывается на состоянии микробиоты влагалища, а высокие цифры синдрома поликистозных яичников во 2 и 3 группах способствуют заболеваниям сердечно-сосудистой системы [27, 69, 94] и психологическим проблемам, что известно из научной литературы [75]. Хотя среди гинекологической патологии гиперплазия эндометрия и не лидировала, однако имеется слабая корреляция между ней и стадиями перименопаузы: R=0,192. Среди обследованных отмечена достаточно высокая частота использования КОК: в 1 группе она составила 55,88%, во 2 группе – 43,59% и в 3 группе - 44,44% при отсутствии значимой разницы между группами (p^{1-2}=0,514; p^{1-3}=0,514; p^{2-3}=0,351). Имелась значимая разница в использовании ВМС между 1-2 группами (p=0,010) и в использовании презерватива между 1-2 группами (p=0,024) и 2-3 группами (p=0,022). Достаточно высокая среди обследованных частота использования методов контрацепции отразилась на частоте абортов, которая в 1 группе составила 0,29(0,58), во 2-ой - 0,23(0,54) и в 3 группе – 0,33(0,68).

Показатели гормонов соответствовали стадиям перименопаузального периода: прогрессивно от группы 1 к группе 3 повышались уровни ФСГ, ЛГ и снижались уровни эстрогенов и Ингибина В. Показатели уровня концентрации ТТГ от 1 группы ко 2 и 3 группам прогрессивно повышались, при этом сегодня нет четких позиций по поводу уровня ТТГ в перименопаузальном периоде. Учитывая наши данные, мы можем думать о его повышении в переходный период, что требует в позднем репродуктивном периоде определять уровень ТТГ и проводить УЗИ щитовидной железы с определением в ней кровотока.

Среди клинических симптомов у пациенток перименопаузального возраста чаще была жалоба на жжение (62,39%), на втором месте жалоба на диспареунию (59,63%) и на третьем месте – на сухость слизистой влагалища

(57,8%). Четвертое и пятое место заняли соответственно жалобы на зуд (48,62%) и дизурию (43,12%). При математическом анализе обнаружена умеренная корреляция между стадиями перименопаузы и жалобами на зуд, R=0,252; на жжение (R=0,457); сухость (R=0,460); диспареунию (R=0,466); дизурию (R=0,270). Как видно, наибольшая корреляция достигнута между стадиями перименопаузы (клиническими группами) и жжением, диспареунией и сухостью влагалища. Таким образом, именно на эти симптомы необходимо уделять больше внимания при сборе анамнеза, особенно на наличие диспареунии. Все эти симптомы определяют качество жизни пациенток, а жалобы на диспареунию, к сожалению, не так часто предъявляют наши пациентки позднего репродуктивного и переходного возрастов в силу своей стеснительности.

Анализ лабораторных показателей выявил во всех группах пациенток со сниженным уровнем гемоглобина, при этом статистическая разница в его уровне была только межу 2 и 3 группами (p=0,010). Биохимические показатели у пациенток отличались по уровню ферритина между 1-2 группами (p=0,037), необходимо отметить, что в 1 группе были пациентки с наиболее низким его содержанием (6,0 мкг/л). Скорее всего это обусловлено наличием менструаций в раннем переходе в менопаузу и поэтому необходимость проведения профилактики анемий в позднем возрасте репродукции и перименопаузы становится особенно актуальной. Статистически достоверная разница в уровне PAI 1 выявлена между 1-3 (p=0,000) и 2-3 (0,004) группами. В 3 группе был отмечен максимальный показатель PAI 1, составивший 14,0 ед/мл, что в два раза выше верхнего показателя нормального значения (N=1-7 ед/мл). Таким образом, период перименопаузального перехода требует углубленного обследования функции сердечно-сосудистой системы, обследования печени и профилактики тромбозов с учетом высокой частоты избыточного веса и ожирения, заболеваний ССС в перименопаузальном возрасте. Использование уровня PAI 1 как маркера риска развития

заболеваний ССС может быть применено в период раннего перехода в менопаузу.

Из изученных витаминно-минеральных компонентов, наибольшие проблемы выявлены с дефицитом витамина D_3: его средние арифметические показатели и медианы во всех трех группах находились в зоне недостаточного уровня витамина D_3 – ниже 30,0 нг/мл. Минимальный его уровень в 1 группе был 8,0 нг/мл а максимальный 34,0 нг/мл; во 2 группе соответственно 12,0 нг/мл и 44,0 нг/мл и в 3 группе соответственно 16,0 нг/мл и 44,0 нг/мл. Ни один другой витамин или минерал не был в таком недостатке, как витамин D_3. Это требует назначения высоких доз витамина, нами бы выбран препарат Детрим форте, содержащий в одной капсуле 10000 МЕ.

Во всех клинических группах имелись пациентки со сниженным уровнем магния, менее выраженном в 1 группе (минимальный уровень Mg составил 0,74 мМоль/л), во 2 группе минимальный уровень был 0,64 мМоль/л и в 3 группе – 0,65 мМоль/л при референсных показателях содержания Mg 0,77-1,03 мМоль/л, что соответствует и другим исследованиям [37]. Таким образом, восполнение магниевого дефицита в перименопаузе является важной задачей, направленной на профилактику сердечно-сосудистой патологии, вазомоторных нарушений и другой значимой патологии.

Дефицит у части обследованных пациенток во всех трех группах магния, цинка, витаминов D_3 и B_{12}, во 2 группе также витамина B_9, а в 1 группе еще и фосфора с ферритином, способствовал подбору такого витаминно-минерального комплекса, который бы по составу и ценовой политике мог обеспечить необходимыми компонентами организм женщины. Мы остановились на комплексе Митеравел плюс с омега 3.

Гормональный фон нами был изучен в том числе и для определения стадии перименопаузы. Уровень ФСГ умеренно коррелировал со стадиями перименопаузы: R=0,702, а между уровнем ЛГ и стадиями перименопаузы была сильная корреляция: R=0,859. Показатели концентрации эстрадиола умеренно коррелировали со стадиями перименопаузы: R= -0,469, как и

уровень Ингибина В: R= -0,723. Как мы видим, если между показателями ФСГ и ЛГ имеется прямая корреляция, то стадии старения перименопаузального периода коррелируют со снижением показателей эстрадиола и Ингибина В.

Исследования влагалищной микробиоты показало отличие в уровнях концентрации *Ureaplasma parvum* (условный патоген) между 1-2 (p=0,043) и 1-3 (0,009) группами. Корреляция между стадиями перименопаузы и уровнем *Ureaplasma parvum* была умеренной и составила: R=0,286. Выявлены отличия между 1-2 и 1-3 группами в уровне выделенной *Mycoplasma hominis* (условный патоген), соответственно p=0,000 и p=0,000, умеренная корреляция её содержания со стадиями: R=0,352. Выявлена статистическая разница в уровне *Staphilococcus spp* (компонент нормальной флоры, но может привести к вагиниту) между 1-2 (p=0,000) и 1-3 (p=0,000) группами, корреляция со стадиями была умеренной и составила R=0,448. Также была выявлена статистически достоверная разница в уровне *ДНК Bacteria* между 1-2 группами (p=0,000) и 1-3 группами (p=0,005), при этом между 2 и 3 группами разница имелась, но статистически незначимая (p=0,671), корреляция со стадиями была умеренной и составила R= -0,295, что также соответствует клиническим проявлениям.

Наиболее интересные результаты показало исследование уровня *Lactobacillus spp,* концентрация которых не превышала во всех группах 10^6 КОЕ (10^6 КОЕ в 1 группе и 10^3 КОЕ во 2 и 3 группах). Как известно, снижение лактобактерий отражает имеющийся дисбаланс генитальной микрофлоры. Анализ продемонстрировал статистически значимую разницу в уровне показателя *Lactobacillus spp* между 1-3 (p=0,000) и 2-3 (p=0,000) группами, при отсутствии таковой между 1 и 2 группами (p=1,000). При этом корреляция *Lactobacillus spp.* со стадиями была умеренной и составила R=0,450 – это наиболее значимый показатель из всех имеющихся результатов корреляции между клиническими группами и показателями состава микробиоты влагалища. Нами выявлено, что исходно чаще штаммы *L. crispatus* были

выделены в 1 группе (26,47%), как и штаммы *L. gasseri* (47,06%), штамм *L. iners* чаще выделяли во 2 группе (38,46%), как и штамм *L. jensenii* (41,03%).

Проведенное распределение по типам состояний (ТС) по R.M. Brotman et al. [67] показало, что исходно ТС I в 1 группе был у 26,47%, во 2 группе у 5,13%. ТС II – в 1 группе выявлен у 47,06% и во 2 группе у 33,33%. ТС III в 1 группе у 11,76% (*L. iners)* и у 14,71% (*L. jensenii)*; во 2 группе у 23,08% (*L. iners)* и у 17,95% *(L. jensenii)*; в 3 группе у 16,67% (*L. iners)* и у 13,89% *(L. jensenii)*. ТС IVA во 2 группе у 15,38% и в 3 группе у 36,11%. ТС IVB во 2 группе у 5,13% и в 3 группе у 33,33%. Таким образом, ТС I и II был только в 1 и 2 группах, а ТС III во всех группах. ТС IVA и ТС IVB только во 2 и 3 группах. Полученные нами данные возможно использовать при определении показателей микробиоты влагалища для выбора дифференцированной тактики назначения локальной терапии: использование только ли препаратов эстриола, либо в сочетании его с лактобактериями.

Между всеми группами была статистическая разница в уровне pH ВЖ (p^{1-2}=0,000; p^{1-3}=0,000; p^{2-3}=0,002), ИСЭВ (p^{1-2}=0,000; p^{1-3}=0,000; p^{2-3}=0,000) и ИВЗ (p^{1-2}=0,000; p^{1-3}=0,000). Показатели pH ВЖ повышались от 1 группы к 3-ей, ИСЭВ снижался от 66,32(3,22) в 1 группе до 47,58(8,40) в 3 группе, при снижении его ниже нормы во 2 и 3 группах. ИВЗ был наиболее высоким в 1 группе – 4,09(0,45), во 2 группе и 3-ей практически показатели индекса вагинального здоровья были на одном уровне, соответственно 2,87(0,57) и 2,97(0,61), что проявляется клинически эластичностью слизистой влагалища средней степени, минимальной ее влажностью и возникновением возможной кровоточивости при дотрагивании или половой жизни, что снижает качество жизни и вызывает осложнения со стороны микробиоты влагалища.

Таким образом, медико-социальный портрет пациентки перименопаузального периода можно охарактеризовать средним возрастом 48,06(2,32) года, уровнем ИМТ 26,61(3,07) кг/м^2, что соответствует избыточному весу и требует дополнительного изучения показателей углеводного обмена: определение «тощаковой» глюкозы, инсулина с расчетом

индексов HOMA и Caro. Для пациенток перименопаузы характерно повышение уровня PAI 1 с возрастом, особенно в поздний переход в менопаузу (во 2 группе максимальное значение 12,3 ед/мл) и в менопаузе (3 группа – 14,0 ед/мл). Для перименопаузы характерен выраженный дефицит витамина D_3= 25,65(8,15) нг/мл, при минимальном его содержании в раннем переходе в менопаузу (1 группа) 8,0 нг/мл, возраст которых находится между 42 годами и 49-ю, включая поздний репродуктивный период. Для перименопаузального периода характерен нестабильный уровень фолатов (витамин B_9): в 1 группе его минимальный уровень был 2,6 нг/мл, во 2 группе - 3,0 нг/мл, в 3 группе был на нижней границе нормы – 4,6 нг/мл; минимальный уровень витамина B_{12} особенно в 1 группе – 98,0 пг/мл; как и минимальный уровень $Ca^{иониз}$ - в 1 группе составил 1,08 ммоль/л (норма 1,16-1,32 ммоль/л).

Учитывая отсутствие четких критериев по данным литературы о делении периода перименопаузы на стадии, проведя исследование, мы путем математического анализа создали программу, направленную на дифференцированный подход к терапии нарушений, характерных для стадий перименопаузы (рис. 37).

Программа заключается в следующем: путем дискриминантного анализа, воспользовавшись средствами машинного обучения (Data mining) построена прогностическая модель методом опорных векторов (Support vector machine – SVM) и автоматическими нейронным сетями (Automated *neural* networks), которые решают задачу определения класса принадлежности объекта по количественным и качественным переменным. Количество ошибочных классификаций в тестовой и обучающей выборке составило 0. Случайным образом программой данные были разделены на обучающую (70%), тестовую (15%) и контрольную (15%) выборку. Обучающая выборка использовалась для обучения сети; тестовая – для тестирования ее производительности в процессе обучения, контрольная – для завершающей проверки, чтобы определить, насколько хорошо сеть прогнозирует «новые» данные, которые не применялись для обучения. По сохраненным кодам

описанных методов на языке C# (C Sharp) 2015 разработана программа с простым и удобным для пользователя интерфейсом. Для работы с программой необходима операционная система не ниже Windows 7.0. Программа открывается после клика по кнопке Stadium_2021 (рис. 37).

Создание простой в использовании программы, не требующей специального обучения, позволило внедрить ее на рабочем месте и классифицировать пациенток перименопаузального возраста по стадиям, которые соответствовали клиническим группам для выбора индивидуально подобранной локальной терапии, а также для восполнения дефицита витаминов и нутриентов. Таким образом, лечение в группах назначалось в соответствии с выявленными нарушениями.

Для восполнения выявленного витаминно-минерального дефицита, а также нормализации углеводного и липидного обмена за счет содержания хрома пикалината, назначали комплекс Митеравел плюс с омега 3 по 1 капсуле на протяжении 3-х месяцев и для восполнения глубокого дефицита витамина D_3 – форте Детрим, по схеме: при уровне витамина D_3 ниже 20 нг/мл доза составляла 50 000 МЕ (5 капсул 10000 МЕ) один раз в неделю 8 недель, при показателях 20-29 нг/мл - 50 000 МЕ (5 капсул 10000 МЕ) один раз в неделю 4 недели и для поддержания уровня витамина D_3 выше 30 нг/мл 10 000 МЕ (1 капсула) 1 раз в неделю с контролем содержания магния и кальция в сыворотке крови, что при их недостатке у некоторых пациенток способствовало нормализации уровня как Mg, так и Ca. Определение показателей содержания витаминов и микронутриентов в сыворотке крови проводили через 3 месяца от начала терапии.

Выявленные нарушения легли в основу принципов индивидуально подобранной терапии в зависимости от стадии перименопаузального периода. На фоне использования витаминно-минерального комплекса в течение 3-х месяцев произошло статистически значимое изменение в сторону нормализации всех показателей: в 1 группе произошла нормализация уровня эритроцитов ($p=0,018$), гемоглобина ($p=0,008$), ферритина ($p=0,000$), Fe

(p=0,000), Mg (p=0,000), цинка (p=0,000), кальция (p=0,024), витаминов D_3 (p=0,000), B_9 (p=0,000), B_{12} (p=0,003), C (p=0,000); во 2 группе - гемоглобина (p=0,002), ферритина (p=0,001), Fe (p=0,000), Mg (p=0,000), цинка (p=0,007) и витаминов D_3 (p=0,000), B_9 (p=0,000), C (p=0,03) и в 3 группе – ферритина (p=0,000), Fe (p=0,003), Mg (p=0,000), цинка (p=0,05) и витаминов D_3 (p=0,000), B_9 (p=0,000), C (p=0,003).

Локальная терапия зависела от клинических проявлений, показателей pH ВЖ, ИСЭВ и ИВЗ, а также от показателей *Lactobacillus spp.,* уровень которых во 2 и 3 группах был исходно ниже - $x10^3$ КОЕ, в отличие от 1 группы, где данный показатель был выше – $x10^7$ КОЕ. Основным в назначении локальной терапии было распределение пациенток клинических групп по ТС: при ТС I и II это были препараты эстриола, при ТС III – препараты эстриола в сочетании с препаратами лактобактерий и при ТС IVA и ТС IVB комбинированный препарат, содержащий эстриол, гестаген и лактобактерии.

Через 3 месяца терапии уровень pH ВЖ снизился статистически достоверно во всех группах по отношению к исходным показателям (p=0,000): в 1 группе с 4,56(0,09) до 4,25(0,14); во 2 группе с 4,83(0,12) до 4,48(0,09) и в 3 группе с 5,0(0,134) до 4,53(0,11).

Также изменился и показатель ИСЭВ, он повысился и во 2 и 3 группах стал в норме (65% и более) при p=0,000: во 2 группе от 61,95(3,15)% до 72,31(3,91)% и в 3 группе от 47,58(8,40)% до 69,67(4,47)%. В 1 группе ИСЭВ изначально был в норме (хотя и очень низкий), на фоне терапии статистически достоверно также повысился (p=0,000): от 66,32(3,22)% до 76,03(3,75)%.

Значительно сниженный показатель индекса вагинального здоровья (ИВЗ) во 2 группе повысился с 2,87(0,57) до 4,54(0,51) и в 3 группе с 2,97(0,61) до 4,06(0,63), при p=0,000, что обусловлено локальным действием эстриола. А в 1 группе с 4,09(0,45) до 4,97 (0,17), p=0,000 – практически стал нормальным (норма ИВЗ=5).

Индивидуальная программа терапии пациенток в перименопаузе представлена на рисунке 43. Сравнение типов состояний показало, что после

лечения произошло увеличение пациенток в 1 группе с ТС I типа с 26,47% до 82,35%, во 2 группе с 5,13% до 30,77% и в 3 группе выявлено у 16,7%. Также изменилось количество пациенток с ТС II типа: в 1 группе оно уменьшилось с 47,06% до 17,65%; во 2 группе возросло с 33,33% до 69,23% и в 3 группе выявлено у 66,6%. ТС III типа отсутствовал в 1 группе (до лечения был у 11,76%/14,71%) и во 2 группе (до лечения был у 23,0%/17,95%), снизился в 3 группе (с 16,67%/13,89% до 16,7%). ТС IVA типа и ТС IVB типа не определялись вовсе после лечения. Улучшение ИСЭВ совпало с клиническими проявлениями: зуд легкой степени был у 13,8% всех группа, зуд средней степени выраженности беспокоил только 1,8% пациенток 3 группы, зуд тяжелой степени отсутствовал. Жжение легкой степени было у 12,8%, при отсутствии выраженности средней и тяжелой степени. Сухость легкой степени была у 13,8% пациенток всех трех групп. Диспареуния легкой степени беспокоила 20,2% пациенток. Дизурия среди обследованных была в основном легкой степени у 78,9%, средней степени у 17,4% и тяжелой у 11,11%.

На этом фоне произошло увеличение частоты выделения штаммов *L. crispatus* и *L. gasseri* и снижение выделения штаммов *L. iners* и *L. jensenii*. В 1 группе в 3 раза увеличилась доля пациенток с *L. crispatus* и в 2,7 раза уменьшилась доля пациенток с *L. gasseri*. Кроме этого среди пациенток 1 группы исчезла *L. iners* и в 5 раз снизилась доля пациенток с *L. jensenii*. Во 2 группе доля пациенток с *L. crispatus* увеличилась в 3,5 раза, с *L. gasseri* – в 2 раза. Доля пациенток с *L. iners* снизилась в 2,5 раза и с *L. jensenii* в 4 раза. В 3 группе появились *L. crispatus* и *L. gasseri,* а доля пациенток с *L. iners* и с *L. jensenii* снизилась соответственно в 1,3 раза и 2,7 раза.

До начала лечения имелась умеренная корреляция у всех пациенток перименопаузального возраста между *Lactobacillus spp*. и количеством витамина B_{12} – R=0,246; в раннем переходе в менопаузу (1 группа) между *L. jensenii* и уровнем витамина С, R= -0, 382; в позднем переходе в менопаузу (2 группа) между *Lactobacillus spp*. и витамином D_3, R=0,404 и между *Lactobacillus spp*. и PAI 1, R= -0,397. В 3 группе (менопауза) между

Lactobacillus spp. и витамином B_{12}, R=0,499 и *Lactobacillus spp*. и PAI 1, R= -0,355.

После курса терапии для всех пациенток в перименопаузальном периоде характерна была слабая корреляция между *L. gasseri* после лечения и уровнем витамина С, R=0,198. Умеренные корреляции после лечения были только среди пациенток 3 группы (менопауза) между уровнем витамина B_{12} и *L. iners* после лечения, R= -0,360 и *L. jensenii* после лечения, R= -0,402. Восполнение дефицита витаминов, особенно витаминов С и B_{12}, также позитивно отражается на вагинальном здоровье.

Остальные связи были слабыми, статистически незначимыми, либо отсутствовали. Витаминно-минеральные комплексы, витамин D_3 вместе с локальной терапией эстриолом, прогестероном и лактобактериями повышают качество жизни и улучшают состояние вагинального здоровья.

ВЫВОДЫ

1. Состав микробиоты влагалища в раннем переходе в менопаузу значимо отличается от аналогичного состава в позднем переходе и в менопаузе: в концентрации *Ureaplasma parv.* p^{1-2}=0,043 и p^{1-3}=0,009, R=0,286; *Mycoplasma hom.* p^{1-2}=0,000 и p^{1-3}=0,000, R=0,352; *Staphilococcus spp* p^{1-2}=0,000 и p^{1-3}=0,000, R=0,448; *ДНК Bacteria* p^{1-2}=0,000 и p^{1-3}=0,005, R= -0,295. Концентрации *Lactobacillus spp* отличались между группами: p^{1-3}=0,000 и p^{2-3}=0,000, R=0,450. Распределение по типам состояния показало: ТС I и II был в 1 и 2 группах, ТС III во всех группах, ТС IVA и ТС IVB во 2 и 3 группах.
2. Все группы значимо отличались по уровню pH ВЖ (p^{1-2}=0,000; p^{1-3}=0,000; p^{2-3}=0,002); ИСЭВ (p^{1-2}=0,000; p^{1-3}=0,000; p^{2-3}=0,000); ИВЗ (p^{1-2}=0,000; p^{1-3}=0,000). Уровень pH ВЖ повышался от 1 группы к 3-ей, ИСЭВ снижался от 66,32(3,22) в 1 группе до 47,58(8,40) в 3 группе, был ниже нормы во 2 и 3 группах. ИВЗ в 1 группе был 4,09(0,45), во 2-ой и 3-ей, соответственно 2,87(0,57) и 2,97(0,61), что соответствует росту патологических состояний от первой стадии перименопаузы к третьей.
3. Перименопауза характеризуется повышением ТТГ, что требует УЗИ щитовидной железы с ЦДК; недостатком витамина D_3 - 25,65(8,15) нг/мл при min в 1 группе 8,0 нг/мл; низким уровнем Mg во 2 (0,75 мМоль/л) и 3 (0,74 мМоль/л) группах; во всех группах низким уровнем цинка (10,4 мкмоль/л: 1 группа 9,3 мкмоль/л; 2 – 9,8 мкмоль/л; 3 – 9,7 мкмоль/л); с min витамина С – 0,1 нг/мл и витамина B_9 в 3 группе - 4,6 нг/мл при низких показателях в 1 (2,6 нг/мл) и 2 (3,0 нг/мл) группах; низким фосфором в 1 группе (0,44 ммоль/л), сниженным витамином B_{12} (min в 1 группе 98,0 пг/мл, 2 – 176 пг/мл, 3 – 127,0 пг/мл); $Ca^{иониз}$ (min в 1 группе 1,08 ммоль/л, 2 – 1,13 ммоль/л, 3 –1,13 ммоль/л).
4. Корреляционный анализ способствовал построению прогностической модели выбора стадии перименопаузы методом нейронных сетей и опорных векторов с наибольшим коэффициентами корреляции между

стадиями перименопаузы и клиникой: сухость, R=0,460; жжение, R=0,457; диспареуния, R=0,466; а также pH ВЖ, R=0,837; ИСЭВ, R= -0,839; ИВЗ, R= -0,605; PAI 1, R=0,402, уровнями гормонов (ФСГ, R=0,702; ЛГ, R=0,859; эстрадиола, R= -0,469; Ингибина В, R= -0,723) и частоты выделенных штаммов *L. crispatus*, R= -0,349 и *L. gasseri*, R= -0,429.

5. Внедрение разработанной программы прогнозирования периодов перименопаузы с целью индивидуализации проводимой терапии привело к повышению качества жизни до 82,6% в переходный период через 3 месяца терапии: в 1 группе у 94,1%; во 2 группе у 87,2%; в 3 группе у 66,7% при отсутствии полного купирования симптомов дизурии во всех группах.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В раннем переходе в менопаузу необходимо всем пациенткам определять уровень витамина D_3, а также витаминов B_9, B_{12}, C, а также цинк и фосфор.
2. Поздний переход в менопаузу ассоциируется со снижением уровня лактобактерий, поддерживающих стабильные показатели микробиоты влагалища: *L. crispatus* и *L. gasseri.* Назначение эстриола в ранний переход в менопаузу; эстриола и лактобактерий в поздний переход в менопаузу; лактобактерий в сочетании с эстриолом и прогестероном в менопаузу поддерживает вагинальное здоровье пациенток.
3. Витаминно-минеральные комплексы (например, Митеравел плюс с омега 3) - важный компонент терапии в перименопаузальном периоде, направленный на нормализацию углеводного и липидного спектра крови, восполнение дефицита витаминов группы B, Fe, ферритина.
4. Перименопауза характеризуется дефицитом витамина D_3, что требует его назначения с возраста поздней репродукции.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БВ – бактериальный вагиноз

ВВК – вульвовагинальный кандидоз

ВДП – верхние дыхательные пути

ВЖ – вагинальная жидкость

ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза

ВМС – внутриматочная система

ВПГ – вирус простого герпеса

ВПЧ – вирус папилломы человека

ГСД – гестационный сахарный диабет

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИВЗ – индекс вагинального здоровья

ИМТ – индекс массы тела

ИМВП – инфекции мочевыводящих путей

ИППП – инфекции, передаваемые половым путем

ИСЭВ – индекс созревания эпителия влагалища

ИФА – иммуноферментный анализ

КОЕ - колониеобразующая единица

КОК – комбинированные оральные контрацептивы

ЛБ (Lb., L.) - лактобактерии (Lactobacillus)

ЛГ – лютеинизирующий гормон

МЦ – менструальный цикл

ОРВИ – острая респираторно-вирусная инфекция

ПЦР – полимеразно-цепная реакция

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СПЯ – синдром поликистозных яичников

ССС – сердечно-сосудистая система

ТТГ – тиреотропный гормон

ФКМ – фиброзно-кистозная мастопатия

ФСГ -фолликулостимулирующий гормон

$Ca^{иониз}$ – кальций ионизированный,

Fe – железо,

L. - *Lactobacillus*

Mg – магний,

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдулкадырова, З.К. Значение ингибина как маркера состояния репродуктивной системы. Часть 1 / З.К. Абдулкадырова, Е.И. Абашова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т.68. – №3. – С.61-70. doi: 10.17816/JOWD68361-70;
2. Адамян, Л.В. Менопаузальная гормональная терапия в период пандемии: взвешиваем пользу и риски / Л.В. Адамян, Е.Н. Андреева, Ю.С. Абсатарова // Проблемы репродукции. – 2021. – Т.27(3-2). – С.35-39. doi: 10.17116/repro20212703235;
3. Алгоритмы применения менопаузальной гормональной терапии у женщин в период пери и менопаузы. Совместная позиция экспертов РОАГ, РАМ, АГЭ, РАОП. / Ашрафян Л.А., Балан В.Е., Баранов И.И., и др. // Акушерство и гинекология. – 2021. – №3. – С.4-8.
4. Андреева, Е.Н. Менопауза: выйти из пике. Кардиометаболические риски в постменопаузе: роль МГТ / Е.Н. Андреева, Ю.А. Бриль // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. – 2019. – Т.2(55). – С.50-57;
5. Андреева, Е.Н. Факторы окружающей среды и менопауза / Е.Н. Андреева, Е.В. Шереметьева, О.Р. Григорян // Проблемы репродукции. – 2020. – Т.26(4). – С.14-21. doi: 10.17116/repro20202604114;
6. Аполихина, И.А. Генитоуринарный менопаузальный синдром: современные подходы к диагностике и лечению / И.А. Аполихина, С.В. Юренева, Д.А. Малышкина // Акушерство и гинекология. – 2020. – №S12. – С.210-221.
7. Аполихина, И.А. Клинико-морфологические аспекты вульвовагинальной атрофии / И.А. Аполихина, Е.А. Горбунова // Медицинский Свет. – 2014. – №9. – С.110-117;
8. Аполихина, И.А. Опыт применения препаратов на основе сертаконазола в лечении вульвовагинального кандидоза / И.А. Аполихина, Е.А. Горбунова, Д.А. Малышкина, А.Е. Донников // Акушерство и

гинекология. – 2021. – №2. – С.158-167. http://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.2.158-166;

9. Балан, В.Е. Менопаузальная гормонотерапия: максимальная польза при минимальных рисках / В.Е. Балан, Е.В. Тихомирова // Медицинский алфавит. – 2018. – Т.3. №22 (359). – С. 6-9
10. Балан, В.Е. Одним из актуальных вопросов современной медицины остается применение гормональной терапии в менопаузе / В.Е. Балан // Эффективная фармакотерапия. – 2019. – Т.15(32). – С.6-7;
11. Балан, В.Е. Урогенитальная атрофия в климактерии / В.Е. Балан, Л.А. Ковалева // Доктор.Ру. – 2014. – №S1(5). – С.17-20;
12. Балан, В.Е. Урогенитальные расстройства в климактерии особенности течения / В.Е. Балан, Л.А. Ковалева // Гинекология. – 2014. – Т.16(1). – С. 81-84;
13. Балан, В.Е. Урогенитальный синдром в климактерии. Возможности терапии / В.Е. Балан, Л.А. Ковалева // Акушерство и гинекология. – 2015. – №5. – С.104-108;
14. Вагинальные лубриканты как фактор коррекции трофической и секреторной функции слизистой влагалища в возрасте репродукции и менопаузального перехода / Т.А. Обоскалова, А.В. Воронцова, М.А. Звычайный, и др. // Уральский медицинский журнал. – 2015. – №5. – С.45-49;
15. Витамин D улучшает профиль риска метаболического синдрома у женщин в постменопаузе / Я.З. Зайдиева, В.Е. Балан, А.В. Царькова // Медицинский алфавит. – 2020. – №16. – С.31-38 doi: 1033667/2078-5631-2020-16-31-38
16. Возможности использования низкодозированного режима локальной терапии эстриолом в лечении вульвовагинальной атрофии у женщин в постменопаузе / А.В. Глазунова, С.В. Юренева, Л.С. Ежова, и др. // Акушерство и гинекология. – 2016. – Том 10. – С.91-6;

17. Генетические факторы сердечно-сосудистых заболеваний у женщин постменопаузального возраста / З.А. Абусуева, Л.З. Файзулян, Н.В. Стрижова, и др. // Акушерство и гинекология. – 2006. – №5. – С. 32-34;
18. Генитоуринарный менопаузальный синдром: оптимизация терапии вагинальных симптомов / Е.Г. Еприкян, С.В. Юренева, Е.И. Ермакова, и др. // Гинекология. – 2018. –Том 20(3). – С.52-56. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.3.52-56;
19. Дворянский, С.А. Климактерический синдром: современное состояние вопроса (обор литературы) / С.А. Дворянский, Д.И. Емельянова, Н.В. Яговкина // Вятский медицинский вестник. – 2017. –№1(53). – С.7-15;
20. Ермакова, Е.И. Генитоуринарный менопаузальный синдром: диагностика и принципы лечения / Е.И. Ермакова // Медицинский совет. – 2019. – Том(13). – P.106-111. doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-106-111;
21. Зайдиева, Я.З. Витамин D, менопауза и возраст: чего ожидать? (обзор литературы) / Я.З. Зайдиева, В.Е. Балан, А.В. Царькова // Медицинский алфавит. – 2020. – №26. – С.30-36 doi: 1033667/2078-5631-2020-26-30-36;
22. Инструкция по применению набора реагентов для скринингового исследования микрофлоры урогенитального тракта у женщин методом ПЦР в режиме реального времени Фемофлор®. Регистрационное удостоверение № ФСР 2010/08810 от 07 июля 2016 года
23. Инструкция по применению полосок индикаторных для определения pH влагалищной жидкости, [электронный ресурс] режим доступа: http://www.biosensoran.ru/Bios_an/kolpo_instr.htm.- дата обращения: 15.02.2020 г.;
24. Информационное письмо № 01 от 19 января 2015 г. представляет рекомендации по определению овариального резерва Американской коллегии акушеров-гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) [Obstet Gynecol 2015;125(1):268-273];

25. Информационное письмо № 20 от 14 ноября 2013 г. «Прогнозирование репродуктивного периода с помощью маркеров овариального резерва − как (и что) мы измеряем?»;
26. Карахалис, Л.Ю. Репродуктивная система женщин в различные возрастные периоды жизни : дис. … доктора мед. наук/ Л.Ю. Карахалис. – М., 2007. – 355 с.;
27. Карахалис, Л.Ю. Метаболические и сосудистые нарушения в репродуктивном возрасте и их роль в разработке прогноза перименопаузальных осложнений / Л.Ю. Карахалис // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2006. – Т.5(4). – С.746-749;
28. Кира, Е.Ф. Роль pH-метрии в диагностике вагинальных инфекций / Е.Ф. Кира, К.Е. Семенова, А.М. Маркарян // Акушерство и Гинекология. – 2014. – №02. – С.9-13;
29. Кузнецова, И.В. Вагинальная сухость и качество жизни у женщин зрелого возраста / И.В. Кузнецова // Consilium Medicum. – 2020. – Том22(6). – С.9-14. doi: 10.26442/20751753.2020.6.200327;
30. Менопауза и климактерическое состояние у женщины. РОАГ. Российская ассоциация по менопаузе. – 2016. – 45 с.
31. Меняющееся лицо менопаузальной гормональной терапии / В.Е. Балан, Е.В. Тихомирова, Я.З. Зайдиева, и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2020. – Т.20(4). – С.95-99 doi: 10.17116/rosakush20202004195
32. Недержание мочи у женщин с дисфункцией тазового дна в перименопаузе и постменопаузе / В.Е. Балан, Е.В. Тихомирова, Н.А. Щукина, и др. // Эффективная фармакотерапия. – 2018. – №23. – С.12-16;
33. Новые тенденции в современной менопаузальной гормональной терапии / В.Е. Балан, Е.В. Тихомирова, А.С. Журавель, и др. //

Гинекология. – 2021. – Т.23(1). – С.33-36 doi: 10m26442/20795696.2021.1.200635

34. Пизова, Н.В. Перименопаузальный период и нарушения настроения / Н.В. Пизова, Н.А. Пизов, А.В. Пизов // Медицинский совет. – 2021. – Том(4). – С.230-239. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-230-239
35. Подзолков, В.И. Менопаузальная гормональная терапия и сердечно-сосудистая профилактика: желаемое или действительное? / В.И. Подзолков, А.Е. Брагина, Н.М. Подзолкова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т.18(3). – С.94-106. doi: 10.15829/1728-8800-2019-3-94-106
36. Подзолкова, Н.М. Менопаузальная гормональная терапия в профилактике нарушений липидного обмена / Н.М. Подзолкова, В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова // Consilium Medicum. – 2019. – Т.21(6). – С.81-85. doi: 10.26442/20751753.2019.6.190557;
37. Прилепская, В.Н. Климактерический синдром и магний (обзор литературы) / В.Н. Прилепская, А.Н. Мгерян, Е.А. Межевитинова // Гинекология. – 2018. – Т.20. – №5. – С.6-8 doi: 10.26442/2079-5696_2018.5.6-8;
38. Результаты открытого сравнительного рандомизированного контролируемого клинического исследования применения комбинированной терапии, включающей препарат пинеамин, у женщин в постменопаузе / Юренева С.В., Иванец Т.Ю., Ермакова Е.И., и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2020. –Т.20(2). – С.86-94. doi.org/10.17116/rosakush20202002186
39. Риск и польза менопаузальной гормональной терапии / Балан В.Е., Андреева Е.Н., Юренева С.В., и др. // Акушерство и гинекология. – 2020. – №3. – С.33-41. doi: 10.18565/aig.2020.3.33-41
40. Самостоятельная pH-метрия влагалища как метод скрининга генитальной инфекции у подростков / Н.А. Кохреидзе, Т.В.

Кондратьева, А.Н. Суворов, и др. // Вестник Санкт-Петербургского университет. – 2014. – № 4. – С.145-152;

41. Селихова, М.С. Менопаузальная терапия: современный взгляд на проблему / М.С. Селихова // Успехи геронтологии. – 2019. – Т.32(5). – С.732-736;
42. Сметник, В.П. Генитоуринарный менопаузальный синдром: новый термин, обоснование и дискуссия / В.П. Сметник // Акушерство и гинекология. – 2016. – №4. – С.7-10 doi: 10.18565/aig.2016.4.7-10;
43. Современные аспекты лечения урогенитальной атрофии (по итогам консенсуса британского общества менопаузы) / В.Е. Балан, Е.В. Тихомирова, А.В. Царькова, и др. // Урология. – 2019. – №5. – С.150-154. doi: 10.18565/urology.2019.5.150-154;
44. Тихомирова, Е.В. Методы лечения генитоуринарного синдрома на современном этапе / Е.В. Тихомирова, В.Е. Балан, О.С. Фомина-Нилова // Медицинский совет. – 2020. – №13. – С.91-96 doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-91-96
45. Халафян, А.А. STATISTICA 6. Математическая статистика с элементами теории вероятностей: Учебник / А.А. Халафян. – М.: БИНОМ, 2010. – 496 с.
46. Цаллагова, Е.В. Ожирение и здоровье женщины: от менархе до менопаузы / Е.В. Цаллагова, В.Н. Прилепская // Гинекология. – 2019. – Т.21(5). – С.7-11. doi: 10.26442/20795696.2019.5.190732;
47. Шестакова, И.Г. Микронизированный эстриол для местного применения: катализатор качества жизни в постменопаузе / И.Г. Шестакова, Х.Ю. Симоновская // StatusPraesens. Гинекология. Акушерство. Бесплодный брак. – 2015. – №2(25). – С.78-84;
48. Эфендиева, З.Н. Альтернативная терапия климактерических расстройств: эффективные пути коррекции / З.Н. Эфендиева, А.А. Сметник // Медицинский совет. – 2018. – №7. – С.134-138 doi: 10.21518/2079-701X-2018-7-134-138;

49. Юренева, С.В. Диагностика и терапия генитоуринарного менопаузального синдрома у пациенток в пери- и постменопаузе (краткие клинические рекомендации) / С.В. Юренева, Е.И. Ермакова, А.В. Глазунова // Акушерство и гинекология. – 2016. Том (5). –138-144. doi: 10.18565/ aig.2016.5.138-144;
50. Юренева, С.В. Перименопауза – золотое время для профилактики заболеваний, ассоциированных с возрастом / С.В. Юренева, О.В. Якушевская, В.И. Комедина // Эффективная фармакотерапия. – 2021. – Т.17(13). – С.36-45. doi: 10.33978/2307-3586-2021-17-13-36-44.
51. Якушевская, О.В. Менопаузальная гормональная терапия в условиях пандемии коронавирусной инфекции COVID-19 / О.В. Якушевская, С.В. Юренева // Доктор.Ру. – 2021. – Т.20(1). – С.78-83. doi: 10.31550/1727-2378-2021-20-1-78-83;
52. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy / R.J. Baber, N. Panay, A. Fenton, et al. // Climacteric. – 2016. – Vol.19(2). – P.109-50. doi: 10.3109/13697137.2015.1129166;
53. Added value of anti-Müllerian hormone in prediction of menopause: results from a large prospective cohort study / M. Dólleman, W.M.M. Verschuren, M.J.C. Eijkemans, et al. // Hum Rerod. – 2015. – Vol.30(8):1974-81. doi: 10.1093/humrep/dev145;
54. Addressing vulvovaginal atrophy (VVA) /genitourinary syndrome of menopause (GSM) for healthy aging in women / R.E. Nappi, E. Martini, L. Cucinella, et al. // Front Endocrinol (Lausanne). – 2019. – Vol.10. – P.561. doi: 10.3389/fendo.2019.00561;
55. Age-related changes in luteal dynamics: preliminary associations with antral follicular dynamics and hormone production during the human menstrual cycle / A. Baerwald, H.V. Brink, C. Hunter, et al. // Menopause. – 2018. – Vol. 25(4). – P.399-407. doi: 10.1097/GME.0000000000001021;

56. Age-related changes of microbiota in midlife associated with reduced saccharolytic potential: an in vitro study / J. Chen, X. Pi, W. Liu, et al. // BMC Microbiol. – 2021. – Vol. 21(1). – P.47. doi: 10.1186/s12866-021-02103-7;
57. Amabebe, E. The vaginal microenvironment: the physiologic role of *Lactobacilli*. / E. Amabebe, D.O.C. Anumba // Front Med (Lausanne). – 2018. – Vol.5. – P.181. doi: 10.3389/fmed.2018.00181;
58. Amiri, M. Potential adverse effects of female and male obesity on fertility: a narrative review / M. Amiri, F.R. Tehrani // Int J Endocrinol Metab. – 2020. – Vol.18(3). – P.e101776. doi: 10.5812/ijem.101776;
59. Anti-Müllerian hormone – a marker of upcoming menopause or a questionable guesswork? / D. Warzecha, I. Szymusik, B. Pietrzak, et al. // Neuro Endocrinol Lett. – 2017. – Vol. 38(2). – P.75-82. PMID: 28650599;
60. Anti-Müllerian hormone levels and incidence of early natural menopause in a prospective study / E.R. Berton-Johnson, J.E. Manson, A.C. Purdue-Smithe, et al. // Hum Reprod. – 2018. – Vol.33(6). – P.1175-1182. doi: 10.1093/humrep/dey077;
61. Anti-Mullerian hormone, follicle stimulating hormone, antral follicle count, and risk of menopause within 5 years / C. Kim, J.C. Slaughter, E.T. Wang, et al. // Maturitas. – 2017. – Vol.102. – P.18-25. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.04.018;
62. Antimüllerian hormone and impending menopause in late reproductive age: the study of women's health across the nation / J.S. Finkelstein, H. Lee, A. Karlamangla, et al. // J Clin Endocrinol Metab. – 2020. – Vol.105(4). – P.e1862-e1871. doi: 10.1210/clinem/dgz283;
63. Arnot, M. The relationship between social support, stressful events, and menopausal symptoms / M. Arnot, E.H. Emmott, R. Mace // PLoS One. – 2021. – Vol.16(1). – P.e0245444. doi: 10.1371/journal.pone.0245444;
64. Association between biomarkers of ovarian reserve and infertility among older women of reproductive age / A.Z. Steiner, D. Pritchard, F.Z. Stanczyk,

et al. // JAMA. – 2017. – Vol.318(14). – P.1367-1376. doi: 10.1001/jama.2017.14588;

65. Association between FSH, E_1, and E_2 levels in urine and serum in premenopausal and postmenopausal women / Y. Onizuka, K. Nagai, Y. Ideno, et al. // Clin Biochem. – 2019. – Vol.73. – P.105-108. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2019.08.009;
66. Association between the vaginal microbiome and Candida colonization in women of reproductive age / B.A. Tortelli, W.G. Lewis, J.E. Allsworth, et al. // Am J Obstet Gynecol. – 2020. – Vol.222(5). – P.471.e1-471.e9. doi: 10.1016/j.ajog.2019.10.008;
67. Association between the vaginal microbiota, menopausal status, and signs of vulvovaginal atrophy / R.M. Brotman, M.D. Shardell, P. Gajer, et al. // Menopause. – 2018. – Vol.25(11). – P.1321-1330. doi: 10.1097/GME.0000000000001236;
68. Association of estrogen metabolism with breast cancer risk in different cohort postmenopausal women / J.N. Sampson, R.T. Falk, C. Schairer, et al. // Cancer Res. – 2017. – Vol.77(4). – P.918-925. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-1717;
69. 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(6). – P.e0157417. doi: 10.1371/journal.pone.0157417;
70. Associations of the fecal microbiome with urinary estrogens and estrogen metabolites in postmenopausal women / B.J. Fuhrman, H.S. Feigelson, R. Flores, et al. // J Clin Endocrinol Metab. – 2014. – Vol.99(12). – P.4632-40. doi: 10.1210/jc.2014-2222;
71. Avis, N.E. Vasomotor symptoms across the menopause transition: differences among women / N.E. Avis, S.L. Crawford, R. Green // Obstet Gynecol Clin North Am. – 2018. – Vol.45(4). – P.629-640. doi: 10.1016/j.ogc.2018.07.005;

72. Aydogan, B. The utility of measuring anti-Müllerian hormone in predicting menopause / B. Aydogan, S. Mirkin // Climacteric. – 2015. – Vol.18(6). P.777-789. doi: 10.3109/13697137.2015.1036853;

73. B cell subsets in postmenopausal women and the effect of hormone replacement therapy / M. Kamada, M. Irahara, M. Maegawa, et al. // Maturitas. – 2001. – Vol.37(3). – P.173-9. doi: 10.1016/s0378-5122(00)00180-8;

74. Bacon J.L. The menopausal transition. Obstet Gynecol Clin North Am. 2017;44(2):285-296. doi: 10.1016/j.ogc.2017.02.008;

75. Biological correlates of major depression and generalized anxiety disorder in women with polycystic ovary syndrome / B.B. Annagür, A. Tazegül, F. Uguz, et al. // J Psychosom Res. – 2013. – Vol.74(3). – P.244-7. doi: 10.1016/j.jpsychores.2013.01.002;

76. Borges, S. The role of lactobacilli and probiotics in maintaining vaginal health / S. Borges, J. Silva, P. Teixeira // Arch Gynecol Obstet. 2014. – Vol.289. – P.479-89. doi: 10.1007/s00404-013-3064-9;

77. Cervellati, C. Oxidative damage and the pathogenesis of menopause related disturbances and diseases / C. Cervellati, C.M. Bergamini // Clin Chem Lab Med. – 2016. – Vol.54(5). – P.739-53. doi: 10.1515/cclm-2015-0807;

78. Cervicovaginal microbiota and reproductive health: the virtue of simplicity / M.N. Anahtar, D.B. Gootenberg, C.M. Mitchell, et al. // Cell Host Microbe. – 2018. – Vol.23(2). – P.159-168. doi: 10.1016/j.chom.2018.01.013;

79. Change in sexual functioning over the menopausal transition: results from the Study of Women's Health Across the Nation / N.A. Avis, A. Colvin, A.S. Karlamangla, et al. // Menopause. – 2017. – Vol.24(4). – P.379-390. doi: 10.1097/GME.0000000000000770;

80. Changes in androstenedione, dehydroepiandrosterone, testosterone, estradiol, and estrone over the menopausal transition / C. Kim, S.D. Harlow, H. Zheng, et al. // Womens Midlife Health. – 2017. – Vol.3. – P.9. doi: 10.1186/s40695-017-0028-4;

81. Changes in inflammatory response, redox status and Na^+, K^+-ATPase activity in primary astrocyte cultures from female Wistar rats subjects to ovariectomy / A.T. Wyse, C. Siebert, L.D. Bobermin, et al. // Neurotox Res. – 2020. – Vol.37(2). – P.445-454. doi: 10.1007/s12640-019-00128-5;
82. Characterization of the vaginal microbiota of healthy Canadian women through the menstrual cycle / B. Chaban, M.G. Links, T.P. Jayaprakash, et al. // Microbiome. – 2014. – Vol.2. – P.23. doi: 10.1186/2049-2-23;
83. Christensen, H. Stroke in women / H. Christensen, C. Bushnell // Continuum (Minneap Minn). – 2020. – Vol.26(2). – P.363-385. doi: 10.1212/CON.0000000000000836;
84. Circulating androgen levels before and after oophorectomy in premenopausal and postmenopausal women / Stanczyk F.Z., Chaikittisilpa S., Sripraset I., et al. // Climacteric. – 2019. – Vol.22(2). – P.169-174. doi: 10.1080/13697137.2018.1535584;
85. Comparability of serum, plasma, and urinary estrogen and estrogen metabolite measurements by sex and menopausal status / S.B. Coburn, F.Z. Stanczyk, R.T. Falk, et al. // Cancer Causes Control. – 2019. – Vol.30(1). – P.75-86. doi: 10.1007/s10552-018-1105-1;
86. Comparison between different diagnostic strategies in low-risk reproductive age and pre-menopausal women presenting abnormal uterine bleeding / C. Beicaro, F. Scrimin, A. Mangogna, et al. // Diagnostics (Basel). – 2020. – Vol.10(11). – P.884. doi: 10.3390/diagnostics1011884;
87. Comparison of classic terminology with FIGO PALM-COEIN system for classification of the underlying causes of abnormal uterine bleeding / E. Töz, M. Sanci, A. Özcan, et al. // Int J Gynaecol Obstet. – 2016. – Vol.133(3). – P.325-8. doi: 10.1016/j.ijgo.2015.09.033;
88. Concomitant bilateral salpingo-oophorectomy at hysterectomy: differences by race and menopausal status in the veterans affairs health care system, 2007-2014 / A.S. Bossick, J.G. Katon, K.E. Gray, et al. // J Womens Health

(Larchmt). – 2020. – Vol.29(12). – P.1513-1519. doi: 10.1089/jwh.2020.8503;

89. Crosstalk between female gonadal hormones and vaginal microbiota across various phases of women's gynecological lifecycle / H. Kaur, M. Merchant, M.M. Haque, et al. // Front Microbiol. – 2020. – Vol.11. – P.551. doi: 10.3389/fmicb.2020.00551;

90. Daily luteal serum and urinary hormone profiles in the menopause transition: study of women's health across the nation / N. Santoro, S.R. El Khoudary, A. Nasr, et al. // Menopause. – 2020. – Vol.27(2). – P.127-133. doi: 10.1097/GME.0000000000001453;

91. de Vrese, M. Health benefits of probiotics and prebiotics in women / M. de Vrese // Menopause Int. – 2009. – Vol.15. – P.35-40. doi: 101258/mi.2009.009008;

92. Delamater, L. Management of the perimenopause / L. Delamater, N. Santoro // Clin Obstet Gynecol. – 2018. – Vol.61(3). – P.419-432. doi: 10.1097/GRF.0000000000000389;

93. Deneris, A. PALM-COEIN nomenclature for abnormal uterine bleeding / A. Deneris // J Midwifery Womens Health. – 2016. – Vol.61(3). – P.376-9. doi: 10.1111/jmwh.12440;

94. Diabetes and cardiovascular events in women with polycystic ovary syndrome; a 20 years retrospective cohort study / H. Mani, M.J. Levy, M.J. Davies, et al. // Clin Endocrinol (Oxf). – 2013. – Vol.78(6). – P.926-34. doi: 10.1111/cen.12068;

95. Doré, J. The influence of diet on the gut microbiota and its consequences for health / J. Doré, H. Blottière // Curr Opin Biotechnol. – 2015. – Vol.32. – P.195-199. doi: 10.1016/j.copbio.2015.01.002;

96. Dovnik, A. Vitamin D and ovarian cancer: systematic review of the literature with a focus on molecular mechanisms / A. Dovnik, N.F. Dovnik // Cells. – 2020. – Vol.9(2). – P.335. doi:10.3390/cells9020335;

97. Duration of the menopausal transition is longer in women with young age at onset: the multiethnic study of women's health across the nation / P. Paramsothy, S.D. Harlow, B. Nan, et al. // Menopause. – 2017. – Vol.24(2). – P.142-149. doi: 10.1097/GME.0000000000000736;

98. Ecological dynamics of the vaginal microbiome in relation to health and disease / S. Greenbaum, G. Greenbaum, J. Moran-Gilad, et al. // Am J Obstet Gynecol. – 2019. – Vol.220(4). – P.324-335. doi: 10.1016/j.ajog.2018.11.1089;

99. Effect of probiotics supplementation on bone mineral content and bone mass density / K. Parvaneh, R. Jamaluddin, G. Karimi, et al. // Scientific World Journal. – 2014. – Vol.2014. – P.595962;

100. Effect of vaginal estrogen on pessary use / S.G. Dessie, K. Armstrong, A.M. Modest, et al. // Int Urogynecol J. – 2016. – Vol.27(9). – P.1423-9. doi: 10.1007/s00192-016-3000-1;

101. Effect of vitamin D supplement on vulvovaginal atrophy of the menopause / T. Kamronrithisorn, J. Manonai, S.A-O. Vallibhakara, et al. // Nurtients. – 2020. – Vol12(9). –P.2876. doi: 10.3390/nu12092876;

102. Effectiveness of hormones in postmenopausal pelvic floor dysfunction – international urogynecological association research and development-committee opinion / B. Bodner-Adler, M. Alarab, A.M. Ruiz-Zapata, et al. // Int Urogynecol J. – 2020. – Vol.31(8). – P.1577-1582. doi: 10.1007/s00192-019-04070-0;

103. El Khoudary, S.R. Age at menopause onset and the risk of cardiovascular disease around the World / El Khoudary S.R. // Maturitas. – 2020. – Vol.141. – P.33-38. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.06.007;

104. Estradiol and follicle-stimulating hormone as predictors of onset of menopause transition-related bone loss in pre- and perimenopausal women / A. Shieh, G.A. Greendale, J.A. Cauley, et al. // J Bone Miner Res. – 2019. – Vol.34(12). – P.2246-2253. doi: 10.1002/jbmr.3856;

105. Estrogen deficiency – a central paradigm in age-related impaired healing? / M. El Mohtadi, K. Whitehead, N. Dempsey-Hibbert, et al. // EXCLI J. – 2021. – Vol.20. – P.99-116. doi: 1017179/excli2020-3210;

106. Estrogen effects on the vaginal pH, flora and cytology in late postmenopause after a long period without hormone therapy / C.L. Galhardo, J.M. Soares Jr., R.S. Simões, et al. // Clin Exp Obstet Gynecol. – 2006. – Vol.33(2). – P.85-89. PMID: 16903243;

107. Evaluation of salivary and serum total antioxidant capacity and lipid peroxidation in postmenopausal women / F. Zovari, H. Parsian, A. Bijani, et al. // Int J Dent. – 2020. – Vol.2020. – P.8860467. doi: 10.1155/2020/8860467;

108. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging / S.D. Harlow, M. Gass, J.E. Hall, et al. // J Clin Endocrinol Metab. – 2012. – Vol.97(4). – P.1159-68. doi: 10.1210/jc.2011-3362;

109. Factors associated with developing vaginal dryness symptoms in women transitioning through menopause: a longitudinal study / L.E. Waetjen, S.L. Crawford, P-Y. Chang, et al. // Menopause. – 2018. – Vol.25(10). – P.1094-1104. doi: 10.1097/GME.0000000000001130;

110. Female reproductive tract microbiome in gynecological health and problems / S. Haldar, A. Kapil, S. Sood, et al. // J Rep Health Med. 2016. – Vol.2(Suppl.2). – P.S48-S54. doi: 10.1016/j.jrhm.2016.11.007;

111. Female sexuality and vaginal health across the menopausal age / A. Cagnacci, M. Venier, A. Xholli, et al. // Menopause. – 2020. – Vol.27(1). – P.14-19. doi: 10.1097/GME.0000000000001427;

112. Female- and male-specific risk factors for stroke: a systematic review and meta-analysis / M.H.F. Poorthuis, A.M. Algra, L.J. Kappelle, et al. // JAMA Neurol. – 2017. – Vol.74(1). – P.75-81. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.3482;

113. Follicle stimulating hormone and estradiol trajectories from menopausal transition to late postmenopause in indigenous Chinese women / Y. Wang, R. Tang, M. Luo, et al. // Climacteric. – 2021. – Vol.24(1). – P.80-88. doi: 10.1080/13697137.2020.1775807;

114. Goldstein, S.R. Abnormal uterine bleeding in perimenopause / S.R. Goldstein, M.A. Lumsden // Climacteric. – 2017. – Vol.20(5). – P.414-420. doi: 10.1080/13697137.2017.1358921;

115. Gracia, C.R. Onset of the menopause: the earliest signs and symptoms / C.R. Gracia, E.W. Freeman // Obstet Gynecol Clin North Am. – 2018. – Vol.45(4). – P.585-597. doi: 10.1016/j.ogc.2018.07.002;

116. Gupta, S. Crosstalk between vaginal microbiome and female health: a review / S. Gupta, V. Kakkar, I. Bhushan // Microb Pathol. – 2019. – Vol.136. – P.103696. doi: 10.1016/j.micpath.2019.103696;

117. Harlow, S.D. Menstrual cycle changes as women approach the final menses: what matters? / S.D. Harlow // Obstet Gynecol Clin North Am. – 2018. – Vol.45(4). – P.599-611. doi: 10.1016/j.ogc.2018.07.003;

118. Healthcare utilization and prevalence of symptoms in women with menopause: a real-world analysis / S.S. Moser, G. Chodick, S. Bar-On, et al. // Int J Womens Health. – 2020. – Vol.12. – P.445-454. doi: 10.21476?IJWH.S246113;

119. Hot flushes and reproductive hormone levels during the menopausal transition / T. Dhanoya, L.L. Sievert, S. Muttukrishna, et al. // Maturitas. – 2016. – Vol.89. – P.43-51. doi: 10.1016/j.maturitas.2016.03.017;

120. Human virome / S. Zárate, B. Taboada, M. Yocupicio-Monroy, et al. // Arch Med Res. – 2017. – Vol.48. – P.701-716. doi: 10.1016/j.arcmed.2018.01.005;

121. Impact of aging on the frequency, phenotype, and function of CD161-expressing T cells / K.S.M. van der Geest, B-J. Kroesen, G. Horst, et al. // Front Immunol. – 2018. – Vol.9:752. doi: 10.3389/fimmu.2018.00752;

122. Inflammaging phenotype in rhesus macaques is associated with a decline in epithelial barrier-protective function and increased pro-inflammatory function in CD161-expressing cells / E.M. Walker, N. Slisarenko, G.L. Gerrets, et al. // Geroscience. – 2019. – Vol.41(6). – P.739-757. doi: 10.1007/s11357-019-00099-7;

123. Influence of menopause on inflammatory cytokines during murine and human bone fracture healing / V. Fischer, M. Kalbitz, F. Müller-Graf, et al. // Int J Mol Sci. – 2018. – Vol.19(7). – P.2070. doi: 10.3390/ijms19072070;

124. Influence of pregnancy history on the vaginal microbiome of pregnant women in their first trimester / D. Nasioudis, L.J. Forney, G.M. Schneider, et al. // Sci Rep. – 2017. – Vol.7(1). – P.10201. doi: 10.1038/s41598-017-09857-z;

125. Influence of supplementary vitamin D on bone mineral density when used in combination with selective estrogen receptor modulators / H.J. Liu, S.A. Kim, D.J. Shim, et al. // J Menopausal Med. – 2019. – Vol.25(2). – P.94-99. doi: 10.6118/jmm.19193;

126. Inhibin at 90: from discovery to clinical application, a historical review / Y. Makanji, J. Zhu, R. Mishra, et al. // Endocr Rev. – 2014. – Vol.35(5). – P.747-794. doi: 10.1210/er.2014-1003;

127. Jastrzebska, M. Relationships between fibrinogen, plasmogen activator inhibitor-1, and their gene polymorphisms in current smokers with essential hypertension / M. Jastrzebska, I. Goracy, M. Maruszewiez // Thromb. Res. – 2003. – Vol.110(5-6). – P.339-44. doi: 10.1016/j.thromres.2003.08.002;

128. Jones, H.J. Sleep disturbances in midlife women at the cusp of the menopausal transition / Jones H.J., Zak R., Lee K.A. // J Clin Sleep Med. – 2018. – Vol.14(7). – P.1277-1133. doi: 10.5664/jcsm.7208;

129. Kalia, N. Microbiota in vaginal health and pathogenesis of recurrent vulvovaginal infections: a critical review / N. Kalia, J. Singh, M. Kaur // Ann Clin Microbiol Antimicrob. – 2020. – Vol.19(1). – P.5. doi: 10.1186/s12941-0347-4;

130. Kamińska, D. Is the role of human female reproductive tract microbiota underestimated? / D. Kamińska, M. Gajecka // Benef Microbes. – 2017. – Vol.8(3). – P.327-343. doi: 10.3920/BM2015.0174;

131. Kaunitz, A.M. Surgical menopause: health implications and hormonal management / A.M. Kaunitz, S. Faubion // Menopause. – 2020. – Vol.28(1). – P.1-3. doi: 10.1097/GME.0000000000001680;

132. Koebele, S.V. Modeling menopause: the utility of rodents in translational behavioral endocrinology research / S.V. Koebele, H.A. Bimonte-Nelson // Maturitas. – 2016. – Vol.87. – P.5-17. doi: 10.1016/j.maturitas. 2016.01.015;

133. Kroon, S.J. Cervicovaginal microbiota, women's health, and reproductive outcomes / S.J. Kroon, J. Ravel, W.M. Huston // Fertil Steril. – 2018. – Vol.110(3). – P.327-336. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.06.036;

134. Lal, V. Non-menopausal endocrine and non-endocrine causes of flushing and sweating / V. Lal, Y.H. Mamoojee, R. Quinton // Post Reprod Health. – 2017. – Vol.23(4). – P.177-182. doi: 10.1177/2053369117715371;

135. Łaniewski, P. The microbiome and gynaecological cancer development, prevention and therapy / P. Łaniewski, Z.E. Ilhan, M.M. Herbst-Kralovetz // Nat Rev Urol. – 2020. – Vol.17(4). – P.232-250. doi: 10.1038/s41585-020-0286-z;

136. Lee, J.J. After menopause, is an enlarging middle, an enlarging cardiovascular risk factor? / J.J. Lee, C.L. Shufelt // Menopause. – 2020. – Vol.27(9). – P.974-975. doi: 10.GME.0000000000001620;

137. Limon, J.J. Commensal fungi in health and disease / J.J. Limon, J.H. Skalski, D.M. Underhill // Cell Host Microbe. – 2017. – Vol.22. – P.156-165. doi: 10.1016/j.chom.2017.07.002;

138. Longitudinal changes in reproductive hormones through the menopause transition in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC) / A.G. Soares, F. Kilpi, A. Fraser, et al. // Sci Rep. – 2020. – Vol.10(1). – P.21258. doi: 10.1038/s41598-020-77871-9;

139. Longitudinal study of insomnia symptoms among women during perimenopause / C. Ciano, T.S. King, R.R. Wright, et al. // J Obstet Gynecol Neonatal Nurs. – 2017. – Vol.46(6). – P.804-813. doi: 10.1016/j.jogn. 2017.07.011;

140. Lüthje, P. Estrogenic action on innate defense mechanisms in the urinary tract / P. Lüthje, A.L. Hirschberg, A. Brauner // Maturitas. – 2014. – Vol.77. – P.32-6. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.10.018;

141. Ma, B. Vaginal microbiome: rethinking health and disease / B. Ma, L.J. Forney, J. Ravel // Annu Rev Microbiol. – 2012. – Vol.66. – P.371-89. doi: 10.1146/annurev-micro-092611-150157;

142. Management of perimenopause disorders: hormonal treatment / L. Troìa, S. Martone, G. Morgante, et al. // Gynecol Endocrinol. – 2020. – Vol.2. – P.1-6. doi: 10.1080/09513590.2020.1852544;

143. Manson, J.A. Menopausal hormone therapy and health outcomes: is timing everything? / Manson J.A. // Clin Chem. – 2021. – Vol.67(1). – P.317-318. doi: 10.1093/clinchem/hvaa286;

144. Martin, F-P.J. Metabonomics of aging – towards understanding metabolism of long and healthy life / F-P.J. Martin, I. Montoliu, M. Kussmann // Mech Ageing Dev. – 2017. – Vol.165(Pt B). – P.171-179. doi: 10.1016/j.mad.2016.12.009;

145. Mastrocostas, K. Unusual appearance of adenomyosis on sonohysterography / K. Mastrocostas, A.E Leckie., P.A. Vlachou // J Clin Ultrasound. – 2017. – Vol.45(4). – P.238-239. doi: 10.1002/jcu.22447;

146. McCarthy, M. The peri-menopause in woman's life: a systemic inflammatory phase that enables later neurodegenerative disease / M. McCarthy, A.P. Raval // J Neuroinflammation. – 2020. – Vol.17(1). – P.317. doi: 10.1186/s12974-020-01998-9;

147. Mendling, W. Vaginal microbiotan / W. Mendling // Adv Exp Med Biol. – 2016. – Vol.902. – P.83-93. doi: 10.1007/978-3-319-31248-4_6;

148. Menstrual cycle and reproductive aging alters immune reactivity, NGF expression, antioxidant enzyme activities in peripheral blood mononuclear cells of healthy women / H.P. Priyanka, U. Sharma, S. Gopinath, et al. // Brain Behav Immun. – 2013. – Vol.32. – P.131-43. doi: 10.1016/j.bbi.2013.03.008;

149. Menstrual cycle hormone changes in women traversing menopause: study of women's health across the nation / N. Santoro, S.L. Crawford, S.R. El Khoudary, et al. // J Clin Endocrinol Metab. – 2017. – Vol.102(7). – P.2218-2229. doi: 10.1210/jc.2016-4017;

150. Monthly variation of hot flashes, night sweats, and trouble sleeping: effect of season and proximity to the final menstrual period (FMP) in the SWAN menstrual calendar substudy / S.D. Harlow, M.R. Elliott, I. Bondarenko, et al. // Menopause. – 2020. – Vol.27(1). P.5-13. doi: 10.1097/GME.0000000000001420;

151. Muhleisen, A.L. Menopause and vaginal Microbiome / A.L. Muhleisen, M.M. Herbst-Kralovetz // Maturitas. – 2016. – Vol.91. – P.42-50. doi: 10.1016/j.maturitas.2016.05.015;

152. Namwanje, M. Activins and Inhibins: Roles in Development, Physiology, and Disease / M. Namwanje, C.W. Brown // Cold Spring Harb Perspect Biol. – 2016. – Vol.8(7). – P.a021881. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a021881;

153. Naumova, I. Current treatment options for postmenopausal vaginal atrophy / I. Naumova, C. Castelo-Branco // Int J Womens Health. – 2018. – Vol.10. – P.387-395. doi: 10.2147/IJWH.S158913;

154. Negative affect is unrelated to fluctuations in hormone levels across the menstrual cycle: evidence from a multisite observational study across two successive cycles / M.P. Hengartner, T.H.C. Kruger, K. Geraedts, et al. // J Psychosom Res. – 2017. – Vol.99. – P.21-27. doi: 10.1016/j.jpsychores.2017.05.018;

155. Non-hormonal treatment of vulvo-vaginal atrophy-related symptoms in post-menopausal women / C. Tersigni, N. Di Simone, E. Tempestilli, et al. //

J Obstet Gynaecol. – 2015. – Vol.35(8). – P.835-8. doi: 10.3109/01443615.2015.1014326;

156. Obesity, smoking, and risk vasomotor menopausal symptoms: a pooled analysis of eight cohort studies / D.J. Anderson, H-F. Chung, C.A. Seib, et al. // Am J Obstet Gynecol. – 2020. – Vol.222(5). – P.478.e1-478.e17. doi: 10.1016/j.ajog.2019.10.103;

157. Pan, M. Host and body site-specific adaptation of *Lactobacillus crispatus* genomes / M. Pan, C. Hidalgo-Cantabrana, R. Barrangou // NAR Genom Bioinform. – 2020. – Vol.2(1). – P.lqaa001. doi: 10.1093/nargab/lqaa001

158. Patient-centered change in the day-to-day impact of postmenopausal vaginal symptoms: results from a multicenter randomized trial / C.J. Gibson, A.J. Huang, J.C. Larson, et al. // Am J Obstet Gynecol. – 2020. – Vol.223(1). – P.99.e1-99.e9. doi: 10.1016/j.ajog.2019.12.270;

159. Pengo, M.F. Sleep in women across the life span / M.F. Pengo, C.H. Won, G. Bourjeily // Chest. – 2018. – Vol.154(1). – P.196-206. doi: 10.1016/j.chest.2018.04.005;

160. Pines, A. Microbiotica in women / A. Pines // Climacteric. – 2015. – Vol.18(5). – P.666-668. doi: 10.3109/13697137.2015.1017337;

161. Pinkerton, J.V. Hormone therapy for postmenopausal women / J.V. Pinkerton // N Engl J Med. – 2020. – Vol.382(5). – P.446-455. doi: 10.1056/NEJMcp1714787;

162. Pleckaityte, M. Cholesterol-dependent cytolysins produced by vaginal bacteria: certainties and controversies / M. Pleckaityte // Front Cell Infect Microbiol. – 2020. – Vol.9. – P.452. doi: 10.3389/fcimb.2019.004452;

163. Position of the Spanish Menopause Society regarding vaginal health care in postmenopausal women / R. Sánchez-Borrego, M. Manubens, M.C. Navarro, et al. // Maturitas. – 2014. – Vol.78(2). – P.146-50. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.03.003;

164. Postmenopausal hormone treatment alters neural pathways but does not improve verbal cognitive function / A. Berent-Spillson, A.S. Kelley, C.C. Persad, et al. // Menopause. – 2018. – Vol.25(12). – P.1424-31. doi: 10.1097/GME.0000000000001157;

165. Pre- and postmenopausal women have different core urinary microbiota / N. Ammitzbøll, B.P.J. Bau, C. Bundgaard-Nielsen, et al. // Sci Rep. – 2021. – Vol.11(1). – P.2212. doi: 10.1038/s41598-021-81790-8;

166. Probiotic L. reuteri treatment prevents bone loss in a menopausal ovariectomized mouse model / R.A. Britton, R. Irwin, D. Quach // J Cell Physiol. – 2014. – Vol.229(11). – P.1822-30. doi: 10.1002/jcp.24636;

167. Prothrombotic genotypes are not associated with pre-eclampsia and gestational hypertension: results from a large population-based study and systematic review / E.R. Morrison, Z.H. Miedzybrodzka, D.M. Compbell, et al. // Thromb. Haemost. – 2002. – Vol.87(5). – P.779-785;

168. Psychosocial and health-related risk factors for depressive symptom trajectories among midlife women over 15 years: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) / J.T. Bromberger, L.L. Schott, N.E. Avis, et al. // Psychol Med. – 2019. – Vol.49(2). – P.250-259. doi: 10.1017/S0033291718000703;

169. Psychosomatic and vasomotor symptom changes during transition to menopause / A. Augoulea, M. Moros, A. Lykeridou, et al. // Prz Menopauzalny. – 2019. – Vol.18(2). – P.110-115. doi: 10.5114/pm.2019.86835;

170. Racial differences in body composition and cardiometabolic risk during the menopause transition: a prospective, observational cohort study / K.L. Marlatt, L.M. Redman, R. Beyl, et al. // Am J Obstet Gynecol. – 2020. Vol.222(4). – P.365.e1-365.e18. doi: 10.1016/j.ajog.2019.09.051;

171. Ravel, J. Translating the vaginal microbiome: gaps and challenges / J. Ravel, R.M. Brotman // Genome Med. – 2016. – Vol.8(1). – P.35. doi: 10.1186/s13073-016-0291-2;

172. Reardon, S. Microbiome therapy gains market traction / Reardon S. // Nature. – 2014. – Vol.509. – P.269-70. doi: 10.1038/509269a;

173. Risk factors for extended duration and timing of peak severity of hot flashes / R.L. Smith, L. Gallicchio, S.R. Miller, et al. // PLoS One. – 2016. – Vol.11(5). – P.e0155079. doi: 10.1371/journal.pone.0155079;

174. Risk factors for hot flashes among women undergoing the menopausal transition: baseline results from the midlife women's health study / L. Gallicchio, S.R. Miller, J. Kiefer, et al. // Menopause. – 2015. – Vol.22(10). P.1098-107. doi: 10.1097/0000000000000434;

175. Risk of cardiovascular disease for women with polycystic ovary syndrome: results from a national Danish registry cohort study / C. Oliver-Williams, D. Vassard, A. Pinborg, L. Schmidt // Eur J Prev Cardiol – 2020. – Vol.2047487320939674. doi: 101177/2047487320939674;

176. Role of inflammation and oxidative stress in the etiology of primary ovarian insufficiency / E. Agaçayak, N.Y. Görük, H. Küsen, et al. // Turk J Obstet Gynecol. – 2016. – Vol.13(3). – P.109-115. doi: 10.4274/tjod.00334;

177. Santoro, N. Perimenopause: from research to practice / N. Santoro // J Women's Health (Larchmt). – 2016. – Vol.25(4). – P.332-9. doi: 10.1089/jwh.2015.5556;

178. Santoro, N. Using antimüllerian hormone to predict fertility / N. Santoro // JAMA. – 2017. – Vol.318(14). – P.1333-1334. doi: 10.1001/jama.2017.14954;

179. Selikhova, M.S. Menopausal therapy: modern view of the problem / M.S. Selikhova // Advances in Gerontology. – 2020. – Vol.10(3). – C.205-209. doi: 19.1134/S2079057020030157;

180. Sexual dimorphism in inflammasome-containing vesicles and the regulation of innate immunity in the brain of reproductive senescent females / A.P. Raval, C.C. Martinez, N.H. Mejias, et al. // Neurochem Int. –2019. – Vol.127. – P.29-37. doi: 10.1016/j.neuint.2018.11.018;

181. Sleep trajectories before and after the final menstrual period in the study of women's health across the nation (SWAN) / H.M. Kravitz, I. Janssen, J.T. Bromberger, et al. // Curr Sleep Med Rep. – 2017. – Vol.3(3). – P.235-250. doi: 10.1007/s40675-017-0084-1;

182. Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW) / M.R. Soules, S. Sherman, E. Parrott, et al. // J Womens Health Gend Med. – 2001. – Vol.10(9). – P.843-8. doi: 10.1089/152460901753285732;

183. Symptomatic menopausal transition and subsequent bipolar disorder among midlife women with major depression: a nationalwide longitudinal study / L-C. Chen, A.C. Yang, T-P Su., et al. // Arch Womens Ment Health. – 2017. – Vol.20(3). – P.463-468. doi: 10.1007/s00737-017-0725-x;

184. Symptoms of menopause – global prevalence, physiology and implications / P. Monteleone, G. Mascagi, A.R. Genazzani, et al. // Nat Rev Endocrinol. – 2018. – Vol.14(4). – P.199-215. doi: 10.1038/nrendo.2017.180;

185. Tal, R. Ovarian reserve testing: A user's guide / R. Tal, D.B. Seifer // Am J Obstet Gynecol 2017 Article in press. doi: 10.1016/j.ajog.2017.02.027;

186. The association between ethnicity and vaginal microbiota composition in Amsterdam, the Netherlands / H. Borgdorff, C. van der Veer, R. van Houdt, et al. // PLoS One. – 2017. – Vol.12(7). – P.e0181135. doi: 10.1371/journal.pone.0181135;

187. The association between vaginal microbiota dysbiosis, bacterial vaginosis, and aerobic vaginitis, and adverse pregnancy outcomes of women living in Sub-Saharan Africa: a systematic review / N.C.A. Juliana, M.J.M. Suiters, S. Al-Nasiry, et al. // Front Public Health. – 2020. – Vol.8. – P.567885. doi: 10.3389/fpubh.2020.567885;

188. The effect of Lactobacillus helveticus fermented milk on acute changes in calcium metabolism in postmenopausal women / M. Narva, R. Nevala, T. Poussa, R. Korpela // Eur J Nutr. – 2004. – Vol.43(2). – P.61-8. doi: 10.1007/s00394-004-0441-y;

189. The effect of vitamin D and E vaginal suppositories on tamoxifen-induced vaginal atrophy in women with breast cancer / Z. Keshavarzi, R. Janghorban, S. Alipour, et al. // Support Care Cancer. – 2019. – Vol.27(4). – P.1325-1334. doi: 10.1007/s00520-019-04684-6;

190. The genitourinary syndrome of menopause: an overview of recent data / K. Angelou, T. Grigoriadis, M. Diakosavvas, et al. // Cureus. – 2020. – Vol.12(4). – P.e7586. doi: 10.7759/cureus.7586;

191. The inverted CD_4:CD_8 ratio is associated with gender-related changes in oxidative stress during aging / G.C. Müller, M.G.V. Gottlieb, B.L. Correa, et al. // Cell Immunol. 2015. – Vol.296(2). – P.149-54. doi: 10.1016/j.cellimm.2015.05.006;

192. The menopause transition and women's health at midlife: a progress report from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) / S.R. El Khoudary, G. Greendale, S.L. Crawford, et al. // Menopause. – 2019. – Vol.26(10). – P.1213-1227. doi: 10.1097/GME.0000000000001424;

193. The most bothersome symptom of vaginal atrophy: evidence from the observational AGATA study / F. Palma, A. Xholli, A. Cagnacci, et al. // Maturitas. – 2018. – Vol.108. – P.18-23. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.11.007;

194. The mysteries of menopause and urogynecologic health: clinical and scientific gaps / M. Alperin, L. Burnett, E. Lukacz, et al. // Menopause. – 2019. – Vol.26(1). – P.103-111. doi: 10.1097/GME.0000000000001209;

195. The relationship between menopausal symptoms and sexual function / S. Nazarpour, M. Simbar, F.R. Tehrani, et al. // Women Health. – 2018. – Vol.58(10). – P.1112-1123. doi: 10.1080/03630242.2017.1414100;

196. The relationship between women's attitude towards menopause and menopausal symptoms among postmenopausal women / M. Ghazanfarpour, M. Kaviani, S. Abdolahian, et al. // Gynecol Endocrinol. – 2015. – Vol.31(11). – P.860-5. doi: 10.3109/09513590.2015.1056138;

197. The role of family history depression and the menopausal transition in the development of major depression in midlife women: Study of Women's Health Across the Nation Mental Health Study (SWAN MHS) / A. Colvin, G.A. Richardson, J.M. Cyranowski, et al. // Depress Anxiety. – 2017. – Vol.34(9). – P.826-835. doi: 10.1002/da.22651;

198. The vaginal eukaryotic DNA virome and preterm birth / K.M. Wylie, T.N. Wylie, A.G. Cahill, et al. // Am J Obstet Gynecol. – 2018. – Vol.219. – P.189.e1-189.e12. doi: 10.1016/j.ajog.2018.04.048;

199. The women's EMPOWER Survey: women's knowledge and awareness of treatment options for vulvar and vaginal atrophy remains inadequate / M. Krychman, S. Graham, B. Bernick, et al. // J Sex Med. – 2017. – Vol.14(3). – P.425-433. doi: 10.1016/j.jsxm. 2017.01.001;

200. Transitioning to the menopausal transition: a scoring review of research on the late reproductive stage in reproductive aging / N.F. Woods, E.S. Mitchell, N. Coslov, et al. // Menopause. – 2021. – Vol.28(4). – P.447-466 doi: 10.1097/GME.0000000000001707;

201. Vaginal atrophy across the menopausal age: results from the ANGEL study / A. Cagnacci, A. Xholli, M. Sclauzero, et al. // Climacteric. – 2019. – Vol.22(1). – P.85-89. doi: 10.1080/13697137.2018.1529748;

202. Vaginal atrophy of women in postmenopause. Results from a multicentric observational study: the AGATA study / F. Palma, A. Volpe, P. Villa, et al. // Maturitas. – 2016. – Vol.83. – P.40-4. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.2015.09.001;

203. Vaginal CO_2 laser therapy versus sham for genitourinary syndrome of menopause management: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / Y. Khamis, A.M. Abdelhakim, K. Labib, et al. / Menopause. – 2021. – Vol. 28(11). – P.1316-1322. doi: 10.1097/GME.0000000000001845;

204. Vaginal microbiome and epithelial gene array in post-menopausal women with moderate to severe dryness / R. Hummelen, J.M. Macklaim, J.E.

Bisanz, et al. // PLoS One. – 2011. Vol.6. – P.e26602. doi: 10.1371/journal.pone.0026602;

205. Vaginal microbiota evaluation and prevalence of key pathogens in Ecuadorian women: an epidemiologic analysis / A.M. Salinas, V.G. Osorio, D. Pacha-Herra, et al. // Sci Rep. – 2020. – Vol.10(1). – P.18358. doi: 10.1038/s41598-020-74655-z;

206. Vaginal microbiota of adolescent girls prior to the onset of menarche resemble those of reproductive-age women / R.J. Hickey, X. Zhou, M.L. Settles, et al. // mBio. – 2015. – Vol.6(2). – P.e00097-15. doi: 10.1128/mBio.00097-15;

207. van Leer, P. The risk of cardiovascular disease, fracture, dementia, and cancer after long-term hormone therapy in perimenopausal and postmenopausal women / P. van Leer // Am Fam Physician. – 2018. – Vol.98(2). – P.117-118;

208. Vasomotor menopausal symptoms and risk of cardiovascular disease: a pooled analysis of six prospective studies / D. Zhu, H-F. Chung, A.J. Dobson, et al. // Am J Obstet Gynecol. – 2020. – Vol.223(6). – P.898.e1-898.e16. doi: 10.1016/j.ajog.2020.06.039;

209. Vasomotor symptoms in menopause: a biomarker of cardiovascular disease risk and other chronic diseases? / N. Biglia, A. Cagnacci, M. Gambacciani, et al. // Climacteric. – 2017. – Vol.20(4). – P.306-312. doi: 10.1080/13697137.2017.1315089;

210. Vitamin D proliferates vaginal epithelium through RhoA expression in postmenopausal atrophic vagina tissue / A. Lee, M.R. Lee, H-H. Lee, et al. // Mol Cells. – 2017. – Vol.40(9). – P.677-684. doi: 10.14348/molcells.2017.0026;

211. Weber, M.A. Assessment of vaginal atrophy: a review / M.A. Weber, J. Limpens, J.P.W.R. Roovers // Int Urogynecol J. – 2015. – Vol.26(1). – P.15-28. doi: 10.1007/s00192-014-2464-0;

212. Women and their microbes: the unexpected friendship / J.A. Younes, E. Lievens, R. Hummelen, et al. // Trends Microbiol. – 2018. – Vol.26(1). – P.16-32. doi: 10.1016/j.tim.2017.07.008;

213. Zhang, F. Role of *Lactobacillus* in female infertility via modulating sperm agglutination and immobilization / F. Zhang, J. Dai, T. Chen // Front Cell Infect Microbiol. – 2021. – Vol.10. – P.620529. doi: 10.3389/fcimb.2020.620529;