

Серии научно-практических рецензируемых журналов



# Медицинский алфавит

№ 7 / 2025



Modern  
GYNECOLOGY

MEDICAL ALPHABET  
Russian Professional Medical Journal

## Современная ГИНЕКОЛОГИЯ (1)



- Оригинальные статьи
- Клинические исследования
- Школа практикующих врачей
- Конгрессы, конференции
- Новости медицины



[www.medalfavit.ru](http://www.medalfavit.ru)  
[www.med-alphabet.com](http://www.med-alphabet.com)

Научный сайт журнала  
[www.med-alfabet.com](http://www.med-alfabet.com)

Медицинский портал  
издательства  
[www.medalfavit.ru](http://www.medalfavit.ru)

Издательство медицинской  
литературы

ООО «Альфомед»  
+7 (495) 616-48-00  
[medalfavit@mail.ru](mailto:medalfavit@mail.ru)  
Россия, 129515, Москва, а/я 94

Учредитель и главный редактор  
издательства  
Татьяна Владимировна Синица

Адрес редакции  
Москва, ул. Академика Королева,  
13, стр. 1, оф. 720 Б

Главный редактор журнала  
Сергей Сергеевич Петриков  
д.м.н., проф., член-корр. РАН

Руководитель проекта  
«Современная гинекология»  
Ирина Владимировна Климова  
[klimova.medalfavit@mail.ru](mailto:klimova.medalfavit@mail.ru)

Руководитель отдела продвижения,  
распространения и выставочной  
деятельности  
Борис Борисович Будович  
[medalfavit\\_pr@mail.ru](mailto:medalfavit_pr@mail.ru)

Журнал включен в перечень ВАК (IIQ).  
Публикуемые материалы могут  
не отражать точку зрения редакции.  
Исключительные (имущественные)  
права с момента получения  
материалов принадлежат  
редакции журнала «Медицинский  
алфавит». Любое воспроизведение  
материалов и иллюстраций  
допускается с письменного  
разрешения издателя и указанием  
ссылки на журнал.

К публикации принимаются статьи,  
подготовленные в соответствии  
с правилами редакции.  
Редакция не несет ответственности  
за содержание рекламных  
материалов.

За точность сведений  
об авторах, правильность цитат  
и библиографических данных  
ответственность несут авторы.  
В научной электронной библиотеке  
[elibrary.ru](http://elibrary.ru) доступны полные тексты  
статей. Каждой статье присвоен  
идентификатор цифрового  
объекта DOI.

Журнал зарегистрирован  
Министерством РФ по делам  
печати, теле-, радиовещания  
и средств массовых  
коммуникаций. Свидетельство  
о регистрации средства массовой  
информации ПИ №7711514  
04.01.2002.

Подписка: на портале  
[www.medalfavit.ru](http://www.medalfavit.ru), e-mail: [podpiska.ma@mail.ru](mailto:podpiska.ma@mail.ru), «Почта России»,  
«Урал-Пресс» индексы: 014824,  
014400, 014161, 014355, 014160

Периодичность: 36 выпусков в год.

Подписано в печать 28.02.2025  
Формат А4. Цена договорная.  
© Медицинский алфавит, 2025

## Содержание

### 7 Задержка роста плода: современный взгляд на фармакологическую коррекцию

*О. И. Клычева, А. Б. Хурсева*

### 12 Цифровые технологии в диагностике предменструального синдрома

*Л. В. Ткаченко, А. С. Юстус, О. В. Курушина*

### 16 Основные современные методы лечения генитоуринарного менопаузального синдрома

*Е. В. Тихомирова, В. Е. Балан, Е. А. Чулкова, М. А. Орлюк, О. В. Абанина,  
Е. К. Моисеева, В. Я. Яцук*

### 22 Особенности тромбоцитарного гемостаза у беременных с дефицитом протенина С и дефицитом протенина S: неканонический подход оценки

*С. А. Гаспарян, С. М. Ахмедова, О. Ф. Серова, И. А. Василенко, В. Б. Метелин*

### 28 Циркадные ритмы у женщин с синдромом поликистозных яичников и их роль в определении метаболических нарушений

*Э. Р. Ведзижска, И. В. Кузнецова*

### 36 Прогностическая значимость артериальной гипертензии у беременных

*Н. В. Орлова, Ю. Н. Федулаев, И. В. Макарова, С. В. Горайнова, Р. И. Малова,  
Е. В. Мицевичус, Е. С. Черненко, А. Р. Горбунова*

### 44 Предпочтения методов контрацепции у женщин в возрастном аспекте

*Е. Н. Кравченко, Е. В. Лисица, Е. А. Плахотникова, М. С. Рязанова, Е. А. Задорожная*

### 51 Нутритивная поддержка ооцитогенеза, овуляторных менструальных циклов витаминами фолатного цикла (витамины B1, B6, B12, активной формой B9) и витаминами B8 (Био- и D-хироинозитол в соотношении 40:1) при предгравидарной подготовке

*О. А. Громова, И. Ю. Торишин, Н. К. Тетрашвили*

Журнал «Медицинский алфавит» включен в перечень научных рецензируемых изданий, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук (II Кварталь) по специальностям:

- 3.1.4 Акушерство и гинекология (медицинские науки),
- 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки),
- 3.1.7. Стоматология (медицинские науки),
- 3.1.9 Хирургия (медицинские науки),
- 3.1.12. Анестезиология и реаниматология (медицинские науки),
- 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки),
- 3.1.20. Кардиология (медицинские науки),
- 3.1.23. Дерматовенерология (медицинские науки),
- 3.1.24. Неврология (медицинские науки),
- 3.1.27. Ревматология (медицинские науки),
- 3.1.29. Пульмонология (медицинские науки),
- 3.2.1. Гигиена (медицинские науки),
- 3.2.2. Эпидемиология (медицинские науки),
- 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки),

- 3.1.2 Челюстно-лицевая хирургия (медицинские науки),
- 3.1.17 Психиатрия и наркология (медицинские науки),
- 3.1.19. Эндокринология (медицинские науки),
- 3.1.21. Педиатрия (медицинские науки),
- 3.1.22. Инфекционные болезни (медицинские науки),
- 3.1.25. Лучевая диагностика (медицинские науки),
- 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология (медицинские науки),
- 3.1.33. Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия (медицинские науки).

В связи с продвижением контента журнала в международном научном сообществе и расширением его индексирования в наукометрических базах данных Scopus, Research4Life, WorldCat, Crossref и т.п., просим оформлять ссылки для цитирования строго по образцу.

**Образец для цитирования:** Тапильская Н. И., Мельников К. Н., Кузнецова И. А., Глушаков Р. И. Плацентарная недостаточность и синдром задержки роста плода: этиология, профилактика, лечение. *Медицинский алфавит*. 2020; (4): 6–10. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-4-6-10>

#### Journal's Website

www.med-alphabet.com

#### Publishing House's Website

www.medalfavit.ru

#### Founder and Editor-in-Chief

Tatyana Sinitska

#### Alfmed Publishing

+7 (495) 616-4800  
medalfavit@mail.ru  
Box 94, Moscow, 129515, Russia

#### Editorial Office

Office 720, Bldg. 1, 13 Academician  
Korolev Str., Moscow, Russia

#### Editor-in-Chief

Sergey Petrikov  
Corr. Member of RAS, Doctor  
of Medical Sciences (habil.), Professor

#### 'Modern Gynecology' Project Manager

Irina Klimova  
klimova.medalfavit@mail.ru

#### Promotion and Distribution

Boris Budovich  
medalfavit\_pr@mail.ru

The Medical Alphabet is included into the list of scientific peer-reviewed periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of Russia for publishing scientific results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences (IIQ).

Authors' materials do not necessarily reflect the opinion of the Editorial Office.

All exclusive (property) rights on materials printed belong to the Editorial Office from the time of their receipt. Any reproduction of materials is allowed with a reference to the Medical Alphabet after a written permission of the publisher.

Only articles prepared in accordance with the Editorial Office's rules are accepted for publication.

The Editorial Office is not responsible for content of ads.

Authors are responsible for the accuracy of information, the correctness of citations and bibliographic data.

The full texts of our articles are available at [elibrary.ru](http://elibrary.ru). DOI is assigned to each article.

Registered at the Federal Service for Supervision of Mass Media, Telecommunications, and Protection of Cultural Heritage. Registration ПИ No. 77-11514 of 04.01.2002.

#### Frequency of publication:

36 issues per year.

#### Subscription: [podpiska.ma@mail.ru](mailto:podpiska.ma@mail.ru)

Price: free.

Signed for press: 28 February 2025.

© 2025 Medical Alphabet

## Contents

- 7 **Fetal growthretardation: modern view on pharmacological correction**  
*O. I. Klycheva, A. B. Khuraseva*
- 12 **Digital technologies in the diagnosis of premenstrual syndrome**  
*L. V. Tkachenko, A. S. Yustus, O. V. Kurushina*
- 16 **The main modern methods of treatment of genitourinary menopausal syndrome**  
*E. V. Tikhomirova, V. E. Balan, E. A. Chulkova, M. A. Orlyuk, O. V. Abanina, E. K. Moiseeva, V. Ya. Yatsyuk*
- 22 **Features of platelet hemostasis in pregnant women with protein C deficiency and protein S deficiency: a non-canonical assessment approach**  
*S. A. Gasparyan, S. M. Akhmedova, O. F. Serova, I. A. Vasilenko, V. B. Metelin*
- 28 **Circadian rhythms in women with polycystic ovarian syndrome and their role in determining metabolic dysfunction**  
*E. R. Vedzizheva, I. V. Kuznetsova*
- 36 **Prognostic significance of arterial hypertension in pregnant women**  
*N. V. Orlova, Yu. N. Fedulayev, I. V. Makarova, S. V. Goryainova, R. I. Malova, E. V. Mitsevicius, E. S. Chernenok, A. R. Gorbunova*
- 44 **Preferences for contraceptive methods in women in the age aspect**  
*E. N. Kravchenko, E. V. Lisitsa, E. A. Plakhotnikova, M. S. Ryazanova, E. A. Zadorozhnaya*
- 51 **Nutritional support of oocyteogenesis, ovulatory menstrual cycles with folate cycle vitamins (vitamins B1, B6, B12, active form B9) and vitamin B8 vitamers (Myo- and D-chiroinositol in a ratio of 40:1) during pre-conception preparation**  
*O. A. Gromova, I. Yu. Torshin, N. K. Tetruashvili*

The Medical Alphabet is included into the list of scientific peer-reviewed periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of Russia for publishing scientific results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences (II q) in the following specialties:

- 3.1.4 Obstetrics and gynecology (Medical sciences),
- 3.1.6 Oncology, radiation therapy (Medical sciences),
- 3.1.7 Dentistry (Medical sciences),
- 3.1.9 Surgery (Medical sciences),
- 3.1.12. Anesthesiology and resuscitation (Medical sciences),
- 3.1.18 Internal medicine (Medical sciences),
- 3.1.20 Cardiology (Medical sciences),
- 3.1.23 Dermatovenereology (Medical sciences),
- 3.1.24 Neurology (Medical sciences),
- 3.1.27 Rheumatology (Medical sciences),
- 3.1.29 Pulmonology (Medical sciences),
- 3.2.1 Hygiene (Medical sciences),
- 3.2.2 Epidemiology (Medical sciences),
- 3.3.8 Clinical laboratory diagnostics (Medical sciences),

- 3.1.2 Oral and maxillofacial surgery (Medical sciences),
- 3.1.17 Psychiatry and narcology (Medical sciences),
- 3.1.19 Endocrinology (Medical sciences),
- 3.1.21 Pediatrics (Medical sciences),
- 3.1.22 Infectious diseases (Medical sciences),
- 3.1.25 Radiation diagnostics (Medical sciences),
- 3.1.30 Gastroenterology and dietology (Medical sciences),
- 3.1.33 Rehabilitation medicine, sports medicine, exercise therapy, balneology and physiotherapy (Medical sciences).

Due to promotion of the journal's content in the international scientific community and indexing it in scientific databases i.e., Scopus, Research4Life, WorldCat, Crossref, etc., we ask authors to provide links for citations according to the sample.

**Citation sample:** Tapilskaya N. I., Mel'nikov K. N., Kuznetsova I. A., Glushakov R. I. Placental insufficiency and fetal growth restriction: etiology, prevention, and treatment. *Medical alphabet*. 2020; (4): 6–10. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-4-6-10>



## Главный редактор журнала

**Петриков Сергей Сергеевич**, д.м.н., проф., член-корр. РАН, директор ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» (Москва)

## Редакционный совет журнала

**Акимкин Василий Геннадьевич** («Эпидемиология, инфекционные болезни, гигиена»), д.м.н., проф., акад. РАН, директор ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (Москва)

**Артамонова Елена Владимировна** («Диагностика и онкотерапия»), д.м.н., проф., НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ (Москва)

**Бабаева Аида Руфатовна** («Ревматология»), д.м.н., проф., кафедра факультетской терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Волгоград)

**Барбараш Ольга Леонидовна** («Коморбидные состояния»), д.м.н., проф., ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (г. Кемерово)

**Берестень Наталья Федоровна** («Современная функциональная диагностика»), д.м.н., проф., кафедра клинической физиологии и функциональной диагностики Академического образовательного центра фундаментальной и трансляционной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ (Москва)

**Голубев Валерий Леонидович** («Неврология и психиатрия»), д.м.н., проф., кафедра нервных болезней ФППОВ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ (Москва)

**Евдокимов Евгений Александрович** («Неотложная медицина»), д.м.н., проф., заслуженный врач РФ, зав. кафедрой анестезиологии и неотложной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

**Круглова Лариса Сергеевна** («Дерматология»), д.м.н., проф., ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ (Москва)

**Кузнецова Ирина Всеволодовна** («Современная гинекология»), д.м.н., проф., зам. ген. директора по научно-исследовательской работе ООО «Витбиомед+» (Москва)

**Кулаков Анатолий Алексеевич** («Стоматология»), д.м.н., проф., акад. РАН, отделение клинической и экспериментальной имплантологии ФГБУ НМИЦ «ЦНИИ стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава РФ (Москва)

**Минушкин Олег Николаевич** («Практическая гастроэнтерология»), д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России (Москва)

**Орлова Наталья Васильевна** («Современная поликлиника»), д.м.н., проф., кафедра поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ (Москва)

**Орлова Светлана Владимировна** («Диетология и нутрициология»), д.м.н., проф., зав. кафедрой диетологии и клинической нутрициологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», гл. научный сотрудник ГБУЗ г. Москвы «Научно-практический центр детской психоневрологии» Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва)

**Остроумова Ольга Дмитриевна**, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии им. академика М.С. Вовси ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) проф. кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России Минздрава России (Москва)

**Падюков Леонид Николаевич**, проф. отделения ревматологии медицинского отдела Каролинского института (г. Стокгольм, Швеция)

**Сандриков Валерий Александрович**, акад. РАН, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» (Москва)

**Щербо Сергей Николаевич** («Современная лаборатория»), д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ (Москва)

## Редакционная коллегия серии «Современная гинекология»

Главный редактор серии «Современная гинекология»

**Кузнецова Ирина Всеволодовна** (Москва), д.м.н., проф., зам. ген. директора по научно-исследовательской работе ООО «Витбиомед+», президент Международной ассоциации гинекологов, эндокринологов, терапевтов (МАГЭТ)

**Буянова Светлана Николаевна** (Москва), д.м.н., проф., врач высшей квалификационной категории по специальности «акушерство и гинекология», зав. гинекологическим отделением ГБУЗ МО «МОНИАГ»

**Громова Ольга Алексеевна** (Москва), д.м.н., проф., клинический фармаколог, науч. рук. института фармакоинформатики при ФИЦ «Информатика и управление» РАН, проф. кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «ИвГМА», зам. директора по научной работе РСЦ Института микроразделов ЮНЕСКО при ФГБОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова»

**Дикке Галина Борисовна** (Санкт-Петербург), д.м.н., доцент, проф. кафедры акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования имени Ф.И. Иноземцева»

**Зайдиева Яна Зайдиевна** (Москва), д.м.н., проф., рук. отдела гинекологической эндокринологии ГБУЗ МО «МОНИАГ»

**Каткова Надежда Юрьевна** (г. Нижний Новгород), д.м.н., доцент, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ФДПО ФГБОУ ВО «ПМУ» Минздрава России

**Попов Александр Анатольевич** (Москва), д.м.н., проф., зав. отделением эндоскопической хирургии ГБУЗ МО «МОНИАГ»

**Пустотина Ольга Анатольевна** (Санкт-Петербург), д.м.н., проф. кафедры акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины, ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования имени Ф.И. Иноземцева»

**Роговская Светлана Ивановна** (Москва), д.м.н., проф., врач высшей квалификационной категории, проф. кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО»

**Тапильская Наталья Игоревна** (Санкт-Петербург), д.м.н., проф., в.н.с. отдела репродуктологии НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта, проф. кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «СПб ГПМУ» Минздрава России

**Тихомиров Александр Леонидович** (Москва), д.м.н., проф., проф. кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ имени А.И. Евдокимова» Минздрава России

**Ткаченко Людмила Владимировна** (Волгоград), д.м.н., проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии факультета усовершенствования врачей ГБОУ ВПО «ВолГМУ»

**Хурасева Анна Борисовна** (г. Курск), д.м.н., проф. кафедры акушерства и гинекологии ИНО ФГБОУ ВО «Курский ГМУ»

**Чернуха Галина Евгеньевна** (Москва), д.м.н. проф., рук. отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП имени В.И. Кулакова»

**Щукина Наталья Алексеевна** (Москва), д.м.н., проф., г.н.с. гинекологического отделения ГБУЗ МО «МОНИАГ»

## Editor-in-Chief

**Petrikov S.S.**, Doctor of Medical Sciences (habil.), professor,  
director of Research Institute of Emergency Care n.a. N.V. Sklifosovsky (Moscow, Russia)

## Editorial Board

**Akimkin V.G.** (*Epidemiology, Infectious diseases, Hygiene*), DM Sci (habil.), prof., RAS acad., Central Research Institute of Epidemiology (Moscow, Russia)

**Artamonova E.V.** (*Diagnostics and Oncotherapy*), DM Sci (habil.), prof., National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin (Moscow, Russia)

**Babaeva A.R.** (*Rheumatology*), DM Sci (habil.), prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

**Barbarash O.L.** (*Comorbid Conditions*), DM Sci (habil.), prof., Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

**Beresten N.F.** (*Modern Functional Diagnostics*), DM Sci (habil.), prof., Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

**Golubev V.L.** (*Neurology and Psychiatry*), DM Sci (habil.), prof., First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov (Moscow, Russia)

**Evdokimov E.A.** (*Emergency Medicine*), DM Sci (habil.), prof., Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

**Kruglova L.S.** (*Dermatology*), DM Sci (habil.), prof., Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

**Kuznetsova I.V.** (*Modern Gynecology*), DM Sci (habil.), prof., deputy General Director for Research of Vitbiomed+ Co. (Moscow, Russia)

**Kulakov A.A.** (*Dentistry*), DM Sci (habil.), prof., RAS corr. member, Central Research Institute of Dental and Maxillofacial Surgery (Moscow, Russia)

**Minushkin O.N.** (*Practical Gastroenterology*), DM Sci, prof., Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

**Orlova N.V.** (*Modern Polyclinic*), DM Sci (habil.), prof., Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov (Moscow, Russia)

**Orlova S.V.** (*Dietetics and Nutrition*), DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Dietetics and Clinical Nutrition, Peoples' Friendship University of Russia n.a. Patrice Lumumba, chief researcher at Scientific and Practical Center for Child Psychoneurology (Moscow, Russia)

**Ostroumova O.D.**, DM Sci (habil.), prof., Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

**Padyukov L.N.**, prof., Karolinska Institute (Stockholm, Sweden)

**Sandrikov V.A.**, RAS acad., Russian Scientific Centre for Surgery n.a. acad. B.V. Petrovsky (Moscow, Russia)

**Scherbo S.N.** (*Modern Laboratory*), DM Sci (habil.), prof., Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov (Moscow, Russia)

## Editorial Board of 'Modern Gynecology' series

*Editor-in-Chief of 'Modern Gynecology' series*

**Kuznetsova I.V.**, DM Sci (habil.), prof., deputy General Director for Research of Vitbiomed+ Co., president of International Association of Gynecologists, Endocrinologists, Therapists, Moscow, Russia

**Buyanova S.N.**, DM Sci (habil.), prof., MD of highest qualification category in the specialty 'Obstetrics and Gynecology', head of Gynecological Dept of Moscow Regional Research Institute for Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia

**Gromova O.A.**, DM Sci (habil.), prof., clinical pharmacologist, scientific head of Institute of Pharmacoinformatics at the Federal Research Center 'Informatics and Control' of RAS, prof. at Dept of Pharmacology of Ivanovo State Medical Academy, deputy director for research of UNESCO Institute of Micronutrients at Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

**Dicke G.B.**, DM Sci (habil.), associate prof., prof. at Dept of Obstetrics and Gynecology with a course of reproductive medicine of Academy of Medical Education n.a. F.I. Inozemtsev, Saint Petersburg, Russia

**Zaydieva Ya.Z.**, DM Sci (habil.), prof., head of Gynecological Endocrinology Dept of Moscow Regional Research Institute for Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia

**Katkova N. Yu.**, DM Sci (habil.), associate prof., head of Obstetrics and Gynecology Dept of Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

**Popov A.A.**, DM Sci (habil.), prof., head of Endoscopic Surgery Dept of Moscow Regional Research Institute for Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia

**Pustotina O.A.**, DM Sci (habil.), prof. at Dept of Obstetrics and Gynecology with a course of reproductive medicine of Academy of Medical Education n.a. F.I. Inozemtsev, Saint Petersburg, Russia

**Rogovskaya S.I.**, DM Sci (habil.), prof., MD of highest qualification category, prof. at Dept of Obstetrics and Gynecology of Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

**Tapilskaya N.I.**, DM Sci (habil.), prof., freelance researcher of Reproductology Dept of Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology n.a. D.O. Ott, prof. at Dept of Obstetrics and Gynecology of Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

**Tikhomirov A.L.**, DM Sci (habil.), prof., prof. at Dept of Obstetrics and Gynecology of Medical Faculty of Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

**Tkachenko L.V.**, DM Sci (habil.), prof., head of Obstetrics and Gynecology Dept at Faculty of Advanced Training for Doctors of Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

**Khuraseva A.B.**, DM Sci (habil.), prof. at Dept of Obstetrics and Gynecology of Kursk State Medical University, Kursk, Russia

**Chernukha G.E.**, DM Sci (habil.), prof., head of Dept of Gynecological Endocrinology of National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynecology and Perinatology n.a. academician V.I. Kulakov, Moscow, Russia

**Shchukina N.A.**, DM Sci (habil.), prof., chief researcher at Gynecological Dept of Moscow Regional Research Institute for Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia

# Задержка роста плода: современный взгляд на фармакологическую коррекцию

О. И. Клычева, А. Б. Хурасева

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия

## РЕЗЮМЕ

**Цель.** Сравнительный анализ эффективности фармакологической коррекции задержки роста плода монотерапией диосмином и дипиридамолом.

**Материалы и методы.** Проведено ретроспективное и проспективное обследование 160 беременных женщин с одноплодной беременностью на сроке гестации от 28 до 36 недель с подтвержденным диагнозом задержки роста плода. Проведены расширенный сбор и анализ анамнеза, общеклинический и акушерско-гинекологический осмотр, лабораторные и ультразвуковые исследования. Новорожденных оценивали по шкале Апгар при рождении и через 5 мин. В раннем неонатальном периоде оценивали врожденные и приходящие патологические синдромы.

**Результаты.** У пациенток, получавших диосмин, достигнуто снижение индекса резистентности правой и левой маточных артерий до  $0,42 \pm 0,002$  и  $0,45 \pm 0,002$  соответственно и для артерии пуповины до  $0,52 \pm 0,02$ , что достоверно ниже, чем в группе пациенток, принимавших дипиридамолом. Выявлено положительное влияние диосмина на внутриутробное состояние плода, реализующееся в виде увеличения его компенсаторных способностей для адаптации к хронической гипоксии достоверно в большем проценте случаев по сравнению с дипиридамолом.

**Заключение.** Полученные данные демонстрируют различие в фармакокинетике этих препаратов: диосмин улучшает кровоток как в организме матери, так и плода, что наиболее ценно при терапии задержки роста плода, тогда как дипиридамолом оказывает влияние только на маточный кровоток.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** задержка роста плода, диосмин, дипиридамолом, ангиопротектор, фетоплацентарная система, микроциркуляция, ультразвуковое исследование, доплерометрия.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить в связи с публикацией данной статьи.

## Fetal growth retardation: modern view on pharmacological correction

O. I. Klycheva, A. B. Khuraseva

Kursk State Medical University, Kursk, Russia

## SUMMARY

**Purpose.** Comparative analysis of the effectiveness of pharmacological correction of fetal growth retardation using monotherapy with diosmin and dipyridamole.

**Materials and methods.** A retrospective and prospective examination of 160 pregnant women with a singleton pregnancy at a gestational age of 28 to 36 weeks with a confirmed diagnosis of fetal growth restriction was conducted. An extensive collection and analysis of anamnesis, general clinical and obstetric-gynecological examination, laboratory and ultrasound methods were carried out. Newborns were assessed using Apgar scores at birth and 5 min later. In the early neonatal period, congenital and incident pathological syndromes were assessed.

**Results.** In patients receiving diosmin, a decrease in the resistance index of the right and left uterine arteries was achieved to  $0.42 \pm 0.002$  and  $0.45 \pm 0.002$ , respectively, and for the umbilical cord artery to  $0.52 \pm 0.02$ , which is significantly lower than in the group of patients taking dipyridamole. A positive effect of diosmin on the intrauterine state of the fetus was revealed, which is realized in the form of an increase in its compensatory abilities to adapt to chronic hypoxia in a significantly higher percentage of cases compared to dipyridamole.

**Conclusion.** The data obtained demonstrate the difference in the pharmacokinetics of these drugs: diosmin equally improves both maternal and fetal blood flow, which is most valuable in the treatment of fetal growth restriction, while dipyridamole affects only uterine blood flow.

**KEYWORDS:** fetal growth restriction, diosmin, dipyridamole, angioprotector, fetoplacental system, microcirculation, ultrasound, Doppler.

**CONFLICT OF INTEREST.** The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest to disclose in connection with the publication of this article.

Задержка роста плода – это патологическое состояние, которое проявляется в уменьшении темпов развития плода по сравнению с гестационной нормой. Это происходит из-за недостатка питательных веществ и кислорода, что делает эту проблему одной из ведущих причин заболеваемости и смертности новорожденных. Замедленное развитие плода в утробе приводит к задержке как физического, так и умственного развития ребенка. Для лечения и адаптации таких детей необходимы сложные и дорогостоящие мероприятия, направленные на поддержание здоровья и социализацию [1–3].

Вопрос лечения и профилактики задержки роста плода остается актуальным, несмотря на многолетние исследования ученых и практикующих врачей, в том числе

с использованием лекарственных препаратов. Согласно проведенному анализу, 92 % беременных женщин принимали различные лекарственные препараты на разных сроках беременности [4–6].

В этом контексте рассматриваются лекарственные препараты, которые могут улучшить кровообращение в системе «мать–плацента–плод», нормализовать свойства крови, а также повысить тонус сосудистых стенок, – ангиопротекторы, широко применяемые акушерами-гинекологами. Эти препараты также обладают способностью улучшать процессы микроциркуляции. Ангиопротекторы делятся на две основные группы: растительного и синтетического происхождения. Препараты



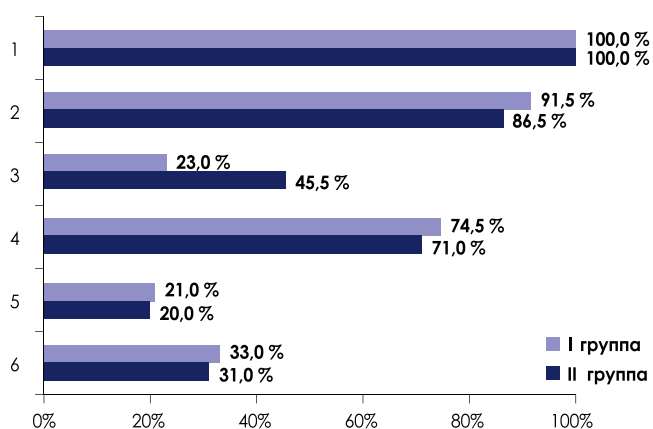


Рисунок 1. Результаты УЗИ пациенток групп исследования при поступлении в стационар

Примечание. 1 – задержка развития плода; 2 – расширение межворсинчатого пространства; 3 – кальциноз плаценты; 4 – преждевременное созревание плаценты; 5 – гипоплазия плаценты; 6 – плацентомегалия.

растительного происхождения являются безопасными и практически не имеют побочных эффектов, за исключением случаев индивидуальной непереносимости [7, 8].

Одним из препаратов, который успешно применяется в акушерской практике в России с 2006 года, является диосмин высокой степени очистки (препарат Флебодиа 600, Лаборатории Иннотера, Франция). Источник для получения диосмина – растительное сырье (кожура зеленого апельсина). Диосмин снижает проницаемость капилляров, подавляет образование свободных радикалов, а также обладает противовоспалительными свойствами, в частности уменьшает высвобождение провоспалительного цитокина IL-8, уменьшает расширение капилляров при воспалении [10, 11]. Также следует отметить, что диосмин можно применять во время беременности, так как экспериментальные и клинические исследования не выявили никаких эмбриотоксических, мутагенных или тератогенных действий. Благодаря высокой степени очистки от промежуточных продуктов побочные эффекты от терапии данным препаратом весьма редки и минимизируются [2, 8]. Стоит отметить, что одним из показаний к применению препаратов, содержащих только очищенный диосмин, является дополнительное лечение при нарушениях микроциркуляции. Микроциркуляция страдает при расстройствах гемодинамики в системе «женщина–плацента–плод», что делает возможным применение диосмина в комплексном лечении соответствующих нарушений кровообращения при беременности.

В качестве другого представителя ангиопротекторов, который разрешен для использования у беременных женщин, можно выделить дипиридамолом. Его основной фармакологический эффект заключается в улучшении процессов микроциркуляции путем снижения проницаемости стенок кровеносных сосудов и увеличения скорости метаболизма в них. Дипиридамолом также уменьшает вязкость крови и предотвращает адгезию тромбоцитов и других клеток крови к эндотелию. Благодаря своей вазодилатационной активности он оказывает профилактический эффект в отношении ишемии и гипоксии тканей [9].

**Цель данного исследования** заключается в сравнительном анализе эффективности фармакологической коррекции задержки роста плода при использовании монотерапии диосмином и дипиридамолом.

## Материалы и методы

Проведено ретроспективное и проспективное исследование с участием 160 беременных женщин для изучения фармакологической эффективности медицинских препаратов, разрешенных Министерством здравоохранения РФ. Для осуществления данного исследования мы получили разрешение от регионального Этического комитета при ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Участницы исследования были случайно распределены на две клинические группы. После получения добровольного информированного согласия беременные из первой группы (n=80) принимали диосмин (Флебодиа 600, Лаборатории Иннотера, Франция) перорально по 600 мг один раз в сутки утром перед едой в течение 4 недель, в то время как вторая группа (n=80) принимала дипиридамолом по 25 мг 3 раза в день в течение 4 недель.

Статистическая методология включала параметрический (критерий Стьюдента) и непараметрический (критерий Уилкоксона) методы, которые использовались для расчета количественных изменений, произошедших в одной группе до и после лечения. Оценка достоверности различий между группами проводилась с помощью критерия Манна – Уитни. Полученные результаты выражались в форме среднего арифметического (M) ± ошибка среднего (m). Статистически значимым считался критерий достоверности  $p > 0,05$  для всех показателей.

## Результаты и их обсуждение

В процессе проведения исследования принимали участие беременные женщины, чей возраст находился в среднем репродуктивном диапазоне (21–28 лет), и их количество составляло 77,0%. В первой группе было замечено, что доля молодых первородящих составила 12,0%, а во второй группе – 14,0%. Также выяснилось, что доля женщин, рожавших в более зрелом возрасте, составляла 14,5 и 11,0% соответственно. Интересно отметить, что в своем исследовании в 2011 году группа ученых, возглавляемая Продановой Е. В., также получила аналогичные возрастные группы женщин [8].

Сравнивая данные анамнеза, соматического и акушерско-гинекологического статусов пациенток, можно сделать вывод о сопоставимости групп между собой ( $p > 0,05$ ) по всем сравниваемым параметрам.

Всем пациенткам, находящимся на 28–36-й неделе беременности, регулярно выполняли ультразвуковое исследование (УЗИ) с семидневным интервалом для оценки состояния фетоплацентарного комплекса. Согласно клиническому протоколу, первое исследование было выполнено при поступлении в стационар. Мы оценивали внутриутробное состояние плода, плаценты и околоплодных вод (рис. 1). Каждые последующие семь дней мы повторяли УЗИ с целью динамического контроля за состоянием плода, плаценты и околоплодных вод в связи с фармакологической коррекцией.

Анализируя полученные данные, можно сделать вывод о сопоставимости пациенток из исследуемых групп по выявленным особенностям ультразвуковой диагностики состояния фетоплацентарного комплекса. В работе Логутовой Л. С., Петрухина В. А. и соавт. в 2010 году у всех пациенток, включенных в исследование, было обнаружено расширение межворсинчатого пространства с реологическими нарушениями, преждевременное старение и кальциноз плаценты [3].

Рисунок 2 демонстрирует результаты четвертого ультразвукового исследования, проведенного сразу после завершения фармакологической коррекции с диосмином в I группе и дипиридамолом во II группе.

В результате проведенного анализа была отмечена положительная динамика в обеих группах исследования. Однако значимые результаты были получены в группе I ( $p < 0,05$ ). У пациенток, получавших диосмин, не было выявлено случаев плацентомегалии и также отсутствовали застойные явления в межворсинчатом пространстве, что привело к улучшению процессов микроциркуляции в фетоплацентарном комплексе. Была диагностирована нормализация основных фетометрических показателей в значительно большей частоте случаев в группе I ( $p < 0,05$ ).

Допплерометрия маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотоков была проведена всем беременным женщинам при поступлении в стационар для постановки корректного диагноза, а затем каждые семь дней для динамического наблюдения за изменениями кровотока в артериях матки, пуповины и плода. При первом ультразвуковом исследовании было выявлено увеличение индекса резистентности артерий матки и пуповины, что указывает на нарушения кровотока в фетоплацентарном комплексе. В случае повышения индекса резистентности маточных артерий с обеих сторон можно говорить о внутриутробной гипоксии плода и возможности формирования ЗРП.

При фетоплацентарной недостаточности наблюдается увеличение индекса резистентности артерии пуповины, что указывает на снижение компенсаторно-приспособительных механизмов жизнедеятельности плода. На этом этапе развивается внутриутробная гипоксия плода, которая будет прогрессировать без соответствующего лечения. В работе Продановой Е. В. и соавт. при первом доплерометрическом исследовании фетоплацентарной системы у всех пациенток были обнаружены гемодинамические нарушения, что соответствует результатам нашей работы [8]. Согласно данным Логутовой Л. С. и соавт., у всех плодов с задержкой роста до начала лечения наблюдалось повышение индекса резистентности сосудов пуповины, что совпадает с результатами нашего исследования [3].

Для оценки внутриутробного состояния плода после 30 недель использовалась антенатальная кардиотокография.

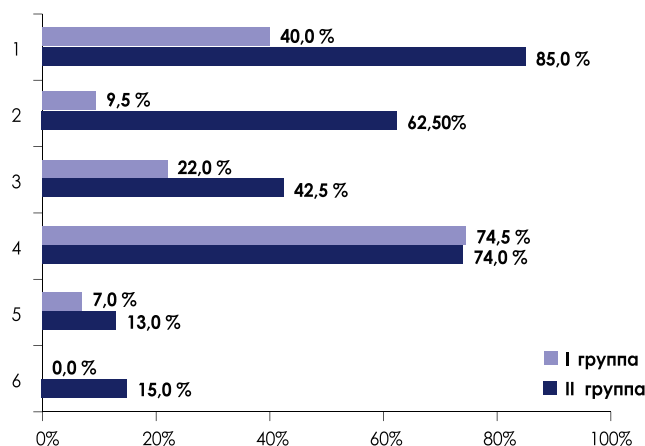


Рисунок 2. Результаты УЗИ пациенток групп исследования после фармакологической коррекции

Примечание. 1 – задержка развития плода; 2 – расширение межворсинчатого пространства; 3 – кальциноз плаценты; 4 – преждевременное созревание плаценты; 5 – гипоплазия плаценты; 6 – плацентомегалия.

Нестрессовый тест считался положительным, если в течение 40 мин. наблюдения было зарегистрировано две или более акцелерации амплитудой не менее 15 ударов в минуту. По данным кардиотокографии плоды пациенток из групп сравнения на фоне гемодинамических нарушений маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотоков находились в состоянии хронической внутриутробной гипоксии в 100% случаев.

По завершении курса терапии в обеих группах наблюдается положительная динамика, однако в первой группе эта динамика встречается в значительно большем процентном соотношении ( $p < 0,05$ ). Использование диосмина статистически значимо способствует улучшению компенсаторно-приспособительных механизмов плода в условиях хронической внутриутробной гипоксии.

Физиологические роды в первой группе были у 52% женщин, во второй группе – у 41,5%. Преждевременные роды составили 17% случаев в первой группе и 31% во второй группе. Своевременные роды произошли у 83% женщин в первой группе и 69% во второй группе. Средний срок родоразрешения составил  $37,5 \pm 0,5$  недель в первой группе и  $35,8 \pm 0,5$  недель во второй группе. В сравнении с литературными данными Логутова Л. С. и соавт. в результате своей исследовательской работы зафиксировали естественные роды лишь у 37% женщин, остальные прошли кесарево сечение по плановому или экстренному показанию. Показаниями к экстренному кесареву сечению были прогрессирующая форма фетоплацентарной недостаточности и острая внутриутробная гипоксия плода [3].

Анализ фетометрических показателей ребенка на момент рождения показал следующие особенности, представленные в табл. 1.

Таблица 1  
Сравнительный анализ фетометрических показателей ребенка при рождении

Параметр	Вес при рождении, г	Рост при рождении, см	Окружность головы, см	Окружность грудной клетки, см	Оценка по шкале Апгар: при рождении и через 5 мин.
I группа (n=40), M±m	2635,55±205,5	47,70±3,8	32,05±2,6	30,03±2,4	7,50±0,5 8,20±0,5
II группа (n=40), M±m	2080,75±180,4	41,58±3,4	28,45±2,5	25,10±2,3	6,25±0,5 7,65±0,5
p	$p_{1-2} < 0,05$	$p_{1-2} < 0,05$	$p_{1-2} < 0,05$	$p_{1-2} < 0,05$	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-2} < 0,05$



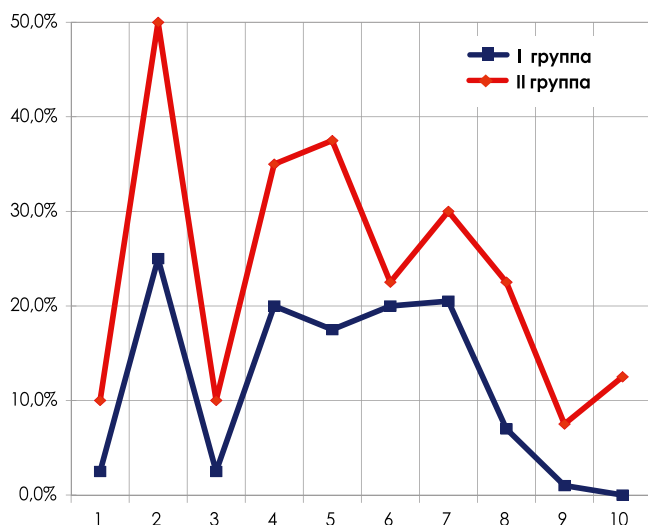


Рисунок 3. Структура заболеваемости новорожденных

Примечание. 1 – интранатальная асфиксия; 2 – церебральная ишемия I степени; 3 – гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы; 4 – синдром дыхательных расстройств; 5 – внутриутробное инфицирование неясной этиологии; 6 – фетальный тип кровообращения; 7 – физиологическая желтуха; 8 – конъюгационная желтуха; 9 – синдром двигательных нарушений; 10 – отечный синдром.

После родоразрешения в I группе 13% новорожденных были отправлены в отделение реанимации и интенсивной терапии. Во II группе этот процент составил 42,5%. Остальные дети были сразу после рождения переведены в удовлетворительное состояние и размещены с матерью без необходимости проведения реанимационных процедур.

Анализ структуры заболеваемости новорожденных показал, что большая часть детей страдает от церебральной ишемии (рис. 3). Это является наглядным доказательством того, что хроническая внутриутробная гипоксия плода не была компенсирована во время беременности, а в момент рождения произошло повреждение центральной нервной системы плода вследствие гипоксии.

Результаты нашего исследования показали, что фармакологическая коррекция диосмином значительно повышает компенсаторные возможности плода при хронической внутриутробной гипоксии. Это благотворно сказывается на исходах перинатального периода, приводя к рождению детей с более высоким показателем массы и роста, а также индексом здоровья.

## Заключение

В заключение хотелось бы отметить, что результаты нашего исследования свидетельствуют о положительной динамике у пациенток, принимавших диосмин. Этот

препарат улучшает гемодинамические процессы в системе «мать–плацента–плод», одинаково благотворно влияя на кровоток в артериях матки и пуповины, аорте и средней мозговой артерии плода. Другой важный клинический эффект данного препарата – устранение венозного застоя в системе фетоплацентарного пространства, что способствует лучшей поставке кислорода и питательных веществ плоду, повышая его компенсаторные реакции.

## Список литературы / References

- Дегтярева Е.А., Захарова О.А., Куфа М.А. и др. Эффективность прогнозирования и ранней диагностики задержки роста плода. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018. Т. 63, № 6. С. 37–45.  
Degtyareva E.A., Zakharova O.A., Kufa M.A. et al. The efficacy of prognosis and early diagnostics of fetal growth retardation. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics). 2018; 63 (6): 37–45. (In Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-37-45
- Клычева О.И., Хурасева А.Б. Сравнительный анализ фармакологической эффективности ангиопротекторных препаратов в терапии синдрома задержки роста плода. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2017. № 3. С. 43–48.  
Klycheva O.I., Khuraseva A.B. Comparative analysis of pharmacological efficacy of angioprotective agents in the treatment of fetal growth retardation syndrome. Kursk Scientific and Practical Bulletin «Man and His Health». 2017; (3): 43–48. (In Russ.). DOI: 10.21626/vestnik2017-3/07
- Логутова Л.С., Петрухин В.А., Ахведиани К.Н. и др. Эффективность ангиопротекторов при лечении беременных с плацентарной недостаточностью. Российский вестник акушера-гинеколога. 2010. Т. 7, № 2. С. 45–50.  
Logutova L.S., Petrukhin V.A., Akhvediani K.N. et al. Efficacy of angioprotectors in the treatment of pregnant women with placental insufficiency. Russian Bulletin of Obstetric-Gynecology. 2010; 7 (2): 45–50. (In Russ.).
- Горюнова А.Г., Симонова М.С., Мурашко А.В. Синдром задержки роста плода и адаптация плаценты. Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2016. Т. 3, № 2. С. 76–80.  
Goryunova A.G., Simonova M.S., Murashko A.V. Fetal growth retardation syndrome and adaptation of placenta. V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal. 2016; 3 (2): 76–80. (In Russ.). DOI: 10.18821/2313-8726-2016-3-2-76-80
- Стриженко Е.А., Гудков И.В., Строчунский Л.С. Применение лекарственных средств при беременности: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2007. Т. 9, № 2. С. 162–175.  
Strizhenok E.A., Gudkov I.V., Strachunskiy L.S. Use of drugs during pregnancy: results of a multicenter pharmacoepidemiological study. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2007; 9 (2): 162–175. (In Russ.).
- Сухих Г.Т. Проблема фармакотерапии во время беременности. Федеральный справочник. Социальное развитие и демография. 2011. С. 253–256.  
Sukhikh G.T. The problem of pharmacotherapy during pregnancy. Federal directory. Social development and demography. 2011: 253–256. (In Russ.).
- Бикметова Е.С., Тришкин А.Г., Артымук Н.В. Задержка роста плода. Частота, факторы риска. Мать и дитя в Кузбассе. 2012. Т. 1, № 1. С. 27–31.  
Bikmetova E.S., Trishkin A.G., Artymuk N.V. Fetal growth retardation. Frequency, risk factors. Mother and child in Kuzbass. 2012; 1 (1): 27–31. (In Russ.).
- Продацнова Е.В., Порожина И.Е., Чехонацкая М.А. и др. Сравнительная доплерометрическая оценка эффективности терапии беременных с фетоплацентарной недостаточностью. Российский вестник акушера-гинеколога. 2011. Т. 11, № 2. С. 79–82.  
Prodanova E.V., Rogozhina I.E., Chekhonatskaya M.A. et al. Comparative Doppler assessment of the effectiveness of therapy for pregnant women with fetoplacental insufficiency. Russian Bulletin of Obstetric-Gynecology. 2011; 11 (2): 79–82. (In Russ.).
- Соколова Т.М., Маринкин И.О., Кулешов В.М. и др. Опыт применения дипиридамола в группе беременных высокого риска возникновения перинатальной патологии. Медицинский совет. 2018. № 7. С. 98–100.  
Sokolova T.M., Marinkin I.O., Kuleshov V.M. et al. Experience with the use of dipyridamole in a group of pregnant women at high risk of perinatal pathology. Medical Council. 2018; 7: 98–100. (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2018-7-98-100
- Boisnic S., Branchet M.-C., Gouhier-Kodas C., Verriere F., Jabbour V. Anti-inflammatory and antiradical effects of a 2% diosmin cream in a human skin organ culture as model. J Cosmet Dermatol. 2018; 17:848–854. <https://doi.org/10.1111/jocd.12778>
- Boisnic S., Branchet M.-C., Quic-Salomon B., Doan J., Delva C., Gendron C. Anti-Inflammatory and Antioxidant Effects of Diosmin-3-O-D-Glucuronide, the Main Metabolite of Diosmin: Evidence from Ex Vivo Human Skin Models. Molecules 2023; 28: 5591. <https://doi.org/10.3390/molecules28145591>

Статья поступила / Received 27.09.2024

Получена после рецензирования / Revised 16.10.2024

Принята в печать / Accepted 14.01.2025

## Сведения об авторах

**Клычева Ольга Игоревна**, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии. E-mail: lyolya.klichiova@yandex.ru. SPIN: 1318–8058. Researcher ID: AAB-6381–2020. ORCID: 0000-0002-1543-3277

**Хурасева Анна Борисовна**, д.м.н., проф. кафедры акушерства и гинекологии. E-mail: anna\_mail@bk.ru. SPIN: 5905–9909. Researcher ID: AAB-6828–2020. ORCID: 0000-0001-8670-4516

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия

Автор для переписки: Клычева Ольга Игоревна. E-mail: lyolya.klichiova@yandex.ru

## About authors

**Klycheva Olga I.**, PhD Med, assistant of Dept of Obstetrics and Gynecology. E-mail: lyolya.klichiova@yandex.ru. SPIN: 1318–8058. Researcher ID: AAB-6381–2020. ORCID ID: 0000-0002-1543-3277

**Khuraseva Anna B.**, DM Sci (habil.), professor at Dept of Obstetrics and Gynecology. E-mail: anna\_mail@bk.ru. SPIN: 5905–9909. Researcher ID: AAB-6828–2020. ORCID ID: 0000-0001-8670-4516

Kursk State Medical University, Kursk, Russia

Corresponding author: Klycheva Olga I. E-mail: lyolya.klichiova@yandex.ru

Для цитирования: Клычева О.И., Хурасева А.Б. Задержка роста плода: современный взгляд на фармакологическую коррекцию. Медицинский алфавит. 2025; (7): 7–10. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-7-7-10>

For citation: Klycheva O.I., Khuraseva A.B. Fetal growthretardation: modern view on pharmacological correction. Medical alphabet. 2025; (7): 7–10. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-7-7-10>



# Цифровые технологии в диагностике предменструального синдрома

А. В. Ткаченко, А. С. Юстус, О. В. Курушина

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия

## РЕЗЮМЕ

**Актуальность.** По данным зарубежных авторов, данное состояние затрагивает не менее 60 % женщин по всему миру. С целью выявления симптомов пациентке обычно рекомендуется заполнение специального опросника (например, Daily Record of Severity of Problems, DRSP), однако в России нет стандартизированного образца. Не определены принципы мониторинга пациенток с ПМС в процессе лечения и реабилитации, в частности, с использованием обучающих программ, направленных на профилактику развития ПМС. Однако с развитием цифровых технологий открываются новые горизонты для более точной и эффективной диагностики этого состояния. В статье описывается опыт применения специально разработанного чат-бота в Telegram PMS BOT для диагностики и динамического наблюдения пациенток.

**Цель.** Определение распространенности и выраженности болевых синдромов в динамике менструального цикла у женщин, страдающих ПМС, а также возможность оценки эффективности приема фитопрепарата Циклодинон на основе прутняка обыкновенного (*Vitex agnus-castus*) посредством специально разработанного чат-бота в Telegram PMS BOT.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 158 женщин репродуктивного возраста. В течение 6 последовательных циклов ежедневно пациентки проходили короткий опрос, фиксируя данные о симптомах, их интенсивности и продолжительности в чат-боте в Telegram PMS BOT по аналогии с ведением менструального дневника. Время оповещения о старте опроса женщины выбирали самостоятельно, начав чат с ботом. Основную группу составили 70 пациенток с регулярным менструальным циклом, но с проявлениями ПМС различной степени выраженности, симптомы которого препятствовали выполнению профессиональной деятельности, обучению, привычной социальной активности, но без приема гормональных препаратов в течение последних 6 месяцев. В группу контроля вошли 88 женщин без клинических признаков ПМС. Все обследованные находились в репродуктивном возрасте. Средний возраст пациенток с ПМС составил  $29,1 \pm 0,8$  года, в группе контроля –  $29,3 \pm 0,3$  года. Исследование осуществлялось в I и II фазу менструального цикла таким образом, чтобы получить в динамике представление о развитии симптомов, их интенсивности и длительности. Первые три месяца пациентки не принимали никакие препараты, последующие три месяца обе группы принимали препарат на основе прутняка обыкновенного (*Vitex agnus-castus*).

**Результаты.** При исследовании болевых синдромов в первую половину менструального цикла диагноз первичной фибромиалгии, согласно критериям Американской коллегии ревматологов (1990), полностью соответствовали 15 (21,4 %) женщин основной группы. В контрольной группе первичной фибромиалгии не выявлено. Жалобы на головную боль предъявляли 33 (47,14 %) пациентки с ПМС и 9 (10,22 %) клинически здоровых женщин. При исследовании распространенности различных проявлений предменструального синдрома, по данным чат-бота, во вторую половину менструального цикла было выявлено преобладание жалоб на болевые проявления (46 %) среди женщин основной группы. В основной группе хотя бы один из симптомов фибромиалгии встречался у 72 (93,5 %) женщин. Достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) по сравнению со здоровыми женщинами. Жалобы на головную боль во второй половине менструального цикла предъявляли уже 48 (68,57 %) пациенток с ПМС. В то же время количество женщин, страдающих головной болью, в контрольной группе не изменилось – 9 (10,22 %). После проведенного обследования женщинам основной группы назначался препарат на основе прутняка обыкновенного (*Vitex agnus-castus*) по 1 таблетке в день. Через 3 мес. приема препарата, согласно опросу посредством чат-бота в Telegram PMS BOT, полное восстановление отметили 58 (82,6 %), значительное улучшение у 10 (14,3 %) и отсутствие эффекта у 2 (2,6 %) пациенток.

**Выводы.** Преимущества интеграции цифровых технологий в диагностику ПМС включают в себя более персонализированный подход к лечению, удобство в сборе данных и возможность более тесного взаимодействия между врачами и пациентами. Лекарственный препарат на основе прутняка обыкновенного (Циклодинон) подтвердил свою эффективность у пациенток с предменструальным синдромом. Благодаря гормонорегулирующим и противовоспалительным эффектам его применение позволяет дифференцированно подходить к выбору терапии для женщин, не нуждающихся в контрацепции или не имеющих возможность принимать гормональные препараты по различным причинам. Несмотря на положительные результаты исследований, необходимы дополнительные клинические испытания для более полного изучения его механизмов действия и корректировки дозировок. Следует отметить, что лечебный подход к ПМС должен быть персонализированным и средства на основе прутняка могут быть использованы как часть комплексного лечения.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** боль, предменструальный синдром, женщины, искусственный интеллект (ИИ), Telegram бот, природные средства, прутняк обыкновенный.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Digital technologies in the diagnosis of premenstrual syndrome

L. V. Tkachenko, A. S. Yustus, O. V. Kurushina

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

## SUMMARY

**Background.** According to foreign authors, this condition affects at least 60 % of women worldwide. To identify symptoms, patients are typically advised to fill out a specific questionnaire (for example, the Daily Record of Severity of Problems, DRSP), but there is no standardized template in Russia. The principles for monitoring patients with PMS during treatment and rehabilitation have not been established, particularly regarding the use of educational programs aimed at preventing the development of PMS. However, with the advancement of digital technologies, new

horizons are opening up for more accurate and effective diagnosis of this condition. The article describes the experience of using a specifically developed chatbot in Telegram PMS BOT, for diagnosis and dynamic monitoring of patients.

**Objective.** Determining the prevalence and severity of pain syndromes throughout the menstrual cycle in women suffering from PMS, as well as the possibility of assessing the effectiveness of taking herbal preparation (Cyclodynon) based on *Vitex agnus-castus*, using a specially developed Telegram chatbot PMS BOT.

**Materials and methods.** One hundred fifty-eight women of reproductive age participated in the study. Over six consecutive cycles, the patients completed a short daily survey, recording data on symptoms, their intensity, and duration in the Telegram chatbot PMS BOT, similar to maintaining a menstrual diary. The women chose the time for the survey notification themselves, initiating the chat with the bot. The main group consisted of 70 patients with a regular menstrual cycle but with varying degrees of PMS symptoms that hindered their professional activities, education, and usual social functioning, without taking hormonal medications in the last six months. The control group included 88 women without clinical signs of PMS. All participants were of reproductive age. The average age of patients with PMS was  $29.1 \pm 0.8$  years, while the control group had an average age of  $29.3 \pm 0.3$  years. The study was conducted during the I and II phases of the menstrual cycle to obtain a dynamic view of symptom development, intensity, and duration. For the first three months, the patients did not take any medications, while in the following three months, both groups took a preparation based on *Vitex agnus-castus*.

**Results.** In the study of pain syndromes during the first half of the menstrual cycle, the diagnosis of primary fibromyalgia, according to the criteria of the American College of Rheumatology (1990), fully corresponded to 15 (21.4%) women in the main group. No cases of primary fibromyalgia were identified in the control group. Complaints of headaches were reported by 33 (47.14%) patients with PMS and 9 (10.22%) clinically healthy women. When examining the prevalence of various manifestations of premenstrual syndrome according to the chatbot data in the second half of the menstrual cycle, a predominance of complaints related to pain manifestations (46%) was observed among women in the main group. In the main group, at least one symptom of fibromyalgia was present in 72 (93.5%) women, which was significantly more frequent ( $p < 0.05$ ) compared to healthy women. Complaints of headaches in the second half of the menstrual cycle were reported by 48 (68.57%) patients with PMS. At the same time, the number of women suffering from headaches in the control group remained unchanged at 9 (10.22%). After the examination, women in the main group were prescribed a preparation based on *Vitex agnus-castus*. After three months of taking the medication, according to the survey conducted via the Telegram chatbot PMS BOT, complete recovery was reported by 58 (82.6%) women, significant improvement was noted in 10 (14.3%), and no effect was observed in 2 (2.6%) patients.

**Conclusion.** The advantages of integrating digital technologies in PMS diagnosis include a more personalized approach to treatment, convenience in data collection, and the potential for closer interaction between doctors and patients. A medicinal product based on VAC extract (Cyclodynon) has proven its effectiveness in patients with premenstrual syndrome. Due to its hormone-regulating and anti-inflammatory effects this herbal medicine allows a differentiated selection of treatment for women who do not require contraception or are unable to take hormonal medications for various reasons. Despite the positive results of studies, further clinical trials are necessary to gain a more comprehensive understanding of its mechanisms of action and to adjust dosages accordingly. It is important to note that the treatment approach to PMS should be personalized, and medicinal product based on *Vitex agnus-castus* can be used as part of a comprehensive treatment plan.

**KEYWORDS:** pain, premenstrual syndrome, women, artificial intelligence (AI), Telegram bot, natural remedies, *Vitex agnus-castus*.

**CONFLICT OF INTERESTS.** The authors declare that they have no conflicts of interest.

## Введение

Предменструальный синдром (ПМС), часто именуемый синдромом предменструального напряжения, представляет собой сложный симптомокомплекс, происхождение которого до сих пор неизвестно. Многие ученые утверждают, что почти каждая женщина сталкивается с проявлениями ПМС, что не позволяет рассматривать его как заболевание. Симптоматика может быть достаточно легкой, и порой женщины не воспринимают ее как болезненное состояние. Однако, согласно различным исследованиям, от 25 до 90% женщин испытывают симптомы ПМС, причем от 2 до 19% страдают от более тяжелых форм этого синдрома [1]. Наиболее сложным в диагностике данный синдром делает чрезвычайное многообразие его клинических проявлений. Более того, очень часто сами женщины воспринимают неприятные и болезненные симптомы во второй половине менструального цикла как естественные проявления и не обращаются за помощью к врачу. Если же проявления начинают мешать привычному образу жизни, то пациентки, как правило, обращаются к специалисту, но не описывают цикличности данных проявлений, что сбивает диагностический поиск, и предменструальный синдром остается нераспознанным.

В.П. Сметник (1998) в зависимости от ведущего синдрома различает 4 формы ПМС: нервно-психическую, отечную, цефалгическую, кризовую [2]. Но вместе с тем, по мнению ряда авторов, болевой синдром является практически облигатным при всех формах ПМС. Среди болевых феноменов различной локализации наиболее часто встречаются цефалгии, что привело к выделению отдель-

ной формы предменструального синдрома [3, 4]. В 2012 г. Anna Ambrosini, Cherubino Di Lorenzo, Gianluca Coppola, Francesco Pierelli опубликовали статью об опыте использования *Vitex agnus-castus* для лечения женщин с предменструальным синдромом, проявляющимся мигренями [5]. Но и при других формах ПМС головные боли являются немаловажным фактором, отрицательно влияющим как на трудоспособность, так и на межличностные отношения женщин, страдающих предменструальным синдромом [6]. Особенно выражено влияние алгических феноменов при кризовой форме, которую можно рассматривать как последнюю стадию стремительной клинической картины, начавшейся с цефалгии, ассоциирующейся с комплексом симптомов вегетативной дисфункции и с эмоциональными нарушениями. Чаще всего именно болевые синдромы определяют тяжесть состояния женщин, страдающих ПМС, отрицательно влияют на качество жизни и уровень социальной адаптации пациенток, что является предпосылкой для разработки способов оптимизации, диагностики и лечения [7–9, 13, 15].

## Цель

Целью нашего исследования было изучение распространенности и выраженности болевых синдромов в динамике менструального цикла у женщин, страдающих ПМС, а также возможность оценки эффективности приема фитопрепарата Циклодинон на основе прутняка обыкновенного (*Vitex agnus-castus*) посредством специально разработанного чат-бота в Telegram PMS BOT.





Рисунок 1. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ



Рисунок 2. Распространенность различных проявлений предменструального синдрома во вторую половину менструального цикла

## Материалы и методы

В исследовании приняли участие 158 женщин репродуктивного возраста. В течение 6 последовательных циклов ежедневно пациентки проходили короткий опрос, фиксируя данные о симптомах, их интенсивности и продолжительности в чат-боте в Telegram PMS BOT по аналогии с ведением менструального дневника. Время оповещения о старте опроса женщины выбирали самостоятельно, начав чат с ботом (рис. 1).

Основную группу составили 70 пациенток с регулярным менструальным циклом, но с проявлениями ПМС различной степени выраженности, симптомы которого препятствовали выполнению профессиональной деятельности, обучению, привычной социальной активности, но без приема гормональных препаратов в течение последних 6 месяцев. В группу контроля вошли 88 женщин без клинических признаков ПМС. Все обследованные находились в репродуктивном возрасте. Средний возраст пациенток с ПМС составил  $29,1 \pm 0,8$  года, в группе контроля –  $29,3 \pm 0,3$  года. Исследование осуществлялось в I и II фазу менструального цикла таким образом, чтобы получить в динамике представление о развитии симптомов, их интенсивности и длительности. Первые три месяца пациентки не принимали никакие препараты, последующие три месяца обе группы принимали препарат на основе прутняка обыкновенного (*Vitex agnus-castus*) – Циклодинон по 1 таблетке в день.

В монографии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) о селекционированных лекарственных растениях [10] указано, что первая публикация о результатах применения препарата на основе экстракта *Vitex agnus-castus* у пациентов с расстройством менструации появилась в 1959 г. [11]. В 2009 г. в журнале Elsevier были опубликованы данные проспективного рандомизированного мультицентрового плацебо-контролируемого исследования, посвященного лечению предменструального синдрома препаратами на основе витекса священного [12]. Национальной ассоциацией по лечению ПМС (The National Association for Premenstrual Syndrome – NAPS) в 2020 г. были обновлены Рекомендации по лечению предменструального синдрома, где применение препаратов на основе экстракта плодов *Vitex agnus-castus* было отнесено к уровню доказательности B (Nick Panay BSc MRCOG MFSRH, Chairman of the National Association for Premenstrual Syndrome, Director of West London Menopause & PMS Centre, Consultant Gynaecologist, Imperial College Healthcare NHS Trust & Chelsea and Westminster, NHS Foundation Trust, Honorary Senior Lecturer, Imperial College London) [14].

## Результаты

При исследовании болевых синдромов в первую половину менструального цикла диагнозу первичной фибромиалгии, согласно критериям Американской коллегии ревматологов (1990), полностью соответствовали 15 (21,4%) женщин основной группы. В контрольной группе первичной фибромиалгии не выявлено.

Жалобы на головную боль предъявляли 33 (47,14%) пациентки с ПМС и 9 (10,22%) клинически здоровых женщин.

При исследовании распространенности различных проявлений предменструального синдрома, по данным чат-бота, во вторую половину менструального цикла было выявлено преобладание жалоб на болевые проявления (46%) среди женщин основной группы (рис. 2).

В основной группе хотя бы один из симптомов фибромиалгии встречался у 72 (93,5%) женщин. Достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) по сравнению со здоровыми женщинами.



Жалобы на головную боль во второй половине менструального цикла предъявляли уже 48 (68,57%) пациенток с ПМС. В то же время количество женщин, страдающих головной болью, в контрольной группе не изменилось – 9 (10,22%).

После проведенного обследования женщинам основной группы назначался препарат на основе прутняка обыкновенного (*Vitex agnus-castus*). Через 3 мес. приема препарата, согласно опросу посредством чат-бота в Telegram PMS BOT, полное восстановление отметили 58 (82,6%), значительное улучшение у 10 (14,3%) и отсутствие эффекта у 2 (2,6%) пациенток. В контрольной группе значимые изменения не выявлены.

## Выводы

Преимущества интеграции цифровых технологий в диагностику ПМС включают в себя более персонализированный подход к лечению, удобство в сборе данных и возможность более тесного взаимодействия между врачами и пациентами.

Алгоритмы способны обрабатывать большие объемы данных, предоставленных пользователями, и выявлять закономерности. Это может привести к созданию более точных инструментов для диагностики, способных предсказывать возникновения симптомов на основе ранее собранных данных.

ИИ может помочь в разработке персонализированных рекомендаций по управлению симптомами. Например, система, использующая данные о привычках и образе жизни женщины, может предложить подходящие немедикаментозные методы лечения – от изменения диеты до предложений по физической активности.

Препараты на основе прутняка обыкновенного уже давно используются для лечения предменструального синдрома. Благодаря своим гормонорегулирующим и противовоспалительным эффектам они позволяют дифференцированно подходить к выбору терапии для женщин, не нуждающихся в контрацепции или не имеющих возможность принимать гормональные препараты по различным причинам. В работах В. Н. Прилепской с соавт. (2006, 2014) проводилась оценка применения стандартизированного фитопрепарата на основе сухого экстракта плодов ВАС (Циклодинон) по 1 таблетке в день, что соответствовало 4 мг сухого экстракта, у пациенток

с ПМС со значительным эффектом [13, 16]. А. В. Ледина (2017) в своем рандомизированном исследовании сравнивала эффективность препарата на основе прутняка и КОК у пациенток, страдающих ПМС, при этом эффективность фитопрепарата была сопоставима с КОК и составила 66,1 % против 71,3 % ( $p < 0,05$ ) [15].

Несмотря на положительные результаты исследований, необходимы дополнительные клинические испытания для более полного изучения его механизмов действия и корректировки дозировок. Следует отметить, что лечебный подход к ПМС должен быть персонализированным, и лекарственные препараты на основе *Vitex agnus* могут быть использованы как часть комплексного лечения.

## Список литературы / References

1. Dilbaz B., Aksan A. Premenstrual syndrome, a common but underrated entity: review of the clinical literature. *J. Turkish German Gynecol. Assoc.* 2021; 22 (2): 139–148.
2. Smetnik V. P., Tumilovich L. P. *Non-surgical Gynecology*. Moscow, 1998. 591 p.
3. Tkachenko L. V., Khamad N. P., Yakhontova M. A. Features of the Clinical Presentation of Premenstrual Syndrome in Young Women. *Reproductive Health of Children and Adolescents*. 2016; 3: 54–55.
4. Tkachenko L. V., Kurushina O. V., Kolomytsieva S. A. Premenstrual Syndrome in Women of Early and Late Reproductive Age. *Medical Council*. 2016; 2: 50–54.
5. Ambrosini A., Di Lorenzo C., Coppola G., Pierelli F. Use of *Vitex agnus-castus* in migrainous women with premenstrual syndrome: an open-label clinical observation. *Acta Neurol Psychiatr Belg*. 2013; 113 (1): 25–9.
6. Tkachenko L. V. Medicalization of Premenstrual Syndrome – A Socio-Medical Problem. *Climacteric*. 2011; 2: 38–39.
7. Tkachenko L. V., Kurushina O. V., Atagadzhiyeva M. S. Quality of Life of Women Suffering from Premenstrual Syndrome. *Problems of Social Hygiene, Public Health, and History of Medicine*. 2010; 2: 13–16.
8. King S. Premenstrual Syndrome (PMS) and the Myth of the Irrational Female / Bobel C., Winkler I. T., Fahs B et al. *The Palgrave Handbook of Critical Menstruation Studies* [Internet]. Singapore: Palgrave Macmillan. 2020. Ch. 23.
9. Prasad D., Wollenhaupt-Aguilar B., Kidd K. N. et al. Suicidal Risk in Women with Premenstrual Syndrome and Premenstrual Dysphoric Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Womens Health*. 2021; 30 (12): 1693–1707.
10. WHO Monographs on selected medicinal plants. *Fructus Agni Casti*. WHO, 2007; 4: 9–29.
11. Bleier W. Phytotherapy in irregular menstrual cycles or bleeding periods and other gynaecological disorders of endocrine origin. *Zentralbl. Gynakol*. 1959; 81: 701709. (In German).
12. He Z, Chen R, Zhou Y, Geng L, Zhang Z, Chen S. et al. Treatment for premenstrual syndrome with *Vitex agnus castus*: A prospective, randomized, multi-center placebo-controlled study in China. *Maturitas*. 2009; 63 (1): 99–103.
13. Prilepskaya V. N., Ledina A. V., Tagieva A. V., Revazova F. S. Treatment of Premenstrual Syndrome with a Preparation Based on Dry Extract of Abraham Tree. *Problems of Reproduction*. 2007; 2: 28–34.
14. <https://www.pms.org.uk/app/uploads/2018/06/guidelinesfinal60210.pdf>
15. Ledina A. V., Prilepskaya V. N. Premenstrual Syndrome: Opportunities for a Differentiated Approach to Treatment. *Obstetrics and Gynecology*. 2018; 11: 92–97.
16. Prilepskaya V. N., Ledina A. V. Quality of life of women with premenstrual syndrome in the dynamics of treatment with non-hormonal and hormonal drugs. *Gynecology* 2014; 3: 28–31.

Статья поступила / Received 30.01.2025

Получена после рецензирования / Revised 05.02.2025

Принята в печать / Accepted 07.02.2025

## Сведения об авторах

**Ткаченко Людмила Владимировна**, д.м.н., проф., проф. кафедры акушерства и гинекологии Института НМФО. E-mail: tkachenko.fuv@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1935-4277

**Юстус Анна Сергеевна**, соискатель кафедры акушерства и гинекологии Института НМФО. E-mail: a.s.yustus@gmail.com. ORCID: 0009-0008-6679-8699

**Курушина Ольга Викторовна**, д.м.н., доцент, зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики. E-mail: ovkurushina@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4364-0123

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия

**Автор для переписки:** Ткаченко Людмила Владимировна. E-mail: tkachenko.fuv@mail.ru

## About authors

**Tkachenko Lyudmila V.**, DM Sci (habil.), professor at Dept of Obstetrics and Gynecology. E-mail: tkachenko.fuv@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1935-4277

**Yustus Anna S.**, postgraduate student at Dept of Obstetrics and Gynecology. E-mail: a.s.yustus@gmail.com. ORCID: 0009-0008-6679-8699

**Kurushina Olga V.**, DM Sci, associate professor, head of Dept of Neurology, Neurosurgery. E-mail: ovkurushina@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4364-0123

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

**Corresponding author:** Tkachenko Lyudmila V. E-mail: tkachenko.fuv@mail.ru

**Для цитирования:** Ткаченко Л.В., Юстус А.С., Курушина О.В. Цифровые технологии в диагностике предменструального синдрома. *Медицинский алфавит*. 2025; (7): 12–15. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-7-12-15>

**For citation:** Tkachenko L. V., Yustus A. S., Kurushina O. V. Digital technologies in the diagnosis of premenstrual syndrome. *Medical alphabet*. 2025; (7): 12–15. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-7-12-15>



# Основные современные методы лечения генитоуринарного менопаузального синдрома

Е. В. Тихомирова<sup>1</sup>, В. Е. Балан<sup>2</sup>, Е. А. Чулкова<sup>1</sup>, М. А. Орлюк<sup>1</sup>, О. В. Абанина<sup>1</sup>,  
Е. К. Моисеева<sup>1</sup>, В. Я. Яцюк<sup>3</sup>

<sup>1</sup> НОУ ВО «Московский финансово-промышленный университет „Синергия“», Москва, Россия

<sup>2</sup> Кафедра акушерства и гинекологии ФУВ «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», Москва, Россия

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия

## РЕЗЮМЕ

Симптомы генитоуринарного менопаузального синдрома (ГУМС) появляются одновременно с вазомоторными симптомами при наступлении менопаузы и даже в перименопаузе: болезненность, зуд и сухость во влагалище, диспареуния и т.д. Это связано с развитием атрофических изменений в урогенитальном тракте, что резко снижает качество жизни женщин и является фактором риска развития рецидивирующих инфекций мочеполовой системы. Более 65% женщин в постменопаузе без системной менопаузальной гормональной терапии (МГТ) страдают проявлениями урогенитальной атрофии. В данной статье рассматриваются современные способы лечения ГУМС, описываются различные методы лечения, их эффективность, длительность применения. В качестве первой линии терапии рекомендуются негормональные смазочные гели. При средней и тяжелой степени вульвовагинальной атрофии и при отсутствии противопоказаний применяют локальное интравaginaльное введение эстриола. Описаны и новые перспективные методы лечения ГУМС: оспемифен – пероральный активный селективный модулятор рецепторов эстрогенов (SERM), лазерная терапия, дегидроэпиандростерон.

**Выводы.** Генитоуринарный менопаузальный синдром – недооцененное распространенное заболевание, но частота применения локальных эстрогенов все еще низкая. Лечение следует продолжать длительно для предупреждения рецидивов симптомов ГУМС. Вагинальные увлажнители могут использоваться как в монотерапии, так и в сочетании с эстриолом.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сухость во влагалище, диспареуния, генитоуринарный менопаузальный синдром (ГУМС), сексуальная дисфункция, негормональные увлажняющие средства.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## The main modern methods of treatment of genitourinary menopausal syndrome

E. V. Tikhomirova<sup>1</sup>, V. E. Balan<sup>2</sup>, E. A. Chulkova<sup>1</sup>, M. A. Orlyuk<sup>1</sup>, O. V. Abanina<sup>1</sup>,  
E. K. Moiseeva<sup>1</sup>, V. Ya. Yatsyuk<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Moscow University for Industry and Finance “Synergy”, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Dept of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Improvement of Doctors at M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Kursk State Medical University, Kursk, Russia

## SUMMARY

Symptoms of the genitourinary menopausal syndrome appear simultaneously with vasomotor symptoms when menopause and even in perimenopause: soreness, itching and dryness in the vagina, dyspareunia, etc. This is due to the developmental atrophic changes in the urogenital tract, which sharply reduces the quality of life and is a risk factor for the development of recurrent infections of the genitourinary system. More than 65% of women in postmenopause without systemic menopausal hormonal therapy (MGT) suffer from manifestations of urogenital atrophy. This article discusses all modern methods of treating HUMS, describes various methods of treatment, their effectiveness, duration of application. As the first line of therapy, non-hormonal lubricants are recommended. With an average and severe degree of vulvovaginal atrophy and in the absence of contraindications, local intravaginal administration of estril is used. The new promising methods of treatment with the State Unitary Enterprise are also described: Ospemicifen-oral, active selective selective modulator of estrogen receptors (SERM), laser therapy, dehydroepiandrosterone.

**Conclusions.** Genitourine menopausal syndrome – an underestimated common disease, but the frequency of use of local estrogens is low. Treatment should be continued for a long time to prevent relapse of the symptoms of Hums. Vaginal moisturizers can be used both in monotherapy and in combination with estril.

**KEYWORDS:** genitourinary syndrome of menopause, vaginal dryness, dyspareunia; vaginal atrophy, vaginal moisturizers and lubricants.

**CONFLICT OF INTEREST.** The authors declare no conflict of interest.

## Введение

Симптомы генитоуринарного менопаузального синдрома (ГУМС) появляются практически одновременно с вазомоторными симптомами при наступлении менопаузы и даже в перименопаузе (болезненность, зуд и сухость

во влагалище, диспареуния), усиливаются в зависимости от длительности постменопаузы. Развитие атрофических изменений в урогенитальном тракте резко снижает качество жизни и является фактором риска развития рецидивирующих инфекций мочеполовой системы.

ГУМС встречается у 30 % женщин, достигших возраста 55 лет, и у 75 % женщин, достигших возраста 70 лет. Однако частоту атрофических изменений в популяции оценить трудно, поскольку многие женщины воспринимают эти симптомы как неизбежные признаки старения и не обращаются за помощью [4–7].

В среднем более 60 % женщин в постменопаузе, не принимающих системную менопаузальную гормональную терапию (МГТ), страдают проявлениями урогенитальной атрофии. Около 25 % женщин, получающих низкодозированную системную МГТ, продолжают испытывать симптомы урогенитальной атрофии [8]. Большинство пациенток неохотно обсуждают интимные проблемы со своими докторами, но весьма низок и интерес медицинских работников к этой проблеме. Вопросы о симптомах ГУМС задаются редко, и не всегда этому вопросу на приеме уделяется должное внимание.

### Этиопатогенез ГУМС

Рецепторы к эстрогенам находятся и в плоскоклеточном эпителии проксимальной и дистальной уретры, в сфинктере уретры, в треугольнике мочевого пузыря [11], крестцово-маточных связках, мышцах тазового дна [12] и влагалищной стенке. Подсчитано, что 1–6 % рецепторов к эстрогенам расположено на разных участках урогенитального тракта. Это полностью согласуется с тем, что мочевой пузырь и влагалище развиваются из одного эмбриологического источника – урогенитального синуса, и объясняет наличие как вагинальных, так и мочевых симптомов, связанных с урогенитальным старением, хотя последние очень часто игнорируются и считаются чисто урологическими проявлениями [13]. Дефицит эстрогенов может привести к уменьшению и потере эластичности влагалищной стенки вместе с уменьшением выделений и истончением вагинального эпителия [14, 15]. Отсутствие физиологических выделений во влагалище (белей) усиливает травмирование и истончение вагинального эпителия, увеличиваются микротравмы, которые повышают риск развития инфекционных осложнений. Развитие рецидивирующих влагалищных инфекций увеличивается из-за истощения запасов гликогена в клетках вагинального эпителия, уменьшения колонизации лактобактерий и повышения pH влагалища, уменьшая естественную кислотность, которая обычно и создает препятствие для развития инфицирования.

Выделения, возникающие вследствие ишемии в атрофичном и истонченном вагинальном эпителии, очень часто ошибочно принимаются за проявления инфекции, но это исключается при правильно проведенном обследовании, особенно в том случае, если симптомы сопровождаются неприятным запахом, который часто возникает при аэробной инфекции. Точно так же и болезненность в мочевом пузыре: частота мочеиспусканий и urgenность (неотложность) при мочеиспускании могут быть ошибочно приняты за проявления истинной инфекции мочевыводящих путей, но могут представлять собой и атрофический псевдоцистит. Для дифференциальной диагностики следует использовать анализ средней порции мочи. Эстрогенный дефицит может

приводить к сокращению передачи нервных импульсов, изменять чувствительность, так что ранее эротически приятные ощущения теперь могут восприниматься как боль; развитие ишемии вследствие снижения кровотока и количества сосудистых сплетений еще больше усугубляют ситуацию [16].

### Лечение ГУМС

#### *Негормональные смазочные гели*

Основные принципы лечения урогенитальной атрофии – облегчение симптомов и восстановление нормального кровоснабжения в стенке и слизистой оболочке вагинального эпителия и уротелия. Лечение необходимо начинать рано, а время ответа на терапию будет зависеть от степени исходной атрофии. Большинство авторов согласны с тем, что для достижения максимального улучшения требуется три–четыре месяца, а результаты некоторых работ показывают, что у пациенток с тяжелой степенью атрофии улучшение начинается только после шести месяцев терапии.

Кратковременные, по 3–4 месяца, курсы лечения могут приводить к рецидиву симптомов (болезненности и сухости во влагалище) уже в течение года. В разных странах врачи работают в соответствии с различными клиническими рекомендациями. В большинстве стран локальное применение эстрогенов можно назначать на неопределенный срок с ежегодным обследованием. Это же подтверждается и многими международными рекомендациями: NAMS2013, 2016, 2017 гг., NICE и другими.

Негормональные увлажняющие средства являются доступными и безрецептурными. Эти препараты представляют собой в основном комбинацию защитных средств и увлажнителей на водорастворимой основе и используются в основном при сухости во влагалище во время полового акта. Однако они не обеспечивают долговременного эффекта и не восстанавливают нормальную микрофлору [21, 22]. Некоторые увлажнители изготавливаются на основе масла и на водорастворимой основе и могут использоваться одновременно, и в этом случае получается эффект «двойного скольжения», так как масло и вода не смешиваются. Некоторые увлажнители являются гидрофильными, задерживают воду и помогают удерживать влагу в поверхностных клетках эпителия влагалища для увеличения продолжительности эффекта.

Хорошо себя зарекомендовали средства на основе гиалуроновой кислоты и фитоэстрогенов – природных нестероидных растительных соединений, давно и успешно применяющихся в клинической практике, например Эстрогиал или Эстрогиал плюс. Особый научный интерес представляет комбинированное лечение: эстриол 0,5 мг + негормональное увлажняющее средство с гиалуроновой кислотой и фитоэстрогенами при тяжелых и средней степени тяжести формах ВВА. Фитоэстрогены – растительные компоненты, обладающие эстрогеноподобным действием, с высоким профилем безопасности, они могут способствовать предотвращению перехода начальных форм сухости, дискомфорта и др. симптомов ГУМС в тяжелые формы в ряде случаев, когда гормонотерапия противопоказана (онкологические заболевания, тромбозы, инфаркты,

инсульты и др.), но в комплексном применении с эстриолом они могут дополнить и снизить гормональную нагрузку на организм женщины, тем самым уменьшить риски гормональной терапии [23].

Гиалуроновая кислота (натриевая соль гиалуроновой кислоты) способствует повышению гидратации, эластичности слизистых оболочек. Благодаря насыщению клеток жидкостью помогает удерживать цепочки коллагена и эластина в нормальном расположении, что благоприятно влияет на структуру кожи и слизистых. Способствует улучшению защитных функций и репаративных процессов.

Также влагалищные увлажнители могут использоваться в сочетании с эстрогенами. Некоторые исследования показали различие между некоторыми доступными в продаже увлажняющими средствами. Было предложено выбрать продукты, которые имеют оптимально сбалансированную осмолярность и pH, поскольку они более физиологически похожи на естественные вагинальные выделения [23, 24]. Смазочные материалы и увлажнители особенно актуальны у женщин с наличием абсолютных противопоказаний к применению эстрогенов, например, для пациенток с раком молочной железы, принимающих ингибиторы ароматазы (ИА).

Тем женщинам, которые живут половой жизнью и используют презерватив, можно рекомендовать использовать увлажнители на основе гиалуроновой кислоты для улучшения целостности и эффективности презервативов. Это особенно важно в период ранней постменопаузы, когда беременность еще возможна, а также для профилактики заболеваний, передающихся половым путем [25]. Например, Эстрогиал гель – лубрикант на основе гиалуроновой кислоты с комплексом фитоэстрогенов, довольно жидкой консистенции, прозрачный, не липкий и не маслянистый, с нейтральным ароматом. Состав данного геля на водной основе не содержит ароматизаторов и красителей, которые могут способствовать раздражению нежной, чувствительной кожи интимной зоны, не содержит эстриол, поэтому может применяться женщинами, которым противопоказана гормональная терапия, в том числе локальная, и может использоваться с презервативами.

### **Гормональные препараты**

Итак, первой линией терапии ГУМС является применение негормональных смазочных гелей, однако если у пациентки остаются жалобы и дискомфорт, а также если при осмотре выявлена тяжелая степень вульвовагинальной атрофии, то при отсутствии противопоказаний необходимо начать локальное интравагинальное введение эстрогенов, и их можно использовать до тех пор, пока это необходимо, тогда как ранее часто рекомендовалось их применение не более чем три месяца.

При длительном применении локальных эстрогенов нет риска возникновения гиперплазии эндометрия и, следовательно, нет необходимости в ультразвуковом мониторинге эндометрия или дополнительном назначении прогестерона для защиты эндометрия [1–4, 9, 27–29].

Абсорбция эстрогена проявляется в наибольшей степени в течение первых нескольких дней лечения, когда в эпителии влагалища выражена атрофия, отмечается

истончение и повышенная кровоточивость стенки влагалища. Как только эпителий восстанавливается, абсорбция локального эстрогена уменьшается, и поэтому можно переходить на более низкие дозы эстрогена, что предотвращает рецидив атрофии.

Локальная терапия урогенитальной атрофии включает использование натуральных эстрогенов, в таблетированном виде, в виде колец с эстрадиолом, или применение более слабого эстрогена – эстриола в виде крема. При применении эстрадиола в виде таблеток или кольца концентрация его в крови очень низкая и равна или меньше эндогенного уровня эстрадиола у женщин в постменопаузе. Более высокая концентрация его выявляется во время применения эстриола в виде крема [30], но поскольку эстриол является слабым эстрогеном, который не превращается в эстрадиол, системные эффекты его крайне ограничены. Отсутствие системного эффекта эстриола объясняется временем связывания с рецептором, не превышающим 4 часов.

Все пути введения эстрогенов эффективны при лечении урогенитальной атрофии, а препараты с низкой дозой вагинального введения столь же эффективны, как и системная МГТ [32]. Местное лечение следует начинать, как только появляются симптомы урогенитальной атрофии. Низкие дозы вагинальных препаратов эффективны при сухости, зуде во влагалище и диспареунии [27, 32], а также снижают риск возникновения восходящих инфекций мочевых путей. Установлено, что эстрогены превосходят по эффективности плацебо при лечении недержания мочи, поллакиурии, ноктурии и ургентности. Применение локальных эстрогенов значительно увеличивает емкость мочевого пузыря при первом позыве, максимальный объем мочевого пузыря по уродинамическим критериям [34]. Небольшое рандомизированное исследование показало, что в случае доказанной гиперактивности детрузора М-холинолитики и/или селективные агонисты бета-3 адренорецепторов в сочетании менопаузальной гормональной терапией превосходят эффективность только М-холинолитиков и/или селективных агонистов бета-3 адренорецепторов, хотя оба они превосходят эффективность плацебо [35–37].

В руководстве NICE также отмечено, что атрофические изменения присутствуют и при гиперактивном мочевом пузыре (ГМП), поэтому локальные эстрогены следует назначать в сочетании с М-холинолитиками и/или селективными агонистами бета-3 адренорецепторов [37, 48]. Натуральные эстрогены не влияют на результаты лечения стрессового недержания мочи, но в целом наблюдается улучшение уродинамических критериев. Не установлено существенного объективного снижения объема потери мочи при кашле, хотя максимальное давление закрытия уретры значительно увеличивается при терапии эстрогенами [37, 39]. Отдельные пациентки отмечают неудобство, связанное с использованием жидких или кремообразных препаратов.

Таблетированные формы и кольца, содержащие эстрогены, менее эффективны, чем кремы, но применение крема часто некомфортно из-за необходимости использования аппликатора. Очевидно, назначение определенной формы препарата необходимо согласовывать с каждой пациенткой индивидуально [40].



Атрофические изменения в шейке матки могут затруднять оценку проведения онкоцитологического исследования. В возрастной группе, где программа скрининга проводится с пятилетним, а не с трехлетним интервалом, чрезвычайно важно, чтобы образцы цервикальных клеток были достаточными для адекватного исследования.

Более того, пациентки, у которых были выявлены атипические изменения на шейке матки, вряд ли вернутся для повторного исследования, если при взятии мазка они ощущали болезненность. Цилиндрический эпителий в менопаузе практически исчезает с влажной части шейки матки и находится в цервикальном канале, часто возникает атрезия цервикального канала, что затрудняет кольпоскопическую оценку. Целесообразно использовать местные эстрогены у женщин в постменопаузе, не принимающих системную МГТ в течение, по крайней мере, двух-трех месяцев, для подготовки к цервикальному скринингу.

Женщины, страдающие эстроген-зависимыми онкологическими заболеваниями (рак молочной железы, тела и шейки матки, рак яичников), представляют особую проблему для лечения климактерических нарушений. Симптомы урогенитальной атрофии – болезненность во влагалище, зуд и диспареуния – являются дополнительным психологическим бременем для онкологических больных, качество жизни которых трагически снижено. Большинство онкологов выступают против использования даже вагинальных эстрогенов у женщин, принимающих ингибиторы ароматазы. Но использование низких доз локальных эстрогенов возможно при применении тамоксифена, так как антиэстрогенный эффект тамоксифена перекрывает системный эффект локального эстрадиола, однако это решение должно приниматься совместно с хирургами и онкологами. Иногда, если симптомы тяжелые и прогноз онкологического заболевания стабильно положительный, можно рассмотреть целесообразность изменения пациентке терапии ингибиторами ароматазы на лечение тамоксифеном и разрешить лечение местными эстрогенами. Это решение принимается вместе с онкологом. Изменения в терапии онкологических больных важны также и по гуманитарным соображениям, так как на поздних стадиях опухолей качество жизни является наиболее важным фактором [41].

### **Оспемифен**

Оспемифен – это пероральный активный селективный модулятор рецепторов эстрогенов (SERM), который был лицензирован для использования в США с 2013 года. Биологическое действие опосредуется путем связывания оспемифена и его основного метаболита с рецепторами эстрогенов. В настоящее время в Европе указывается на лечение оспемифеном умеренных и тяжелых симптомов атрофии вульвы и влагалища у женщин в постменопаузе, которым не может быть назначена терапия интравагинальными эстрогенами.

Оспемифен может использоваться у женщин с раком молочной железы после завершения лечения, хотя он не был официально изучен для использования у женщин

с раком молочной железы в анамнезе. Кратковременные исследования показывают его эффективность при симптомах ГУМС (сухость во влагалище, диспареуния и сексуальная дисфункция) [42, 43]. На сегодняшний день существуют клинические исследования, в которых участвовали 2500 пациенток, но имеются данные о применении оспемифена только в течение 12 недель, хотя есть данные об эффективности и безопасности использования его в течение 52 недель. По-видимому, существуют безопасность применения оспемифена в отношении эндометрия [42, 43] и минимальный риск венозной тромбоэмболии [44]. Основными причинами прекращения лечения были приливы (8,5 %) и инфекции мочевых путей (6,5 %).

### **Лазерная терапия**

Вагинальная лазерная терапия сейчас предлагается в качестве амбулаторного лечения, которое не имеет побочных эффектов и обеспечивает заметное улучшение сексуальной функции. Теория основана на термоаблятивном воздействии на стенку влагалища, которая вызывает улучшение синтеза коллагена в вагинальной подслизистой оболочке. Лазерная энергия применяется на слизистую оболочку влагалища с использованием аппликаторов, способствующих более быстрому заживлению и регенерации вагинальной стенки. Существуют прототипы как для лазера на углекислом газе [45], так и для инфракрасного или эрбиевого лазера [46, 47].

Результаты лечения демонстрируют уменьшение симптомов атрофии влагалища (диспареунии и сухости), а также отдельных симптомов недержания мочи и склерозирующего лихена. Последние исследования длительностью от 12 до 18 месяцев наблюдения проводились у небольшого числа женщин. Установлено, что для получения лечебного эффекта необходимо три-четыре сеанса по 30 минут. Повторные курсы лечения, как правило, проводятся через год. Полагают, что женщины с хорошим качеством коллагена реагируют быстрее [47] и лазерная терапия эффективнее в сочетании с локальными эстрогенами [45]. Побочные явления, в том числе ожоги, изменения менструального цикла, выделения из влагалища и развитие недержания мочи отмечены у 11 % женщин. Лазерная терапия эффективнее при начале ее применения в перименопаузе или при появлении первых симптомов. Однако существуют работы, доказывающие неблагоприятное воздействие лазера на слизистую стенки влагалища [50, 51].

### **Дегидроэпиандростерон (DHEA)**

Дегидроэпиандростерон не оказывает системного влияния и во влагалище преобразуется в эстрадиол и андроген, и первоначальные исследования выглядят многообещающими [49, 52]. Он еще не зарегистрирован в Великобритании и России, и нет данных, подтверждающих его безопасность у пациентов с раком молочной железы в анамнезе. Также пока нет данных о его эффективности при гиперактивном мочевом пузыре. В настоящее время появился препарат на основе дегидроэпиандростерона в виде суппозитория, который также показал высокую эффективность и безопасность в терапии ГУМС.

### **Полипептиды мочевого пузыря крупного рогатого скота (Везустен)**

Для лечения гиперактивного мочевого пузыря как одного из симптомов ГУМС в последние годы, помимо традиционного применения М-холинолитиков и селективного агониста бета-3 адренорецепторов, с 2022 г. в группе средств для лечения учащенного мочеиспускания и недержания мочи появился новый вид лекарственных препаратов – полипептиды мочевого пузыря.

Экспериментальные исследования установили ключевой механизм действия короткоцепочечных полипептидных биорегуляторов, заключающийся в регуляции экспрессии генов, синтеза белков и реализующийся через каскад пептидных сигналов. Регуляторные пептиды способны предотвращать повреждения ДНК и усиливать интенсивность репаративных процессов [53, 54].

Протеом и пептидом мочевого пузыря (МП) – это совокупность белков и пептидов, которые вырабатываются клетками разных слоев МП за определенный отрезок времени. В уротелии обнаружено 52 белка и пептида, основными задачами которых является регуляция активности вегетативной иннервации МП, 17 протеинов, участвующих в процессах репарации стенки МП, и 3 белка, отвечающих за мышечный тонус. Состав протеома стабилен и одинаков у многих здоровых млекопитающих, однако его состав меняется при развитии патологических изменений в МП. Установлено, что у пациентов с гиперактивным ГМП состав протеома значительно отличается: почти 40% белков, характерных для здорового уротелия, отсутствуют, а 19,5% белков выделяются исключительно при ГМП. Полагают, что особенно перспективной может быть терапия, способная регулировать локальную экспрессию генов и состав протеома органа [54, 55].

Таким препаратом является Везустен®, созданный на основе регуляторных пептидов молекулярной массой не более 10 кДа, полученных из МП бычков. В процессе доклинических и клинических исследований подтверждена его безопасность (отсутствие токсического, аллергического, иммуногенного и мутагенного эффектов) и тканеспецифичность, т.е. влияние только на МП, с прицельным воздействием на показатели функциональной активности (массу, объем и их соотношение, количество остаточной мочи). Отмечена высокая эффективность Везустана® на доклинической модели и в клинических исследованиях ГМП (нормализовались сократительная и эвакуаторная функции МП, а также показатели внутрипузырного давления и эластичности стенки МП по данным цистометрии), что позволило с успехом применять этот препарат для лечения ГУМС, в частности, гиперактивного мочевого пузыря у женщин в постменопаузе [55, 56].

### **Заключение**

- Урогенитальная атрофия – часто недооцененное распространенное заболевание, но частота применения и эффективность локальных эстрогенов низкая.
- Женщины в современном мире социально активны, отмечается более высокая продолжительность жизни, чем в предыдущие годы, и женщины больше заботятся о качестве жизни.

- Лечение следует продолжать длительно, так как после прекращения терапии возникает рецидив симптомов урогенитальной атрофии в любом сочетании. Все препараты эстрогенов для локального применения эффективны, и поэтому следует учитывать предпочтение пациентки.
- Прогестерон не показан для защиты эндометрия, и местное лечение эстрогенами является безопасным с точки зрения венозной тромбоэмболии и риска развития рака эндометрия и молочной железы.
- Вагинальные увлажнители и смазочные средства могут использоваться в сочетании с натуральными эстрогенами или отдельно в тех случаях, когда существуют медицинские противопоказания к лечению эстрогенами. Появляются данные о новых методах лечения, но еще очень мало данных об их эффективности и безопасности.

### **Список литературы / References**

1. Коротких Н.В., Мошуров И.П., Самофалова О.В. и др. Комплексная терапия и профилактика вульвовагинальной атрофии после специального лечения у онкогинекологических больных. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (19): 6–11. Korotkikh N.V., Moshurov I.P., Samofalova O.V. et al. Complex therapy and prevention of vulvovaginal atrophy after special treatment in oncogynecological patients. Effective pharmacotherapy. 2024; 20 (19): 6–11. (In Russ.). DOI: 10.33978/2307-3586-2024-20-19-6-11
2. Балан В.Е., Зароченцева Н.В., Кручинина Е.В., Тихомирова Е.В., Жильцова А.А. Тактика ведения женщин с генитоуринным синдромом в перименопаузе и постменопаузе: учебно-методическое пособие. М., 2024. Balan V.E., Zarochentseva N.V., Kruchinina E.V., Tikhomirova E.V., Zhiltsova A.A. Tactics of managing women with genitourinary syndrome in perimenopause and postmenopause: a teaching aid. M., 2024. (In Russ.).
3. Тихомирова Е.В., Балан В.Е., Кручинина Е.В., Балан П.В., Титченко Ю.П., Ловыгина Т.В., Яшук В.Я. Возможности негормональной терапии при генитоуринном синдроме. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (34): 6–13. Tikhomirova E.V., Balan V.E., Kruchinina E.V., Balan P.V., Titchenko Yu.P., Lovygina T.V., Yatsyuk V. Ya. Possibilities of non-hormonal therapy for genitourinary syndrome. Effective pharmacotherapy. 2022; 18 (34): 6–13. (In Russ.).
4. Мальцева А.И., Гафарова Е.А. Альтернативная терапия генитоуринного менопаузального синдрома у женщин. Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции. 2023; 1. Maltseva L.I., Gafarova E.A. Alternative therapy of genitourinary menopausal syndrome in women. Maltseva L.I., Gafarova E.A., Issues of practical colposcopy. Genital infections 2023; 1. (In Russ.).
5. BMS – Consensus statement Joan Pitkin; on behalf of the British Menopause Society medical advisory council Post Reproductive Health. 2018; 24 (3): 133–138.
6. Levine KB, Williams RE and Hartmann KE. Vulvovaginal atrophy is strongly associated with female sexual dysfunction among sexually active postmenopausal women. Menopause. 2008; 15: 661–666.
7. Sarrel PM. Effects of hormone replacement therapy on sexual psychophysiology and behavior in postmenopause. J. Womens Health Gend Based Med. 2000; 9: S25–S32. Review. Erratum in: J. Womens Health Gend Based Med. 2001; 10: 91.
8. Dennerstein L, Randolph J, Taffe J. et al. Hormones, mood, sexuality, and the menopausal transition. Fertil Steril. 2002; 77: S42–S48.
9. Banks J, Batfay GD, Nazroo J, and Stepoe A. The dynamics of ageing: evidence from the English Longitudinal Study of Ageing 2002–15 (Wave 7). ESRC & IFS: London, 2016.
10. Samsioe G, Jansson I, Mellstrom D. et al. Occurrence, nature and treatment of urinary incontinence in a 70-year-old female population. Maturitas. 1985; 7: 335–342.
11. Van Geelen JM, van de Weijer PH, Arnolds HT. Urogenital symptoms and resulting discomfort in non-institutionalized Dutch women aged 50–75 years. Int Urogynecol J. Pelvic Floor Dysfunct. 2000; 11: 9–14.
12. Davila GW, Singh A, Karapanagiotou I. et al. Are women with urogenital atrophy symptomatic? Am. J. Obstet Gynecol 2003; 188: 382–388.
13. Nofelovitz M, Funk S, Nanavati N. et al. Estradiol absorption from vaginal tablets in postmenopausal women. Obstet Gynecol. 2002; 99: 556–562.
14. Sturdee DW, Panay N and International Menopause Society Writing Group. Recommendations for the management of post-menopausal vaginal atrophy. Climacteric. 2010; 13: 509–522.
15. Portman DJ, Gass MLS, Kingsberg S. et al Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the international society for the study of women's sexual health and the North American Menopause Society Menopause. J. North Am Menopause Soc. 2014; 21: 1063–1068.
16. Blakeman PJ, Hilton P, Bulmer JN. Oestrogen and progesterone receptor expression in the female lower urinary tract, with reference to oestrogen status. BJU Int. 2000; 86: 32–38.
17. Smith P. Estrogens and the urogenital tract. Studies on steroid hormone receptors and a clinical study on a new estradiol-releasing vaginal ring. Acta Obstet Gynecol Scand Suppl. 1993; 157: 1–26.
18. Zhu L, Lang JH, Feng RE. et al. Study on estrogen receptor around levator ani muscle for female stress urinary incontinence. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2004; 39: 655–657.
19. Sarrel PM. Sexuality and menopause. Obstet Gynecol. 1990; 75: 265–305; discussion 315–355.
20. Bachmann GA, Leiblum SR. The impact of hormones on menopausal sexuality: a literature review. Menopause. 2004; 11: 120–130.
21. Laan E, Everaerd W, Evers A. Assessment of female sexual arousal: response specificity and construct validity. Psychophysiology. 1995; 32: 476–485.
22. Bygdeman M, Swahn ML. Replens versus dienoestrol cream in the symptomatic treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. Maturitas. 1996; 23: 259–263.

23. Петрухин В. А., Тихомирова Е. В., Балан В. Е., Кручинина Е. В., Титченко Ю. П., Жильцова А. А., Яцук В. Я. Возможности негормональной терапии генитоуринарного менопаузального синдрома. Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции. 2024; 1: 34–43.
24. Petrukhin V. A., Tikhomirova E. V., Balan V. E., Kruchina E. V., Titchenko Yu. P., Zhiltsova A. A., Yatsyuk V. Ya. Possibilities of non-hormonal therapy of genitourinary menopausal syndrome. Issues of practical colposcopy Genital infections. 2024; 1: 34–43. (In Russ.).
25. Biglia N, Peano E, Sgandura P, et al. Low-dose vaginal estrogens or vaginal moisturizer in breast cancer survivors with urogenital atrophy: a preliminary study. Gynecol Endocrinol. 2010; 26: 404–412.
26. Edwards D, Panay N. Treating vulvovaginal atrophy/ genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition? Climacteric. 2016; 19: 151–161.
27. Rosen AD, Rosen T. Study of condom integrity after brief exposure to over the counter vaginal preparations. South Med J. 1999; 92: 305–307.
28. NICE Menopause guideline: diagnosis and management [NG23]. November 2015.
29. Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2006; (4): CD001500. Review. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2016; 8: CD001500. PubMed PMID: 17054136.
30. Al-Baghdadi O, Ewies AA. Topical estrogen therapy in the management of postmenopausal vaginal atrophy: an up-to-date overview. Climacteric. 2009; 12: 91–105.
31. Ulrich LS, Naessen T, Elia D, et al. VAG-1748 trial investigators. Endometrial safety of ultra-low-dose Vagifem 10 microg in postmenopausal women with vaginal atrophy. Climacteric. 2010; 13: 228–237.
32. Haspels AA, Luisi M, Kicovic PM. Endocrinological and clinical investigations in postmenopausal women following administration of vaginal cream containing oestriol. Maturitas. 1981; 3: 321–327.
33. Constantine GD, Simon JA, Pickar JH, et al; REJOICE Study Group. The REJOICE trial: a phase 3 randomized, controlled trial evaluating the safety and efficacy of a novel vaginal estradiol soft-gel capsule for symptomatic vulvar and vaginal atrophy. Menopause. 2017; 24: 409–416.
34. Cardozo L, Bachmann G, McClish D, et al. Metaanalysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. Obstet Gynecol. 1998; 72: 722–727.
35. Cardozo L, Lose G, McClish D, et al. A systematic review of estrogens for recurrent urinary tract infections: third report of the hormones and urogenital therapy (HUT) committee. Int Urogynecol J. Pelvic Floor Dysfunct. 2001; 12: 15–20.
36. Cardozo L, Lose G, McClish D, et al. A systematic review of the effects of estrogens for symptoms suggestive of overactive bladder. Acta Obstet Gynecol Scand. 2004; 83: 892–897.
37. Sant M, Galea P, Brincat MP. A comparative study between oestrogen replacement therapy, anticholinergic treatment and a combination of both in the management of detrusor instability in postmenopausal women. In: Book of Abstracts, The 10th World Congress on the menopause. Berlin, 2002.
38. Балан В. Е., Тихомирова Е. В. Синдром гиперактивного мочевого пузыря. Учебно-методическое пособие для врачей. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2024.
39. Balan V. E., Tikhomirova E. V. Overactive bladder syndrome: A teaching aid for doctors. Moscow: GEOTAR-Media, 2024. (In Russ.).
40. NICE Urinary incontinence in women: management clinical guideline nice.org.uk/guidance/cg171 [2015].
41. Fantl JA, Cardozo L, McClish DK. Estrogen therapy in the management of urinary incontinence in postmenopausal women: a meta-analysis. First report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. Obstet Gynecol. 1994; 83 (1): 12–18.
42. Henalla SM, Hutchins CJ, Robinson P, et al. Non-operative methods in the treatment of female genuine stress incontinence of urine. J. Obstet Gynaecol. 2009; 9: 222–225.
43. Nappi RE, Kokot-Kierepa M. Vaginal health: insights, views & attitudes (VIVA) – results from an international survey. Climacteric. 2012; 15: 36–44.
44. Woyka J, Tanna N, Abernthy K, et al. A menopause service for women with breast cancer or at high risk from breast cancer. EJSO 2009; 35: 1226–1227.
45. Portman D, Palacios S, Nappi RE, et al. Ospemifene, a non-oestrogen selective oestrogen receptor modulator for the treatment of vaginal dryness associated with menopausal vulvar and vaginal atrophy: a randomised, placebo-controlled, phase III trial. Maturitas. 2014; 78: 91–98.
46. Constantine G, Graham S, Portman DJ, et al. Female sexual function improved with ospemifene in postmenopausal women with vulvar and vaginal atrophy: results of a randomized, placebo-controlled trial. Climacteric. 2015; 18: 226–232.
47. Simon JA, Altomare C, Cort S, et al. Overall safety of ospemifene in postmenopausal women from placebo-controlled Phase 2 and 3 trials. J. Womens Health (Larchmt) 2018; 27: 14–23.
48. Salvatore S, Pilsouni E, Del Deo, et al. Sexual function in women suffering from genitourinary syndrome of menopause treated with fractionated CO(2) laser. Sex Med Rev. 2017; 5: 486–494.
49. Gambacciani M, Levancini M, Russo E, et al. Long-term effects of vaginal erbium laser in the treatment of genitourinary syndrome of menopause. Climacteric 2018; 21: 148–152.
50. Mikic AN, et al. 415 Use of vaginal erbium laser in treatment of vaginal relaxation syndrome and pelvic floor dysfunction. JISM. 2017; 14: S126–S127.
51. Labrie F, Archer DF, Koltun W, et al. Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause. Menopause. 2016; 23: 243–256.
52. Labrie F, Archer DF, Bouchard C, et al. Prasterone has parallel beneficial effects on the main symptoms of vulvovaginal atrophy: 52-week open-label study. Maturitas. 2015; 81(1): 46–56.
53. Prefi Mario, Vieira-Baptista Pedro, Digesu Giuseppe, Bretschneider Carol, Damaser Margot, Demirkesen Oktay, Heller Debra, Mangir Naside, Marchitelli Claudia. The Clinical Role of LASER for Vulvar and Vaginal Treatments in Gynecology and Female Urology: An ICS/ISSVD Best Practice Consensus Document Journal of Lower Genital Tract Disease. 2019 Apr23; 2: 151–160.
54. Stewart WF, Corey R, Herzog AR, Wein A, Norton PA, Payne C, et al. Prevalence of overactive bladder in women: results from the Noble Program. Int Urogynecol J. 2001; 12: S66.
55. Reilly K, Milsom I, Irwin D, Hunskaar S, Kopp Z, Herschorn S, et al. Prevalence of incontinence and overactive bladder: European results from the EPIC study. Eur. Urol. (suppl.) 2006; 5: 116.
56. Малинин В. В., Морозов В. Г. Механизмы пептидной регуляции гомеостаза. В монографии: Клиническая фармакология тимогена / под ред. В. С. Смирнова. СПб., 2003. С. 106.
57. Malinin V. V., Morozov V. G. Mechanisms of peptide regulation of homeostasis. In the monograph Clinical pharmacology of thymogen, ed. V. S. Smirnov. St. Petersburg, 2003. P. 106. (In Russ.).
58. Пушкарь Д. Ю., Гамидов С. И., Гомберг В. Г., Гураль А. К., Евдокимов М. С., Касян Г. П., Кузьмин И. В., Рыжак Г. А., Спивак Л. Г. Везустим: первые результаты применения в рамках клинического исследования у пациентов с гиперактивным мочевым пузырем. Эксперим. и клин. урология. 2020; 3: 34–51.
59. Pushkar D. Yu., Gamidov S. I., Gomberg V. G., Gural AK, Evdokimov MS, Kasyan GR, Kuzmin IV, Ruzhak GA, Spivak G. G. Vesusit: first results of use in a clinical trial in patients with overactive bladder. Experimental and Clinical Urology 2020; 3: 34–51. (In Russ.).
60. Пушкарь Д. Ю., Куприянов Ю. А., Гамидов С. И., Кривобородов Г. Г., Спивак Л. Г., Аль-Шукри С. Х., Лерман Д. М., Гомберг В. Г., Богдан Е. Н., Шукин В. Л., Чибиров К. Х., Гелашвили В. В., Гураль А. К., Кешисhev Н. Г., Старосельская М. А., Бастрикова Н. А. Оценка безопасности и эффективности лекарственного препарата Везустен® у пациентов с гиперактивным мочевым пузырем. Урология. 2022; 3.
61. Pushkar D. Yu., Kupriyanov Yu. A., Gamidov S. I., Krivoborodov G. G., Spivak L. G., Al-Shukri S. Kh., Lerman D. M., Gomberg V. G., Bogdan E. N., Shchukin V. L., Chibirov K. Kh., Gelashvili V. V., Gural A. K., Keshishev N. G., Staroselskaya M. A., Bostrikova N. A. Evaluation of the safety and efficacy of the drug Vesusit® in patients with overactive bladder. Journal of Urology. 2022; 3. (In Russ.).
62. Тихомирова Е. В., Балан В. Е., Чулкова Е. А., Орлова С. А., Журавель А. С., Титченко Ю. П. Опыт применения препарата, содержащего полипептиды мочевого пузыря крупного рогатого скота, в терапии пациенток с гиперактивным мочевым пузырем в перименопаузе. Российский вестник акушера-гинеколога. 2024; 24 (3).
63. Tikhomirova E. V., Balan V. E., Chulkova E. A., Orlova S. A., Zhuravel A. S., Titchenko Yu. P. The experience of using a drug containing the polypeptide of the bladder of cattle in the treatment of patients with hyperacurular bladder in perimenopause Russian bulletin of the obstetrician-gynecologist. 2024; 24 (3). (In Russ.).

Статья поступила / Received 29.01.2025  
Получена после рецензирования / Revised 04.02.2025  
Принята в печать / Accepted 11.02.2025

#### Сведения об авторах

**Тихомирова Елена Владиславовна**, к.м.н., зав. кафедрой «Сестринское дело»<sup>1</sup>. E-mail: helitk03@gmail.com. ORCID: 0000-0002-2977-323X  
**Балан Вера Ефимовна**, д.м.н., проф., проф. кафедры акушерства и гинекологии<sup>2</sup>. E-mail: balanmed@gmail.com. ORCID ID: 0000-0002-2364-6838  
**Чулкова Елена Александровна**, к.м.н., зав. кафедрой внутренних болезней<sup>1</sup>. E-mail: chulkova.synergy@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4424-9062  
**Орлюк Мария Анатольевна**, к.м.н., зав. кафедрой «Хирургические болезни»<sup>1</sup>. E-mail: 4677437@inbox.ru. ORCID: 0009-0000-0176-4588  
**Абанина Ольга Вячеславовна**, к.м.н., декан медицинского факультета<sup>1</sup>. E-mail: olga32100@yandex.ru ORCID: 0000-0002-4222-5932  
**Моисеева Елена Константиновна**, руководитель образовательных программ СПО медицинского факультета<sup>1</sup>. E-mail: ekmoistvtva@list.ru. ORCID: 0009-0001-2450-84  
**Яцук Валентина Яковлевна**, д.фарм.н., проф., проф. кафедры общей и биоорганической химии<sup>3</sup>. E-mail: oxana7712@mail.ru

<sup>1</sup> НОУ ВО «Московский финансово-промышленный университет „Синергия“», Москва, Россия  
<sup>2</sup> Кафедра акушерства и гинекологии ФУВ «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», Москва, Россия  
<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия

Автор для переписки: Тихомирова Елена Владиславовна. E-mail: helitk03@gmail.com.

#### About authors

**Tikhomirova Elena V.**, PhD Med, head of Dept of Nursing<sup>1</sup>. Email: helitk03@gmail.com. ORCID: 0000-0002-2977-323X  
**Balan Vera E.**, DM Sci (habil.), professor, professor at Dept of Obstetrics and Gynecology<sup>2</sup>. E-mail: balanmed@gmail.com. ORCID ID: 0000-0002-2364-6838  
**Tchoukova Elena A.**, PhD Med, head of Dept of Internal Medicine<sup>1</sup>. E-mail: chulkova.synergy@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4424-9062  
**Orlyuk Maria A.**, PhD Med, head of Dept of Surgical Diseases<sup>1</sup>. E-mail: 4677437@inbox.ru ORCID 0009-0000-0176-4588  
**Abanina Olga V.**, PhD Med, dean of the Faculty of Medicine<sup>1</sup>. E-mail: olga32100@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-4222-5932  
**Moiseeva Elena K.**, head of Educational Programs of Secondary Vocational Education of the Faculty of Medicine<sup>1</sup>. E-mail: ekmoistvtva@list.ru. ORCID: 0009-0001-2450-84  
**Yatsyuk Valentin A.**, Dr Pharmaceutical Sci, professor, professor at Dept of General and Bioorganic Chemistry<sup>3</sup>. E-mail: oxana7712@mail.ru

<sup>1</sup> Moscow University for Industry and Finance "Synergy", Moscow, Russia  
<sup>2</sup> Dept of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Improvement of Doctors at M. F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia  
<sup>3</sup> Kursk State Medical University, Kursk, Russia

Corresponding author: Tikhomirova Elena V. Email: helitk03@gmail.com

**Для цитирования:** Тихомирова Е. В., Балан В. Е., Чулкова Е. А., Орлюк М. А., Абанина О. В., Моисеева Е. К., Яцук В. Я. Основные современные методы лечения генитоуринарного менопаузального синдрома. Медицинский алфавит. 2025; (7): 16–21. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-7-16-21>

**For citation:** Tikhomirova E. V., Balan V. E., Chulkova E. A., Orlyuk M. A., Abanina O. V., Moiseeva E. K., Yatsyuk V. Ya. The main modern methods of treatment of genitourinary menopausal syndrome. Medical alphabet. 2025; (7): 16–21. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-7-16-21>



# Особенности тромбоцитарного гемостаза у беременных с дефицитом протеина С и дефицитом протеина S: неканонический подход оценки

С. А. Гаспарян<sup>1</sup>, С. М. Ахмедова<sup>2</sup>, О. Ф. Серова<sup>1</sup>, И. А. Василенко<sup>3</sup>, В. Б. Метелин<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна», Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Россия

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Российский государственный университет имени А. Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство)» Минобрнауки России, Москва, Россия

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Совершенствование методов диагностики нарушений тромбоцитарного гемостаза у пациенток с тромбофилией (дефицит протеина С и дефицит протеина S) и осложненным течением беременности.

**Материалы и методы.** Обследованы 80 женщин в возрасте от 18 до 43 лет (Me 37,7 [18; 43]), из них 20 небеременных женщин (группа 1 [контроль]) и 60 беременных на сроке гестации 12–14 недель: 30 беременных с тромбофилией (дефицит протеина S и дефицит протеина C) (группа 2) и 30 – с физиологической беременностью (группа 3). Для оценки состояния тромбоцитарного звена гемостаза использовали стандартные гематологические показатели и индексы, метод импедансной агрегатометрии. Морфоденситометрическое исследование тромбоцитов проводили в режиме реального времени на живых нефиксированных и неокрашенных клетках с использованием безреагентной технологии количественного фазового имиджинга (QPI) на базе отечественного оптического аппаратно-программного комплекса МИМ 340 (ООО «Швабе», Москва).

**Результаты.** Дана оценка гетерогенности циркулирующей популяции тромбоцитов у женщин вне беременности, беременных с тромбофилией и физиологическим течением беременности. Соотношение функциональных типов клеток (форм покоя, тромбоцитов с низким и высоким уровнем активности, дегенеративно измененных) составило 63,2, 21,5, 13,2 и 2,1; 57,4, 25,2, 14,3 и 3,1; 61,1, 23,2, 13,4 и 2,3% соответственно. Размерные параметры циркулирующих тромбоцитов у пациенток с тромбофилией отличались большими значениями диаметра и периметра на 16,0 и 21,9% ( $p < 0,05$ ) по отношению к показателям вне беременности и на 7,4 и 9,9% соответственно по отношению к группе с физиологической беременностью. Корреляционный анализ соответствия морфоденситометрических показателей тромбоцитов с результатами исследования их агрегационной активности клеток показал наличие связи между ними.

**Заключение.** Полученные данные расширяют теоретические представления о функционировании тромбоцитарного звена при физиологической беременности и тромбофилиях, демонстрируют эффективность и целесообразность применения безреагентной технологии количественного фазового имиджинга для персонализированной оценки тромбоцитарного гемостаза у беременных.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** беременность, тромбофилия, дефицит протеина S, дефицит протеина C, гемостаз, тромбоциты, количественный фазовый имиджинг (QPI).

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Features of platelet hemostasis in pregnant women with protein C deficiency and protein S deficiency: a non-canonical assessment approach

S. A. Gasparyan<sup>1</sup>, S. M. Akhmedova<sup>2</sup>, O. F. Serova<sup>1</sup>, I. A. Vasilenko<sup>3</sup>, V. B. Metelin<sup>3</sup>

<sup>1</sup> A. I. Burnazyan State Research and Development Center, Medical and Biological University of Innovation and Continuous Education, Moscow, Russia

<sup>2</sup> State Medical University, Stavropol, Russia

<sup>3</sup> Russian State University named after A. N. Kosygin, Moscow, Russia

## SUMMARY

**The purpose of the study** is to improve diagnostic methods for platelet hemostasis disorders in patients with thrombophilia (protein C deficiency and protein S deficiency) and complicated pregnancy.

**Material and methods.** The study involved 80 women aged 18 to 43 years (Me 37.7 [18; 43]), including 20 non-pregnant women (group 1 [control]) and 60 pregnant women at 12–14 weeks of gestation: 30 pregnant women with thrombophilia (protein S deficiency and protein C deficiency) (group 2) and 30 with physiological pregnancy (group 3). Standard hematological parameters and indices and the impedance aggregatometry method were used to assess the state of the platelet link of hemostasis. Morphodensitometric study of platelets was performed in real time on living unfixed and unstained cells using reagent-free quantitative phase imaging technology (QPI) based on the domestic optical hardware and software complex MIM 340 (OOO Shvabe, Moscow).

**Results.** The heterogeneity of the circulating platelet population was assessed in women outside pregnancy, pregnant women with thrombophilia, and in physiological pregnancy. The ratio of functional cell types (resting forms, platelets with low and high activity, degeneratively altered) was 63.2, 21.5, 13.2 and 2.1%; 57.4, 25.2, 14.3 and 3.1%; 61.1, 23.2, 13.4 and 2.3%, respectively. The size parameters of circulating platelets in patients with thrombophilia differed in greater values of diameter and perimeter by 16.0% and 21.9% ( $p < 0.05$ ) in relation to the parameters outside pregnancy and by 7.4% and 9.9%, respectively, in relation to the group with physiological pregnancy. Correlation analysis of the correspondence of morphodensitometric parameters of platelets with the results of the study of their cell aggregation activity showed the presence of a connection between them.

**Conclusion.** The obtained data expand theoretical understanding of the functioning of the platelet link during physiological pregnancy and thrombophilia, demonstrate the effectiveness and feasibility of using reagent-free quantitative phase imaging technology for personalized assessment of platelet hemostasis in pregnant women. Ionic activity of cells showed the presence of a connection between them.

**KEYWORDS:** pregnancy, thrombophilia, protein S deficiency, protein C deficiency, hemostasis, platelets, quantitative phase imaging (QPI).

**CONFLICT OF INTEREST.** The authors declare that they have no conflicts of interest.



## Введение

Последние годы ознаменовались важными достижениями в изучении этиологических факторов и патогенетических механизмов развития различных акушерских осложнений, что способствовало пересмотру системы взглядов на роль гемостазиологических нарушений, в основе которых лежат наследственные и/или приобретенные дефекты [1–3].

Считается, что до 80 % синдромов и осложнений течения беременности связаны с предрасположенностью к тромбообразованию: невынашивание, синдром потери плода, отслойка плаценты, венозные тромбозы и тромбоэмболии, преэклампсия, неудачи экстракорпорального оплодотворения и др. [4–6].

Особое внимание приковано к раннему выявлению у беременных тромбофилий, проявляющихся в форме повышенной склонности организма женщины к тромбообразованию и обуславливающих высокий риск тромбоэмболических осложнений, нарушающих нормальное развитие и функционирование плаценты и маточно-плацентарного кровотока [7, 8].

Гипергомоцистеинемию, дефицит антитромбина III, мутацию Лейден и мутации других факторов свертывания относят к наиболее значимым полиморфизмам генов тромбофилии. В то же время отдельного внимания заслуживают дефициты протеинов С и S. Распространенность дисфункции этих естественных антикоагулянтных факторов не так высока: встречаемость дефицита протеина С среди общей когорты населения составляет 0,2–0,3 %, дефицита протеина S – <0,1 %. Однако статистика свидетельствует, что у женщин с дефицитом протеина С или дефицитом протеина S и отягощенным семейным анамнезом в плане ВТЭО риск развития тромбозов возрастает до 1,7 (95 % ДИ 0,4–8,9) и 6,6 % (95 % ДИ 2,2–14,7) соответственно [9–11].

Немаловажную роль в формировании тромбоэмболических состояний играет клеточное звено гемостаза. Имеются сведения о роли тромбоцитов в имплантации, плацентации, васкулогенезе, поддержании плацентарной гемоперфузии, модификации эндометрия при беременности, включая реакции асептического воспаления [12, 13]. В настоящее время установлено, что функциональное состояние тромбоцитов связано не только с их гемостатическими и тромбогенными свойствами. Тромбоциты участвуют в депонировании и транспорте биологически активных веществ, в частности цитокинов, в иммунных и воспалительных реакциях организма, тромбоциты могут фагоцитировать бактерии и вирусы [14]. В последние годы появились новые данные о тесном взаимодействии механизмов воспаления, коагуляции, эндотелиально-клеточной дисфункции в едином блоке патофизиологических реакций, что требует дальнейшего исследования [15, 16].

Поэтому одним из перспективных аспектов исследований в этой области является поиск информативных методов мониторинга состояния гемостаза беременных как в условиях выявления тромбофилий, так и при физиологически протекающей беременности [17, 18]. Данные литературы неоднозначны относительно диагностических и прогностических возможностей современных лабора-

торных исследований при их сопоставлении с анамнезом и клиникой [19–21]. Поэтому оценка функциональной активности тромбоцитов не теряет своей актуальности и значимости в клинической практике [22, 23].

Прогресс в эффективной диагностике тромбоэмболических состояний, мониторинге основных гемостазиологических показателей, оценке морфофункционального состояния тромбоцитов непосредственным образом связан с внедрением в медицинскую практику новых биомедицинских технологий.

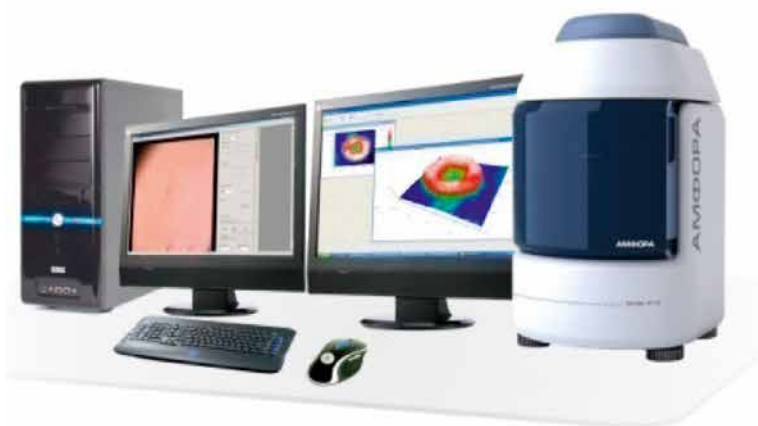
**Цель исследования:** совершенствование методов диагностики нарушений тромбоцитарного гемостаза у пациенток с тромбофилией (дефицит протеина С и дефицит протеина S) и осложненным течением беременности.

## Материалы и методы

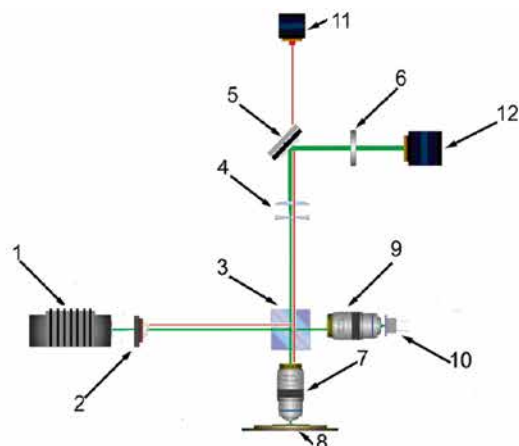
Обследованы 80 женщин в возрасте от 18 до 43 лет (Me 37,7 [18; 43]), из них 20 небеременных женщин (группа 1 [контроль]) и 60 беременных на сроке гестации 12–14 недель: 30 беременных с тромбофилией (дефицит протеина S и дефицит протеина С) (группа 2) и 30 – с физиологической беременностью (группа 3).

Критерии включения в группу 1: возраст от 18 до 45 лет; неотягощенный наследственный и акушерский анамнез; отсутствие антикоагулянтной или антиагрегантной терапии; наличие информированного согласия пациентки на участие в исследовании. Критерии исключения: возраст до 18 лет и старше 45 лет; тяжелые экстрагенитальные заболевания; онкологические заболевания; отказ от участия в исследовании. Критерии включения в группу 2: возраст от 18 до 45 лет; одноплодная беременность; отягощенный анамнез по ВТЭО; отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (ОАГА) (привычное невынашивание, тромбоз сосудов пуповины, антенатальная гибель плода, рождение детей с ЗРП, тяжелая преэклампсия (ПЭ), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты); верифицированный диагноз тромбофилии (дефицит протеина S и дефицит протеина С); наличие информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения: возраст до 18 лет и старше 45 лет; тяжелые экстрагенитальные заболевания; многоплодная беременность; онкологические заболевания; другие тромбофилии высокого риска; отказ от участия в исследовании. Критерии включения в группу 3: возраст женщин от 18 до 45 лет; физиологическое течение беременности на момент обследования; неотягощенный наследственный и акушерский анамнез; наличие информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения: возраст до 18 лет и старше 45 лет; многоплодная беременность; тяжелые экстрагенитальные заболевания; онкологические заболевания; отказ от участия в исследовании.

Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом ГБОУ ВО «СтГМУ» Минздрава России (протокол № 97 от 15 апреля 2021 г.). Всем пациенткам проведено обследование в соответствии с клиническими рекомендациями «Нормальная беременность» (2023) и «Венозные осложнения во время беременности и послеродовом периоде. Акушерская тромбоэмболия» (2022).



А



Б

Рисунок 1. Внешний вид аппаратно-программного комплекса МИМ 340 (ООО «Швабе») (А) и оптическая схема микроскопа (Б). 1 – лазер; 2 – светодиод (белый свет); 3 – светоделитель; 4 – тубусная линза; 5 – поворотное зеркало; 6 – проектив; 7 – микрообъектив предметного плеча; 8 – исследуемый объект; 9 – микрообъектив опорного плеча; 10 – фазовый модулятор; 11 – цифровая камера навигационного канала; 12 – цифровая камера измерительного канала

Для общей оценки состояния тромбоцитарного звена гемостаза в клинических группах использовали стандартные показатели, полученные на автоматическом гематологическом анализаторе UniCel DxH 800 Beckman Coulter (США): количество тромбоцитов (PLT), средний объем тромбоцитов (MPV) и коэффициент вариации тромбоцитов по объему (PDW).

Морфоденситометрическое исследование тромбоцитов проводили в режиме реального времени на живых нефиксированных и неокрашенных клетках с использованием безреагентной технологии количественного фазового имиджинга на базе отечественного оптического аппаратно-программного комплекса МИМ 340 (ООО «Швабе», Москва). Венозную кровь в объеме 4 мл заготавливали в вакуумные пробирки с ЭДТА. Для приготовления плазмы, обогащенной тромбоцитами, цельную кровь центрифугировали при 1000 об/мин в течение 5 мин, взвесью клеток заполняли стандартную камеру Горяева с зеркальным напылением на рабочей поверхности. В работе использовали два оптических канала (белого света и лазер с длиной волны 532 нм), что позволяло работать в двух режимах: навигационном – для поиска необходимого объекта и измерительном (рис. 1). Технические характеристики МИМ-340: в навигационном канале для объектива 20х разрешающая способность: в латеральной плоскости (X, Y) – не менее 300 нм; в измерительном канале для объектива 20х разрешающая способность в латеральной плоскости (X, Y) – не менее 100 нм, в аксиальном направлении (Z) – не менее 0,2 нм.

Объем выборки в каждой пробе составлял 100–200 клеток. Для визуализации внутренней архитектуры изучаемого цитобъекта использовали программу Visualizer с возможностью градиентной фильтрации изображения для получения детального фазового портрета каждой клетки с выделением областей различной крутизны рельефа. Результат обратного преобразования цифрового массива в видимое изображение и восстановление фазовой визуализации тромбоцита, а также морфоденситометрические параметры каждой клетки и всей популяции выводили на дисплей в виде таблицы и серии графиков.

В качестве референтного метода для оценки функциональной активности тромбоцитов использовали импедансную агрегатометрию на анализаторе агрегации тромбоцитов CHRONO-LOG 700 с индуктором агрегации – раствором аденозиндифосфата (АДФ) в концентрации 0,5 мкМоль. Для оценки функциональной активности тромбоцитов забор крови производили в вакуумные пробирки с 3,8 % цитрата натрия. Кровь исследовали в течение 30–40 минут от момента взятия. Результат представляли в виде кривой изменения электрического потенциала и анализировали следующие показатели: время от момента добавления индуктора до начала агрегации тромбоцитов (Lag Time, сек), максимальное значение изменения электрического потенциала (амплитуду агрегации, ом) и площадь под кривой агрегации (area under curve – AUC, ом×сек).

Обработку полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных программ SPSS Statistics 21.0. Были использованы методы оценки значений медианы (Me), а также величины ДИ – доверительного интервала. Для оценки достоверности различий между группами при нормальном распределении признака использовали критерий Стьюдента, непараметрический критерий Манна – Уитни использовался для оценки уровня отличий в сравниваемых группах числовых данных с распределением, отличным от нормального, статистически значимыми считали различия при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты

Используемые в настоящее время методы оценки состояния тромбоцитарного гемостаза в лабораторной практике весьма ограничены и часто недостаточно информативны. Анализ стандартных тромбоцитарных показателей в гематологическом анализе крови PLT, MPV, и PDW не выявил существенных различий в клинических группах. Так, количество тромбоцитов оставалось практически неизменным и не имело диагностического значения: в срок 12–14 недель у беременных в группах 2 и 3 результаты подсчета тромбоцитов составили

247,3±78,5 и 239,9±89,5 против 214,3±69,2×10<sup>9</sup>/л в группе 1 (p>0,05). Отмечена тенденция к увеличению индекса MPV (фл): 8,7±3,1 и 8,2±2,3 в группах 2 и 3 против 7,4±1,9 в группе 1 (p>0,05). Аналогичные статистически незначимые изменения зарегистрированы по отношению к коэффициенту вариации тромбоцитов по объему (PDW, %), который составил у беременных с тромбофилией 17,2±4,7, с физиологической беременностью – 15,4±3,5, вне беременности – 15,1±3,9 (p>0,05).

Исследование агрегационной функции тромбоцитов в клинической практике считается информативным методом оценки риска тромботических осложнений [24–26]. Преимуществом импедансного метода является возможность изучения тромбоцитарной функции в присутствии форменных элементов крови цельной крови и сохранении лабильных модуляторов гемостаза. При анализе агрегационной активности тромбоцитов периферической крови женщин, составивших клинические группы, были получены следующие результаты (табл. 1).

Статистически значимые различия по отношению к группе 1 зарегистрированы только у беременных в группе 2: на 21 % был снижен показатель Lag Time (время от момента добавления индуктора до начала агрегации тромбоцитов), свидетельствующий, что у беременных с тромбофилией отмечалась исходно повышенная функциональная активность тромбоцитов в циркуляции.

Величина амплитуды изменялась незначительно, но тенденция к повышению показателя в группе 2 была очевидной. Поскольку связь агрегационной активности тромбоцитов с величиной амплитуды прямая, следовательно, увеличение данного показателя свидетельствовало о незначительном повышении агрегационной способности. Обращали на себя внимание изменения значений площади под кривой (AUC), интегрально от-

Таблица 1  
Результаты импедансной агрегатометрии тромбоцитов обследованных женщин при использовании в качестве индуктора аденозиндифосфата (АДФ 0,5 мкМоль) (Ме [Q1–Q3])

Показатель, ед. изм.	Группа 1 (n=20)	Группа 2 (n=30)	Группа 3 (n=30)
Срок гестации (нед)	–	12–14	12–14
Lag Time, сек	19,0 [13,0–24,0]	15,0* [11,0–21,0]	21,0 [15,0–26,0]
Амплитуда, ом	14,0 [12,0–19,0]	18,0 [11,0–24,0]	15,0 [11,0–28,0]
Площадь под кривой, AUC, ом×сек	65,0 [57,0–81,0]	51,0* [44,0–75,0]	59,0 [48,0–79,0]

Примечание: \* – p<0,05 по отношению к группе 1.

ражающие тромбоцитарную активность и зависящие от соотношения амплитуды агрегации и скорости ее нарастания в условиях фиксированного общего времени исследования. Данный показатель был незначительно снижен в группе 2.

На основании полученных данных было получено подтверждение, что у беременных с отягощенным акушерским и наследственным анамнезом и тромбофилией (дефицит протеина С и дефицит протеина S) присутствуют нарушения в тромбоцитарном звене, характеризующиеся повышенной функциональной активностью тромбоцитов периферической крови.

Для детальной оценки морфофункционального состояния тромбоцитарного звена использовали возможности real-time технологии визуализации живых клеток (QPI, количественный фазовый имиджинг), позволяющей анализировать морфоденситометрические параметры каждой отдельной клетки и получить данные о морфологической структуре циркулирующей популяции тромбоцитов. В основе анализа гетерогенности популяции тромбоцитов

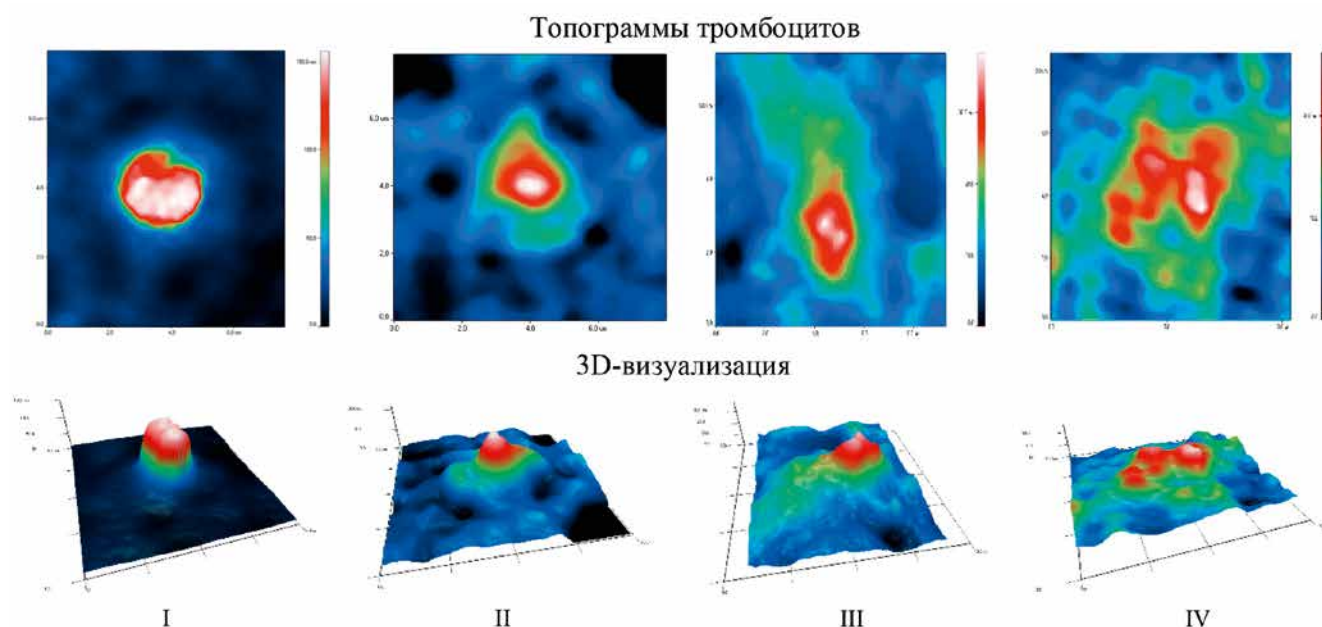


Рисунок 2. Оценка морфофункционального состояния тромбоцитов периферической крови с использованием real-time технологии количественного фазового имиджинга (QPI). Топограммы и 3D-визуализация типичных форм циркулирующих тромбоцитов, соответствующих I, II, III и IV функциональным типам

периферической крови и их классификации по уровню функциональной активности лежит полученная ранее база данных интерференционных портретов тромбоцитов периферической крови, относящихся к четырем морфотипам, учитывающая различные варианты формы клеток, особенности рельефа их поверхности, наличие отростков (коротких – псевдоподий или длинных – спикул) и их количество [27].

К I функциональному типу тромбоцитов относят плоские, округлые клетки с гладкой или складчатой поверхностью – «гладкие» и «рифленые» дискоциты, так называемые формы «покоя». II функциональный тип составляют тромбоциты с низким уровнем активности, плотным гиаломером, выраженным грануломером и широкими отростками-псевдоподиями. III функциональный тип представлен тромбоцитами с высоким уровнем активности, длинными отростками-«антеннами», повышенной адгезивностью и, в основной массе, с реализованной реакцией выброса. Распластанные дегенеративно-измененные тромбоциты с рыхлой вакуолизированной цитоплазмой и неровными краями являются исчерпавшими свой функциональный потенциал клетками, относящимися к IV функциональному типу (рис. 2).

В контрольной группе вне беременности соотношение тромбоцитов в соответствии с классификацией их функциональных типов составило 63,2, 21,5, 13,2 и 2,1 % соответственно. В группе с физиологической беременностью соотношение клеток разных функциональных типов составило 61,1, 23,2, 13,4 и 2,3 %. У беременных с тромбофилией зарегистрировано снижение тромбоцитов I функционального типа до 57,4 %, увеличение активированных тромбоцитов II и III морфотипов до 25,2 и 14,3 %, повышение доли дегенеративных клеток IV типа до 3,1 %.

Выявлены характерные изменения размерных параметров циркулирующих тромбоцитов: клетки у пациенток с тромбофилией отличались большими значениями диаметра и периметра на 16,0 и 21,9 % по отношению к показателям вне беременности и на 7,4 и 9,9 % соответственно по отношению к группе с физиологической беременностью (табл. 2). Не исключено, что эти изменения происходили за счет увеличения доли активированных и дегенеративно измененных пластинок.

Таблица 2  
Морфоденситометрические параметры циркулирующих тромбоцитов (Ме [Q1–Q3])

Показатель, ед. изм. (диапазон нормы)	Группа 1 (n=20)	Группа 2 (n=30)	Группа 3 (n=30)
Срок гестации (нед)	–	12–14	12–14
Диаметр, мкм [1,8–3,4]	2,5 [1,8–3,7]	2,9* [1,4–3,9]	2,7 [1,2–3,7]
Фазовая толщина, мкм [0,7–1,5]	1,2 [0,6–2,1]	1,0 [0,4–1,6]	1,0 [0,5–2,0]
Периметр, мкм [5,0–11,3]	7,3 [5,4–12,9]	8,9* [5,1–13,8]	8,1 [4,1–12,9]

Примечание: \* –  $p < 0,05$  по отношению к соответствующим показателям группы 1.

Обращает внимание снижение фазовой толщины (высота) тромбоцитов в группах беременных. Этот параметр относится преимущественно к денситометрическим и зависит от плотности вещества и насыщенности грануломера клетки. Снижение фазовой толщины у тромбоцитов у беременных группы 2 является косвенным доказательством не только статуса повышенной активности тромбоцитарного звена, но и результатом опустошения гранулярного аппарата вследствие реакции выброса.

Корреляционный анализ соответствия изменений морфоденситометрических показателей тромбоцитов, включая их размерные параметры и отношение к функциональным типам, с результатами исследования функциональной активности клеток посредством импедансной агрегатометрии показал наличие связи между ними. Тромбоциты I морфологического типа – клетки «покоя» (дискоциты) – имеют средней силы (в соответствии со шкалой Чеддока) отрицательные корреляции с величиной площади под кривой (AUC) агрегатограммы при использовании в качестве индуктора АДФ ( $r = -0,65$ ,  $p < 0,05$ ). II тип тромбоцитов – клетки с низкой степенью активации – имеют достоверные положительные корреляции средней силы с величиной Lag Time агрегатограммы при использовании в качестве индуктора АДФ ( $r = 0,57$ ,  $p < 0,05$ ). Показатели АДФ-индуцированной агрегации отрицательно коррелируют с процентом дегенеративных клеток, исчерпавших свой функциональный резерв ( $r = -0,619$ ,  $p < 0,05$  соответственно).

Полученные результаты свидетельствуют о важной и, возможно, не до конца изученной роли тромбоцитов в реализации адаптационных физиологических механизмов беременности и патофизиологических процессов тромбофилических состояний, что демонстрирует необходимость комплексного подхода к оценке гемостазиологических изменений у беременных с учетом показателей как плазменного, так и тромбоцитарного звеньев гемостаза.

## Заключение

Полученные данные расширяют теоретические представления о функционировании тромбоцитарного звена при физиологической беременности и тромбофилиях, демонстрируют эффективность и целесообразность применения безреагентной технологии количественного фазового имиджинга для персонифицированной оценки тромбоцитарного гемостаза у беременных с отягощенным акушерским анамнезом и выявленной тромбофилией (дефицит протеина С и дефицит протеина S).

Внедрение новых перспективных технологий в диагностический процесс может способствовать повышению информативности результатов исследований, позволит оптимизировать и объективизировать анализ клинической ситуации для каждой беременной, оценить уровень нарушений гемостаза и в комплексе с традиционными диагностическими методиками своевременно выявлять риск возможных осложнений, определять эффективность профилактических и лечебных стратегий, корректировать протоколы антикоагулянтной и антиагрегантной терапии.



## Список литературы / References

- Collins A, Memtsa M, Kirk E, Othman M, Abdul Kadir R. The risk of venous thromboembolism in early pregnancy loss: Review of the literature and current guidelines and the need for guidance – Communication from the SSC on Women's Health Issues for thrombosis and haemostasis. *J Thromb Haemost*. 2022; 20 (3):767–776. DOI: 10.1111/jth.15621
- Joseph KS, Lisonkova S, Boulin A, Muraca GM, Razaz N, John S, Sabr Y, Chan WS, Mehrabadi A, Brandt JS, Schisterman EF, Ananth CV. Maternal mortality in the United States: are the high and rising rates due to changes in obstetrical factors, maternal medical conditions, or maternal mortality surveillance? *Am J Obstet Gynecol*. 2024; 230 (4): 440.e1–440.e13. DOI: 10.1016/j.ajog.2023.12.038
- Марковский А.В. Частота полиморфизма генов наследственной тромбофилии у женщин с нарушениями репродуктивного здоровья. Атеротромбоз. 2018; (1): 70–75. Markovskiy A. V. Frequency of polymorphism of hereditary thrombophilia genes in women with reproductive health disorders. *Atherothrombosis*. 2018; (1): 70–75. DOI: 10.21518/2307-1109-2018-1-70-75
- Middelkamp S, Naue C, Köhler C. Thrombophilia, Thrombosis and Thromboprophylaxis in Pregnancy: For What and in Whom? *Haemostaseologie*. 2022; 42 (1): 54–64. DOI: 10.1055/a-1717-7663
- Kaserer A, Castellucci C, Henckert D, Breyman C, Spahn DR. Patient Blood Management in Pregnancy. *Transfus Med Hemother*. 2023 Jan 6; 50 (3): 245–255. DOI: 10.1159/000528390
- Fu M, Liu J, Xing J, Dai Y, Ding Y, Dong K, Zhang X, Yuan E. Reference intervals for coagulation parameters in non-pregnant and pregnant women. *Sci Rep*. 2022 Jan 27; 12 (1): 1519. DOI: 10.1038/s41598-022-05429-y. PMID: 35087162; PMCID: PMC8795382.
- Оруджова Э.А., Самбурова Н.В., Аничкова Е.В., Гоциридзе К.Э., Бицадзе В.О. Тромбофилии в патогенезе задержки роста плода. Акушерство, гинекология и репродукция. 2021; 15 (2): 189–200. Orudjova E. A., Samburova N. V., Anichkova E. V., Gotsiridze K. E., Bitsadze V. O. Thrombophilia in the pathogenesis of fetal growth retardation. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2021; 15 (2): 189–200. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.223
- Мельников А.П., Кашук М.Г., Ахмедов И.Н., Бокарев И.Н. Тромбофилия в акушерской практике. *Клиническая медицина*. 2021; 99 (1): 15–20. Melnikov A. P., Kashchuk M. G., Akhmedov I. N., Bokarev I. N. Thrombophilia in obstetric practice. *Clinical medicine*. 2021; 99 (1): 15–20. DOI: http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-1-15-20
- Majumder R, Nguyen T. Protein S: function, regulation, and clinical perspectives. *Curr Opin Hematol*. 2021 Sep 1; 28 (5): 339–344. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000663
- Alshehri FS, Bashmeil AA, Alamar IA, Alouda SK. The natural anticoagulant protein S: hemostatic functions and deficiency. *Platelets*. 2024 Dec; 35 (1): 2337907. DOI: 10.1080/09537104.2024.2337907
- Mukhtar B, Garg R, Ibrahim G, Batra J. Investigating protein C and S levels in pregnant women with recurrent early pregnancy loss versus normal pregnancy. *J Med Life*. 2023 Jan; 16 (1): 160–166. DOI: 10.25122/jml-2022-0267
- Erez O, Othman M, Rabinovich A, Leron E, Gotsch F, Thachil J. DIC in Pregnancy – Pathophysiology, Clinical Characteristics, Diagnostic Scores, and Treatments. *J Blood Med*. 2022; 13: 21–44. DOI: 10.2147/JBM.S273047
- Aljotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Anunciación-Llunell A, Marques-Souares J, Pardo-Gea J, Miró-Mur F. Pathogenesis, Diagnosis and Management of Obstetric Antiphospholipid Syndrome: A Comprehensive Review. *J Clin Med*. 2022; 11 (3): 675. DOI: 10.3390/jcm11030675
- Ludwig N, Hilger A, Zarbock A, Rössaint J. Platelets at the Crossroads of Pro-Inflammatory and Resolution Pathways during Inflammation. *Cells*. 2022; 11 (12): 1957. DOI: 10.3390/cells11121957
- Mandel J, Casari M, Stepanyan M, Marfanyan A, Deppermann C. Beyond Hemostasis: Platelet Innate Immune Interactions and Thromboinflammation. *Int J Mol Sci*. 2022; 23 (7): 3868. DOI: 10.3390/ijms23073868
- Martindale K, Deppermann C. Immunothrombosis and thromboinflammation in host defense and disease. *Platelets*. 2021 3; 32 (3): 314–324. DOI: 10.1080/09537104.2020.1817360
- Boender J, Kruij MJ, Leebeek FW. A diagnostic approach to mild bleeding disorders. *J Thromb Haemost*. 2016; 14 (8): 1507–16. DOI: 10.1111/jth.13368
- Gosselin RC, Adcock DM, Douxfils J. An update on laboratory assessment for direct oral anticoagulants (DOACs). *Int J Lab Hematol*. 2019; 41 Suppl 1: 33–39. DOI: 10.1111/ijlh.12992. PMID: 31069969
- Letunica N, Van Den Helm S, McCafferty C, Swaney E, Cai T, Attard C, Karlaftis V, Monagle P, Ignjatovic V. Proteomics in Thrombosis and Hemostasis. *Thromb Haemost*. 2022; 122 (7): 1076–1084. DOI: 10.1055/a-1690-8897
- Turizo MJF, Patel R, Zwicker JJ. Identifying novel biomarkers using proteomics to predict cancer-associated thrombosis. *Bleeding Thromb Vasc Biol*. 2024; 3 (Suppl 1): 120. DOI: 10.4081/btvb.2024.120
- Момот А.П., Николаева М.Г., Сердюк Г.В., Мамаев А.Н., Романов В.В., Кудинова И.Ю., Белозеров Д.Е., Трухина Д.А., Максимова Н.В., Вахлова Ж.И. Оценка системы гемостаза при физиологической беременности. Алгоритмы обследования в группах риска. Тромбоз, гемостаз и реология. 2019; (4): 80–130. Momo A. P., Nikolaeva M. G., Serdyuk G. V., Mamaev A. N., Romanov V. V., Kudina I. Yu., Belozero D. E., Trukhina D. A., Maksimova N. V., Vakhlova Zh. I. Assessment of the hemostasis system during physiological pregnancy. Examination algorithms in risk groups. *Thrombosis, hemostasis and rheology*. 2019; (4):80–130. DOI: 10.25555/THR.2019.4.0903
- Subtil SFC, Mendes JMB, Areia ALFA, Moura JPAS. Update on Thrombocytopenia in Pregnancy. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2020; 42 (12): 834–840. DOI: 10.1055/s-0040-1721350
- Курлович И.В., Зубовская Е.Т., Панкратова О.А., Юркевич Т.Ю., Демидова Р.Н., Бондарь Д.В., Мартынкевич Л.А., Гринь О.Р., Капорова Т.Ч. Функциональная активность тромбоцитов у женщин с угрозой прерывания беременности. Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности. 2024; 17: 109–116. Kurlovich I. V., Zubovskaya E. T., Pankratova O. A., Yurkevich T. Yu., Demidova R. N., Bondar D. V., Martynkevich L. A., Grin O. R., Kapora T. Ch. Functional activity of platelets in women with the threat of termination of pregnancy. Modern perinatal medical technologies in solving problems of demographic security. 2024; 17: 109–116. DOI: 10.63030/2307-4795/2024.17.A.14
- Stratmann J, Karmal L, Zwinge B, Miesbach W. Platelet Aggregation Testing on a Routine Coagulation Analyzer: A Method Comparison Study. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2019; 25: 1076029619885184. DOI: 10.1177/1076029619885184
- Ковальчук Ю.П., Кадинская М.И., Пименов М.С., Ефимова И.Ю. Определение референсных значений для анализа агрегации тромбоцитов в автоматическом режиме на анализаторе Sysmex CS5100. Медицинский алфавит. 2021; (13): 42–46. Kovalchuk Yu. P., Kadinskaya M. I., Pimenov M. S., Efimova I. Yu. Determination of reference ranges for automated platelet aggregometry on Sysmex CS5100 analyzer. *Medical alphabet*. 2021; (13): 42–46. DOI: 10.33667/2078-5631-2021-13-42-46
- Садов Р.И., Панова И.А., Назаров С.Б., Кузьменко Г.Н., Кычева М.М. Изменения показателей тромбоэластографии и функции тромбоцитов у беременных женщин с различными формами гипертензивных расстройств в III триместре беременности. Клиническая лабораторная диагностика. 2020; 65 (5): 281–288. Sadov R. I., Panova I. A., Nazarov S. B., Kuzmenko G. N., Klycheva M. M. Changes in the indicators of thromboelastography and platelet function in pregnant women with various forms of hypertensive disorders in the third trimester of pregnancy. *Clinical Laboratory Diagnostics*. 2020; 65 (5): 281–288. DOI: 10.18821/0869-2084-2020-65-5-281-288
- Василенко И.А., Гаспарян С.А., Ахмедова С.М., Орфанова И.А., Василенко Н.А. Тромбодинамика и количественный фазовый имиджинг тромбоцитов в оценке гемостаза беременных с дефицитом протеина С / протеина S. Медицинский алфавит. 2023; (19): 49–54. Vasilenko I. A., Gasparyan S. A., Akhmedova S. M., Orfanova I. A., Vasilenko N. A. Thrombodynamics and quantitative phase imaging of platelets in the assessment of hemostasis in pregnant women with protein C / protein S deficiency. *Medical alphabet*. 2023; (19): 49–54. DOI: 10.33667/2078-5631-2023-19-49-54

Статья поступила / Received 04.02.2025

Получена после рецензирования / Revised 12.02.2025

Принята в печать / Accepted 14.02.2025

## Сведения об авторах

**Гаспарян Сусанна Арташесовна**, д.м.н., проф., проф. кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии<sup>1</sup>. E-mail: prof-gasp55@yandex.ru. eLibrary SPIN: 5911–7761. ORCID: 0000-0001-8284-8117

**Ахмедова Сабият Магомедгаджиевна**, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО<sup>2</sup>. E-mail: sabiyat.ahmedova@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3683-0316

**Серова Ольга Федоровна**, д.м.н., проф., зав. кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии<sup>1</sup>. E-mail: omo\_2012@mail.ru. eLibrary SPIN: 9837–0955. ORCID: 0000-0003-0057-5114

**Василенко Ирина Анатольевна**, д.м.н., проф., проф. кафедры неорганической и аналитической химии<sup>3</sup>. E-mail: vasilenko0604@gmail.com. eLibrary SPIN: 6611–9990. ORCID: 0000-0002-6374-9786

**Метелин Владислав Борисович**, к.б.н., доцент кафедры неорганической и аналитической химии<sup>3</sup>. E-mail: verr01@gmail.com. eLibrary SPIN: 6277–6230. ORCID: 0000-0002-6374-9786

## About authors

**Gasparyan Susanna A.**, DM Sci (habil.), prof., prof. at Obstetrics, gynecology and perinatology Dept.<sup>1</sup>. E-mail: prof-gasp55@yandex.ru. eLibrary SPIN: 5911–7761. ORCID: 0000-0001-8284-8117

**Akhmedova Sabiyat M.**, postgraduate student at Dept. of Obstetrics and Gynecology with the course of DPO<sup>2</sup>. E-mail: sabiyat.ahmedova@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3683-0316

**Serova Olga F.**, DM Sci (habil.), prof., head of Obstetrics, gynecology and perinatology Dept.<sup>1</sup>. E-mail: omo\_2012@mail.ru. eLibrary SPIN: 9837–0955. ORCID: 0000-0003-0057-5114

**Vasilenko Irina A.**, DM Sci (habil.), prof., prof. at Inorganic and Analytical Chemistry Dept.<sup>3</sup>. E-mail: vasilenko0604@gmail.com, eLibrary SPIN: 6611–9990. ORCID: 0000-0002-6374-9786

**Metelin Vladislav B.**, PhD Bio Sci, associate professor at Inorganic and Analytical Chemistry Dept.<sup>3</sup>. E-mail: verr01@gmail.com. eLibrary SPIN: 6277–6230. ORCID: 0000-0002-6374-9786

<sup>1</sup> ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна», Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Россия

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Российский государственный университет имени А.Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство)» Минобрнауки России, Москва, Россия

**Автор для переписки:** Гаспарян Сусанна Арташесовна.  
E-mail: prof-gasp55@yandex.ru

**Corresponding author:** Gasparyan Susanna A. E-mail: prof-gasp55@yandex.ru

**Для цитирования:** Гаспарян С.А., Ахмедова С.М., Серова О.Ф., Василенко И.А., Метелин В.Б. Особенности тромбоцитарного гемостаза у беременных с дефицитом протеина С и дефицитом протеина S: неканонический подход оценки. Медицинский алфавит. 2025; (7): 22–27. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-7-22-27>

**For citation:** Gasparyan S. A., Akhmedova S. M., Serova O. F., Vasilenko I. A., Metelin V. B. Features of platelet hemostasis in pregnant women with protein C deficiency and protein S deficiency: a non-canonical assessment approach. *Medical alphabet*. 2025; (7): 22–27. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-7-22-27>



# Циркадные ритмы у женщин с синдромом поликистозных яичников и их роль в определении метаболических нарушений

Э. Р. Ведзижева<sup>1</sup>, И. В. Кузнецова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева ДЗМ», Москва, Россия

<sup>2</sup> ООО «Витбиомед+», Москва, Россия

## РЕЗЮМЕ

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – наиболее распространенное эндокринное заболевание у женщин репродуктивного возраста, для которых подход к образу жизни является неотъемлемой частью лечения. Несмотря на современные методы терапии данного синдрома, значительное число женщин с этим заболеванием не достигают цели лечения, что позволяет предположить наличие других особенностей этого синдрома, которые не принимаются во внимание при оценке и, следовательно, при выборе терапевтического подхода. Известно, что хронотип играет роль в определении предпочтений в питании и риска развития эндокринно-метаболических заболеваний, в том числе и при СПКЯ.

**Цель:** изучить различия в циркадном ритме у женщин с СПКЯ, а также оценить их роль в определении метаболических аспектов заболевания.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 109 женщин в возрасте от 18 до 36 лет (средний возраст 26,3±4,3 года) с установленным диагнозом СПКЯ, которые в зависимости от хронотипа были разделены на 3 группы: 1-я группа (вечерний хронотип) – 19 человек (17,4 %), 2-я группа (промежуточный хронотип) – 38 человек (34,9 %) и 3-я группа (утренний хронотип) – 52 человека (47,7 %). Всем пациенткам проводились стандартные клинико-лабораторно-инструментальные обследования для определения статуса СПКЯ, а также сбор анамнеза и физический осмотр с оценкой антропометрических показателей.

**Результаты.** У пациенток с вечерним хронотипом физическая активность была ниже, а частота курения и артериальной гипертензии выше по сравнению с пациентками с другими типами циркадных ритмов. Вечерний хронотип ассоциировался с более высокими показателями индекса массы тела (ИМТ;  $p=0,001$ ), окружности талии и бедер (ОТ и ОБ;  $p=0,004$  и  $p=0,003$  соответственно), соотношения ОТ/ОБ ( $p=0,017$ ), окружности шеи ( $p=0,013$ ) и процента жировой массы Deurenberg ( $p=0,001$ ), а также с более низкими уровнями пролактина и 25(OH)D ( $p=0,046$  и  $p=0,037$  соответственно) по сравнению с промежуточным фенотипом. А по сравнению с утренним фенотипом у женщин с СПКЯ и вечерним фенотипом были значимо выше ИМТ ( $p<0,001$ ), ОТ ( $p<0,001$ ), ОБ ( $p<0,001$ ), ОТ/ОБ ( $p=0,009$ ), ОШ ( $p<0,001$ ), процент жировой массы Deurenberg ( $p<0,001$ ), а также уровни липопротеинов очень низкой плотности ( $p=0,042$ ), ApoA1 ( $p=0,042$ ), инсулина ( $p=0,020$ ), индекса HOMA-IR ( $p=0,035$ ), и ниже уровень 25(OH)D ( $p=0,004$ ). При утреннем варианте циркадного ритма чаще наблюдалась липопротеинемия низкой плотности по сравнению с группой СПКЯ с вечерним хронотипом ( $p=0,042$ ), а также реже изолированные нарушения липидного обмена по сравнению с промежуточным вариантом циркадного ритма ( $p=0,028$ ).

**Выводы.** Больные СПКЯ с вечерним хронотипом имеют худшие антропометрические показатели, более тяжелую степень ИР и в целом реже ведут здоровый образ жизни, чаще страдают АГ по сравнению с женщинами с СПКЯ и с другими типами хронотипов. Дальнейшее изучение нарушений циркадных ритмов при СПКЯ имеет значительный потенциал и может помочь в разработке эффективных стратегий лечения данного заболевания.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** синдром поликистозных яичников, циркадные ритмы, хронотип, липидный обмен, углеводный обмен.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Circadian rhythms in women with polycystic ovarian syndrome and their role in determining metabolic dysfunction

E. R. Vedzizheva<sup>1</sup>, I. V. Kuznetsova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> F. I. Inozemtsev City Clinical Hospital, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Vitbiomed+ LLC, Moscow, Russia

## SUMMARY

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrine disorder in women of reproductive age for which a lifestyle approach is an integral part of treatment. Despite modern therapies for this syndrome, a significant number of women with this condition do not achieve treatment goals, suggesting that there are other features of this syndrome that are not taken into account in the assessment and therefore choice of therapeutic approach. Chronotype is known to play a role in determining dietary preferences and the risk of developing endocrine-metabolic diseases, including those of PCOS.

**Aim:** to study differences in circadian rhythms in women with PCOS and to evaluate their role in determining metabolic aspects of the disease.

**Materials and methods:** 109 women aged 18–36 years (mean age 26.3±4.3 years) with a confirmed diagnosis of PCOS were included in the study and divided into 3 groups according to chronotype: Group 1 (evening chronotype) – 19 (17.4%) subjects, Group 2 (intermediate chronotype) – 38 (34.9%) subjects and Group 3 (morning chronotype) – 52 (47.7%) subjects. All patients underwent standard clinical, laboratory and instrumental examinations to determine the status of PCOS, as well as a medical history and physical examination with assessment of anthropometric parameters.

**Results:** patients with the evening chronotype exercised less regularly and were significantly less physically active, and had higher rates of smoking and arterial hypertension than patients with other types of circadian rhythm. The evening chronotype was associated with higher body mass index (BMI;  $p=0,001$ ), waist and hip circumference (WC and HC;  $p=0,004$  and  $p=0,003$ , respectively), WC/HC ratio ( $p=0,017$ ), neck circumference (NC;  $p=0,013$ ), and Deurenberg fat mass percentage ( $p=0,001$ ), as well as lower prolactin and 25(OH)D levels ( $p=0,046$  and  $p=0,037$ , respectively) compared to the mid-phase phenotype. And compared to the morning phenotype, women with the PCOS and evening phenotypes had significantly higher BMI ( $p<0,001$ ), WC ( $p<0,001$ ), HC ( $p<0,001$ ), OB ( $p<0,001$ ), WC/HC ( $p=0,009$ ), NC ( $p<0,001$ ), Deurenberg fat mass percentage ( $p<0,001$ ) and levels of very low density lipoproteins ( $p=0,042$ ), ApoA1 ( $p=0,042$ ), insulin ( $p=0,020$ ), HOMA-IR index ( $p=0,035$ ) and lower 25(OH)D ( $p=0,004$ ). Low-density lipoproteinemia was more common in the morning circadian variant compared to the evening PCOS group ( $p=0,042$ ), and isolated lipid abnormalities were less common compared to the intermediate chronotype ( $p=0,028$ ).

**Conclusions:** women with PCOS and evening chronotype have worse anthropometric indices, more severe degree of IR and in general are less likely to lead a healthy lifestyle, suffer more often from arterial hypertension compared to women with PCOS and other types of chronotypes. Further study of circadian rhythm abnormalities in PCOS has significant potential and may help to develop effective treatment strategies for this disease.

**KEYWORDS:** polycystic ovary syndrome, circadian rhythms, chronotype, lipid metabolism, carbohydrate metabolism.

**CONFLICT OF INTEREST.** The authors declare no conflicts of interest.

## Введение

Распространенность синдрома поликистозных яичников, эндокринного заболевания женщин фертильного возраста, принимает масштабы эпидемии. В 2019 году было зарегистрировано 66,0 млн случаев СПКЯ со стандартизированной по возрасту точечной распространенностью 1677,8 на 100 тыс. женщин, что на 30,4% больше, чем в 1990 году [1]. Некоторые данные свидетельствуют о том, что СПКЯ является древней метаболической адаптацией, которая подверглась дополнительному отбору с целью выживания людей в условиях дефицита пищевых ресурсов, но в современной среде она предрасполагает к метаболической эндокринно-репродуктивной дисфункции, способствующей ожирению [2].

Как известно, ожирение, слабовыраженный хронический воспалительный статус и инсулинорезистентность (ИР) часто сосуществуют с СПКЯ [3]. Помимо этого, сопутствующими заболеваниями СПКЯ являются артериальная гипертензия и дислипидемия с ранним дебютом [4]. Нарушения липидного метаболизма также ответственны за развитие различных патологий, включая метаболический синдром, ожирение и сахарный диабет 2 типа. Накапливающиеся данные свидетельствуют о том, что циркадные осцилляторы, действующие в большинстве клеток нашего тела, координируют временные аспекты липидного гомеостаза [5].

В последнее время научными сообществами все чаще высказывается мнение о том, что у женщин с СПКЯ могут наблюдаться нарушения циркадных ритмов и сна, а хронотип может вносить вклад в патогенез данного заболевания [6]. Чередование света и темноты всегда было самым сильным внешним циркадным воздействием для человека. Из-за технологического прогресса наше общество быстро трансформируется в сторону «вечерности», что способствует изменению циркадных предпочтений (хронотипа). Хронотип – отношение субъекта, определяющее индивидуальные циркадные предпочтения в поведенческом и биологическом ритме относительно внешнего цикла света и темноты [7, 8].

Существуют три общие категории хронотипов, основанные на вариантах циркадного поведенческого фенотипа: утренний, вечерний и промежуточный хронотипы [9].

Лица с утренним хронотипом («жаворонки») предпочитают рано вставать и склонны к более раннему пику активности в течение дня. Напротив, субъекты с вечерним хронотипом («совы») обычно просыпаются позже и предпочитают планировать пик своей активности ближе к вечеру. Наряду с утренним и вечерним хронотипами существует промежуточный хронотип, при котором наблюдается циркадный ритм со смешанными характеристиками. Такие люди обладают большей гибкостью в адаптации к требованиям повседневной жизни, при этом планирование пика активности на какой-либо конкретный временной интервал не является для них особенно значимым [10].

Известно, что метаболические процессы и циркадные ритмы взаимосвязаны. Недавние исследования показывают, что хронотип влияет на риск развития ожирения [6, 11, 12], так как отражает предпочтения человека в отношении времени сна, приема пищи и физической активности в течение суток [10].

Поскольку субъекты с вечерним хронотипом склонны к активности в вечернее и ночное время, не согласующееся

с суточным световым циклом, у них часто наблюдается смещение циркадных ритмов. Задержка приемов пищи и привычка пропускать завтрак часто выявляются у лиц с вечерним хронотипом [12]. Кроме того, для этих людей характерно чрезмерное потребление пищи в ночное время с низким содержанием белка и овощей, а также повышенное потребление сладостей, кофеина и алкоголя [12, 13]. Сообщалось, что, вероятно, вследствие циркадного несогласования и нездорового образа жизни при вечернем хронотипе наблюдается больше проблем со здоровьем, таких как психологические расстройства, желудочно-кишечные заболевания и более высокая преждевременная смертность по сравнению с утренним хронотипом. Кроме того, вечерний хронотип также был идентифицирован как фактор риска развития кардиометаболических заболеваний, связанных с ожирением [14], а также СПКЯ [15]. В этой популяции были описаны трудности засыпания и частые пробуждения, а также обструктивное апноэ во сне [16]. В исследовании, включавшем девочек-подростков с ожирением ( $n=59$ ) или без СПКЯ ( $n=33$ ), оценивали продолжительность их сна и уровень мелатонина в слюне. У девочек с СПКЯ наблюдалось смещение часов выработки мелатонина (более позднее время) и более длительная продолжительность его секреции, чем в контрольной группе. Измененный сон и циркадный ритм были связаны у этих подростков со сниженной чувствительностью к инсулину [17]. Поскольку свет и темнота, а следовательно, и сон являются регуляторами генов часов, циркадные часы могут быть вовлечены в патогенез СПКЯ.

Однако на сегодняшний день имеется недостаточно данных о циркадных часах у женщин с СПКЯ.

**Цель:** изучение распространенности категорий циркадных хронотипов у женщин с СПКЯ и их роли в определении метаболических аспектов заболевания.

## Материалы и методы

В исследовании участвовали женщины с симптомами и признаками СПКЯ, обратившиеся на гинекологический прием по различным поводам. Критерии включения в исследование: возраст от 18 до 40 лет; наличие СПКЯ; наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения в исследование: 1) беременность; 2) заболевания женских половых органов, связанные со структурными причинами нарушений менструального цикла (субмукозная миома матки, аденомиоз, синдром Ашермана и др.); 3) заболевания, связанные с нарушением половой дифференцировки и необратимыми врожденными формами гипогонадизма; 4) вторичное ожирение при эндокринопатиях (синдром Кушинга, акромегалия); 5) применение гормональной, сахаропонижающей и гиполипидемической терапии, а также других лекарственных средств и биологически активных добавок к пище, способных повлиять на метаболические параметры и сон; 6) отказ от участия в исследовании.

После получения письменного информированного согласия в исследование были включены 109 женщин в возрасте от 18 до 36 лет (средний возраст  $26,3 \pm 4,3$  года) с установленным диагнозом СПКЯ, которые в зависимости

от хронотипа были разделены на 3 группы: 1-я группа (вечерний хронотип) – 19 человек (17,4%) (средний возраст  $26,79 \pm 4,14$  года; от 21 до 35 лет), 2-я группа (промежуточный хронотип) – 38 человек (34,9%) (средний возраст  $26,21 \pm 3,69$  года; от 18 до 35 лет) и 3-я группа (утренний хронотип) – 52 человека (47,7%) (средний возраст  $26,14 \pm 4,87$  года; от 18 до 36 лет).

Более детальный анализ хронотипов выявил, что определено вечерний хронотип (16–30 баллов) был у 4,6% женщин ( $n=5$ ), умеренно вечерний (31–41 балл) – у 12,8% ( $n=14$ ), промежуточный (42–58 баллов) – у 34,9% ( $n=38$ ), умеренно утренний (59–69 баллов) – у 16,5% ( $n=18$ ) и определено утренний (70–86 баллов) – у 31,2% ( $n=34$ ).

#### *Диагностика СПКЯ и его фенотипов*

Диагноз СПКЯ устанавливали на основании рекомендаций по диагностике и лечению СПКЯ (Centre for Research Excellence in Polycystic Ovary Syndrome), в соответствии с которыми у пациентки должен был присутствовать как минимум один из трех нижеперечисленных кластеров: клинический гиперандрогенизм и/или гиперандрогения; олигоовуляция/ановуляция (стойкая клиническая или подтвержденная лабораторно-инструментальными обследованиями); поликистозная морфология яичников по данным УЗИ. Для определения фенотипа СПКЯ использовали критерии, предложенные Национальным институтом здоровья США [18].

#### *Оценка хронотипа*

Для оценки хронотипа участников мы использовали тест Хорна-Остберга (Morningness-Eveningness Questionnaire, MEQ) [9], который состоит из 19 вопросов с несколькими вариантами ответов, касающихся привычек сна и повседневной деятельности. На основании суммы полученных данных респондентов разделяют на следующие хронотипы: утренний (59–86 баллов), промежуточный (42–58 баллов) и вечерний (16–41 балл).

#### *Образ жизни и антропометрическое исследование*

Мы определяли лиц, которые выкуривали хотя бы одну сигарету (в т.ч. электронную) в день как нынешних курильщиков; лиц, бросивших курить, по крайней мере, за год до опроса, как бывших курильщиков; остальных участников как некурящих. Участники, которые тренировались не менее 30 минут в день (ДА/НЕТ), считались физически активными.

В соответствии с Всемирной организацией здравоохранения индекс массы тела (ИМТ) классифицировали следующим образом: нормальная масса тела –  $18,5–24,9$  кг/м<sup>2</sup>, избыточная масса тела –  $25,0–29,9$  кг/м<sup>2</sup>; ожирение I степени –  $30,0–34,9$  кг/м<sup>2</sup>; ожирение II степени –  $35,0–39,9$  кг/м<sup>2</sup>, ожирение III степени –  $\geq 40$  кг/м<sup>2</sup> [19].

Окружность талии (ОТ) измерялась в положении стоя по средней точке расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним боковым краем ребер. Измерение окружности бедра (ОБ) также проводилось в положении стоя на уровне лобкового симфиза спереди и большого вертела бедренной кости сбоку. Окружность шеи определяли на уровне щитовидного хряща [20].

Уравнение Deurenberg использовали для оценки процентного содержания жировой ткани по следующей формуле: % жировой массы =  $1,2 \times \text{ИМТ} + 0,23 \times \text{возраст} - 5,4$ .

#### *Оценка метаболических параметров*

Проводили оценку содержания в крови следующих показателей: общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), липопротеины низкой плотности (ХС ЛПНП), липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), триглицериды (ТГ), инсулин, глюкоза натощак и через 2 часа после стандартной нагрузки (биохимический анализатор Konelab 60/60i, Финляндия). Рассчитывали индекс НОМА (глюкоза  $\times$  инсулин: 22,5) и индекс атерогенности [(общий ХС – ЛПВП)/ЛПВП]. Количественная оценка ApoA1 и ApoB с подсчетом коэффициента ApoB/ApoA1 проводилась иммунонефелометрическим методом на нефелометре Behring. Для интерпретации показателей липидограммы использовали Европейские рекомендации по профилактике ССЗ в клинической практике от 2019 г. [21] и Российские рекомендации, VII пересмотр, 2020 г. по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза [22].

#### *Оценка уровня гормонов*

На 2–4-й день самостоятельного или индуцированного прогестагенами менструального цикла с помощью радиоиммунологических методов определяли содержание гормонов в сыворотке крови: лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), общего тестостерона, свободного тестостерона, эстрадиола (Е2), 17-оксипрогестерона (17-ОП), дегидроэпиандростерон сульфата (ДГЭА-с), глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ).

#### *Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза*

УЗИ органов малого таза проводили методом трансагинального ультразвукового сканирования на аппарате Aloka SSD-2000 с использованием датчика с частотой 7,5 мГц на 5–7-й день от начала индуцированного или спонтанного менструального кровотечения либо в произвольно выбранный день при аменорее.

**Статистическая обработка** результатов исследования проводилась с использованием программного обеспечения SPSS 26.0. Описательная статистика для качественных учетных признаков представлена в виде абсолютных значений, а также в виде среднего квартиля (50%) и нижнего и верхнего квартилей (25%/75%). Сравнение значимости различий количественных учетных признаков между группами проводилось с помощью критерия Манна – Уитни, а сравнение значимости различий качественных учетных признаков – с помощью критерия Хи-квадрат ( $\chi^2$ ). Различия считались статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ .

#### **Результаты**

Исследуемая популяция состояла из 109 женщин (средний возраст  $26,3 \pm 4,3$  года) с установленным диагнозом СПКЯ. Не было выявлено существенных различий в возрасте пациенток в зависимости от типа циркадного ритма. Так, пациенток в возрасте 18–24 года было 5 (26,3%), 13 (34,2%) и 18 (34,6%), 25–29 лет – 9 (47,4%), 18 (47,4%) и 22 (42,3%), старше 30 – 5 (26,3%), 7 (18,4%) и 12 (23,1%) при вечернем, промежуточном и утреннем хронотипах соответственно.

Одними из важных аспектов здоровья являются образ жизни и физическая активность. Было показано, что пациентки с вечерним хронотипом были менее склонны к здо-



ровому образу жизни; действительно, они делали меньше регулярных упражнений и физическая активность у них была значительно ниже ( $\chi^2=19,344$ ;  $p<0,001$ ), а частота курения значимо чаще по сравнению с пациентками с другими типами циркадных ритмов ( $\chi^2=10,662$ ;  $p=0,005$ ) (рис. 1).

Анализ антропометрических данных продемонстрировал, что у женщин с СПКЯ и вечерним хронотипом все исследуемые параметры (ИМТ, ОТ, ОБ, ОТ/ОБ, ОШ, % жировой массы) были статистически значимо выше по сравнению с другими хронотипами ( $p<0,05$ ). У участниц с утренним хронотипом все вышеперечисленные показатели были ниже, при этом статистически значимые различия с пациентками из группы промежуточного хронотипа наблюдались по таким параметрам, как ИМТ ( $p<0,001$ ), ОБ ( $p=0,001$ ), ОШ ( $p=0,020$ ) и процентное содержание жировой массы ( $p<0,001$ ).

Из включенных в исследование женщин 72 (66,1%) имели нормальную массу тела, 21 (19,3%) – избыточную массу тела, 9 (8,3%) – ожирение I ст., 3 (2,8%) и 4 (3,7%) – ожирение II и III ст. соответственно. Вечерний хронотип был статистически менее склонен к нормальному ИМТ по сравнению с женщинами с промежуточным и утренним хронотипами (10,5% против 65,8% и 86,5% соответственно), и у них чаще наблюдалась избыточная масса тела (42,1% против 18,4% и 11,5% соответственно) и ожирение разной степени выраженности (47,4% против 15,8% и 1,9% соответственно) ( $\chi^2=38,570$ ;  $p<0,001$ ).

Исследуя различия в липидном профиле, были выявлены статистически значимые отличия по уровню ЛПОНП, являющегося, в свою очередь, переходной формой между липопротеидами высокой и низкой плотности и основным предшественником ЛПНП. Уровень ЛПОНП был выше у женщин с вечерним хронотипом по сравнению с утренним ( $p=0,042$ ).

Уровни общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП и ТГ в сыворотке, измеренные традиционными методами, а также ИА не показали значительных различий ни в одной из групп.

Женщины с вечерним типом циркадного ритма демонстрировали значительно более низкий уровень апополипротеина A1 (ApoA1) по сравнению

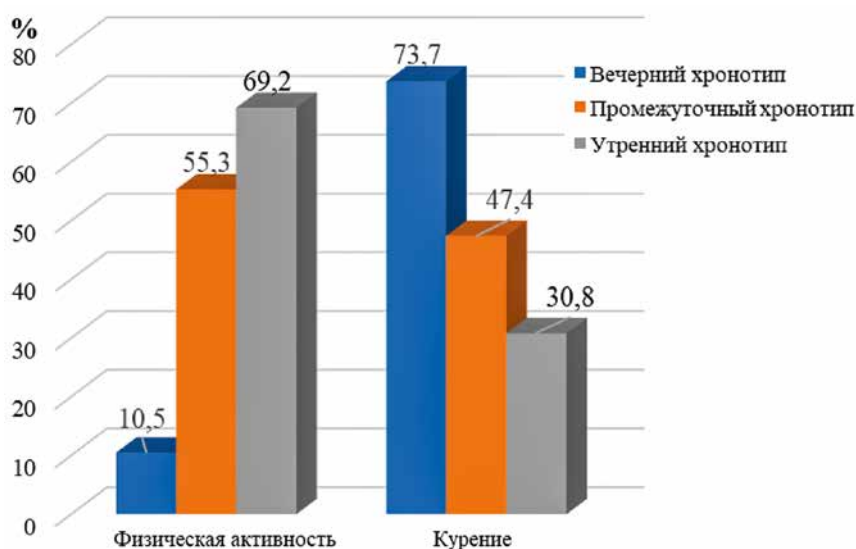


Рисунок 1. Физическая активность и статус курения у пациенток в зависимости от хронотипа

с женщинами с утренним хронотипом ( $p=0,043$ ), тогда как по уровням ApoB, коэффициента атерогенности ApoB/ApoA1 не было выявлено статистически значимых различий между группами.

По данным анамнеза, артериальная гипертензия значимо чаще наблюдалась у женщин с вечерним хронотипом (31,6%) по сравнению с промежуточным и утренним (7,9 и 1,9% соответственно;  $p=0,022$  и  $p<0,001$ ).

Анализ углеводного обмена продемонстрировал, что уровень инсулина был статистически значимо выше у пациентов с вечерним хронотипом по сравнению с утренним ( $p=0,020$ ), тогда как по уровням глюкозы и HbA1C различий между анализируемыми хронотипами не наблюдалось.

Вечерний хронотип также был связан с более высокой распространенностью субъектов с порогом HoMA-IR  $>2,5$  (53,3%) по сравнению с промежуточным и утренним хронотипами – 37,6 и 31,4% соответственно, однако статистически значимых межгрупповых различий не наблюдалось ( $p>0,05$ ).

Была выявлена связь между вариантом хронотипа и продолжительностью менструального цикла: так, у женщин с вечерним хронотипом менструальное кровотечение длилось дольше, чем при промежуточном и утреннем типах циркадного ритма. Однако значимые различия по продолжительности менструального цикла были выявлены между пациентками с вечерним и утренним хронотипами ( $p=0,021$ ).

Анализ гормонального статуса пациенток, включенных в исследование, показал, что у женщин с вечерним типом циркадного ритма уровень пролактина был достоверно ниже по сравнению с женщинами с промежуточным хронотипом ( $p=0,046$ ), сохраняясь в пределах референсных значений. При анализе уровней других гормонов статистически значимых межгрупповых различий выявлено не было.

Уровень витамина 25(OH)D при вечернем хронотипе был значимо ниже как по сравнению с промежуточным, так и утренним вариантами циркадного ритма ( $p=0,037$  и  $p=0,004$  соответственно).

Категории ИМТ, образ жизни и лабораторные характеристики у больных СПКЯ в соответствии с хронотипом представлены в таблице 1.

Таблица 1  
Исходные антропометрические и лабораторные характеристики у больных СПКЯ в зависимости от категории хронотипов

Показатели	Группа 1. Вечерний хронотип (16–41 балл) (n=19)	Группа 2. Промежуточный хронотип (42–58 баллов) (n=38)	Группа 3. Утренний хронотип (59–86 баллов) (n=52)	p (критерий Манна – Уитни)
Антропометрические характеристики				
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	29,05 [25,5; 30,4]	24,46 [20,6; 27,2]	21,12 [19,5; 22,5]	1/2=0,001 1/3<0,001 2/3<0,001

Продолжение табл. 1				
ОТ (см)	92 [82; 99]	79 [70; 85]	72,5 [67,5; 79]	$\frac{1}{2}=0,004$ $\frac{1}{3}<0,001$ $\frac{2}{3}=0,12$
ОБ (см)	105 [103; 111,5]	98,5 [94; 107]	93 [89; 99,5]	$\frac{1}{2}=0,003$ $\frac{1}{3}<0,001$ $\frac{2}{3}=0,001$
ОТ/ОБ	0,85 [0,77]	0,79 [0,72; 0,84]	0,77 [0,73; 0,82]	$\frac{1}{2}=0,017$ $\frac{1}{3}=0,009$ $\frac{2}{3}=0,626$
ОШ (см)	32 [31; 33]	31 [30; 32]	30 [30; 31]	$\frac{1}{2}=0,013$ $\frac{1}{3}<0,001$ $\frac{2}{3}=0,020$
% жировой массы Deurenberg	35,8 [32; 38]	29,4 [25; 33,5]	25,8 [23,3; 28,2]	$\frac{1}{2}=0,001$ $\frac{1}{3}<0,001$ $\frac{2}{3}<0,001$
Метаболические параметры				
Общий холестерин, ммоль/л	5,61 [4,4; 6,8]	5,9 [5,6; 6,3]	5,18 [3,9; 6,55]	$\frac{1}{2}=0,066$ $\frac{1}{3}=0,179$ $\frac{2}{3}=0,787$
ЛПВП, ммоль/л	1,25 [1,19; 1,31]	1,29 [1,17; 1,64]	1,61 [1,3; 1,82]	$\frac{1}{2}=0,828$ $\frac{1}{3}=0,952$ $\frac{2}{3}=0,687$
ЛПНП, ммоль/л	4,1 [2,65; 5,5]	3,94 [3,21; 4,28]	3,38 [2,2; 3,6]	$\frac{1}{2}=0,852$ $\frac{1}{3}=0,618$ $\frac{2}{3}=0,551$
ЛПОНП, ммоль/л	0,85 [0,44; 1,25]	0,51 [0,39; 0,51]	0,38 [0,37; 0,41]	$\frac{1}{2}=0,434$ $\frac{1}{3}=0,042$ $\frac{2}{3}=0,166$
ТГ, ммоль/л	0,96 [0,86; 1,21]	0,98 [0,83; 1,21]	0,89 [0,78; 1,11]	$\frac{1}{2}=0,987$ $\frac{1}{3}=0,208$ $\frac{2}{3}=0,101$
Индекс атерогенности	2,2 [1,45; 2,55]	1,8 [1,3; 3,1]	2,1 [1,55; 3,0]	$\frac{1}{2}=0,983$ $\frac{1}{3}=0,946$ $\frac{2}{3}=0,862$
АроА1, г/л	1,23 [1,11; 1,61]	1,48 [1,15; 1,62]	1,45 [1,22; 1,82]	$\frac{1}{2}=0,198$ $\frac{1}{3}=0,043$ $\frac{2}{3}=0,698$
АроВ, г/л	0,98 [0,9; 1,07]	0,99 [0,81; 1,1]	0,93 [0,81; 1,12]	$\frac{1}{2}=0,593$ $\frac{1}{3}=0,567$ $\frac{2}{3}=0,974$
Коэффициент АроВ/АроА1	0,78 [0,61; 0,94]	0,61 [0,47; 0,87]	0,64 [0,46; 0,92]	$\frac{1}{2}=0,322$ $\frac{1}{3}=0,311$ $\frac{2}{3}=0,800$
Глюкоза натощак, ммоль/л	4,8 [4,4; 5,2]	4,87 [4,7; 5,2]	4,7 [4,55; 5,1]	$\frac{1}{2}=0,286$ $\frac{1}{3}=0,968$ $\frac{2}{3}=0,152$
Инсулин натощак, мкЕд/мл	11,2 [5,9; 18,9]	6,76 [3,9; 11,1]	6,76 [4,3; 10,7]	$\frac{1}{2}=0,087$ $\frac{1}{3}=0,020$ $\frac{2}{3}=0,632$
HbA1C (%)	5,34 [5,2; 5,5]	5,5 [5,1; 5,7]	5,32 [5,1; 5,6]	$\frac{1}{2}=0,160$ $\frac{1}{3}=0,886$ $\frac{2}{3}=0,198$
НОМА-IR (норма от 0–2,7)	2,2 [1,3; 4,5]	1,6 [0,8; 2,5]	1,3 [0,9; 2,15]	$\frac{1}{2}=0,146$ $\frac{1}{3}=0,035$ $\frac{2}{3}=0,561$
Уровни гормонов				
ЛГ, мМЕ/мл	19,5 [15,2; 21,9]	17,7 [10,9; 18,2]	10,7 [9,1; 11,45]	$\frac{1}{2}=0,853$ $\frac{1}{3}=0,815$ $\frac{2}{3}=0,976$
ФСГ, мМЕ/мл	5,3 [4,2; 6,8]	5,4 [4,5; 6,46]	5,2 [4,9; 7,1]	$\frac{1}{2}=0,958$ $\frac{1}{3}=0,155$ $\frac{2}{3}=0,164$
Индекс ЛГ/ФСГ	2,6 [1,45; 3,5]	2,15 [1,6; 3,3]	2,1 [1,4; 2,7]	$\frac{1}{2}=0,958$ $\frac{1}{3}=0,409$ $\frac{2}{3}=0,300$
Пролактин, мкМЕ/мл	174,5 [167; 231]	334 [232; 508]	271 [73; 421]	$\frac{1}{2}=0,046$ $\frac{1}{3}=0,116$ $\frac{2}{3}=0,744$
Эстрадиол, пмоль/л	54,0 [42,8; 57,5]	46,4 [41,2; 52,6]	29,8 [27,0; 66,6]	$\frac{1}{2}=0,518$ $\frac{1}{3}=0,491$ $\frac{2}{3}=0,906$
Тестостерон общ., нмоль/л	2,97 [2,35; 3,15]	2,27 [1,76; 2,78]	2,6 [2,3; 3,3]	$\frac{1}{2}=0,147$ $\frac{1}{3}=0,435$ $\frac{2}{3}=0,305$
ДГЭА-С, мкмоль/л	7,2 [6,3; 8,6]	10,8 [10,5; 11,5]	9,6 [7,2; 9,9]	$\frac{1}{2}=0,758$ $\frac{1}{3}=0,331$ $\frac{2}{3}=0,263$

Анализ моделей дислипидемий выявил, что для представительниц из группы СПКЯ с утренним вариантом циркадного ритма была характерна высокая частота липопротеинемии низкой плотности по сравнению с группой СПКЯ с вечерним хронотипом ( $p=0,042$ ), а также меньшая частота изолированных нарушений липидного обмена по сравнению с промежуточным хронотипом ( $p=0,0280$ ) (табл. 2). Отсутствие статистически значимых различий при вечернем хронотипе по сравнению с другими по моделям дислипидемии может быть связано с небольшим числом пациенток в данной подгруппе.

Все представительницы из группы «вечерний вариант циркадного ритма» ( $n=19$ ) имели гиперандрогенные фенотипы СПКЯ (А, В, С), тогда как среди женщин с промежуточным и утренним хронотипами нормоандрогенный фенотип (D) наблюдался в 13,2 и 23,1 % соответственно. Однако статистически значимых различий по фенотипам СПКЯ в зависимости от варианта циркадного ритма выявлено не было ( $p=0,121$ ) (рис. 2).

### Обсуждение

В нашем исследовании мы выявили, что вечерний хронотип у женщин с СПКЯ ассоциируется с неблагоприятными метаболическими исходами, включая более высокий ИМТ, большую частоту ИР и артериальной гипертензии, хотя основные механизмы до сих пор не совсем понятны. Представительницы данной группы были менее склонны к ведению здорового образа жизни, несмотря на отсутствие межгрупповых различий в возрасте. Так, они менее регулярно занимались спортом и чаще курили, чем участницы с утренним и промежуточным хронотипами. Эти результаты согласуются с данными, полученными в исследовании Muscogiuri и соавт. (2020), в котором было выявлено, что пациентки с вечерним хронотипом чаще страдают ожирением и ведут нездоровый образ жизни [23]. В перекрестном исследовании, включавшем 172 взрослых пациенток среднего возраста, во всей популяции было обнаружено, что чем ниже показатель

хронотипа, тем выше значения ИМТ, что позволяет сделать предположение о том, что ожирение было частым сопутствующим заболеванием у пациенток с вечерним хронотипом и, вероятно, связано с их нерегулярными моделями питания и нездоровым пищевым поведением, которые могут привести к сбою циркадных ритмов. Большинство исследований, посвященных времени приема пищи, показали, что ритм питания формируется на основе биологического хронотипа [24, 25].

В нашем исследовании также было показано, что пациентки с вечерним хронотипом чаще ведут нездоровый образ жизни (менее регулярная физическая активность и более высокая частота курения), чем при других вариантах циркадного ритма. Эти наблюдения согласуются с данными других авторов [23]. По имеющимся данным, вечерний хронотип включает в себя смещение физиологических циркадных ритмов, при нарушении которых развивается нарушение толерантности к глюкозе [9, 29]. Дополнительный вклад в метаболические нарушения может вносить сниженное содержание витамина D: в нашем исследовании у женщин с вечерним хронотипом уровень 25(ОН)D был достоверно ниже, чем при утреннем и промежуточном хронотипах. В итоге, как показало наше исследование, вечерний хронотип был связан с более высоким уровнем инсулина и гомеостатической модели резистентности к инсулину (индекс НОМА), чем утренний.

Поскольку СПКЯ сам по себе является фактором риска развития ИР, вечерний хронотип может оказывать дополнительное негативное влияние на метаболический профиль. Авторы предыдущих исследований предположили, что СПКЯ связан с ИР за счет пострецепторных дефектов в каскаде передачи инсулинового сигнала между рецепторной киназой и глюкозным транспортером [26], и выдвинули гипотезу о том, что повышенные уровни мелатонина, обнаруженные у взрослых женщин с СПКЯ, могут способствовать снижению чувствительности к инсулину в периферических тканях [27]. Мелатонин может ингибировать выработку инсулина

Окончание табл. 1

17 ОНП, нмоль/л	5,5 [2,8; 7,9]	4,8 [2,5; 5,9]	3,4 [3,2; 6,9]	$\frac{1}{2}=0,967$ $\frac{1}{3}=0,620$ $\frac{2}{3}=0,251$
ГСПГ, нмоль/л	37,4 [32,7; 59,4]	42,0 [25,7; 60,1]	25,7 [24,0; 36,7]	$\frac{1}{2}=0,640$ $\frac{1}{3}=0,646$ $\frac{2}{3}=0,226$
ИСТ, % (референтные значения 0,8–11 %)	8,1 [4,55; 9,6]	6,8 [6,3; 11,4]	7,9 [7,1; 9,6]	$\frac{1}{2}=0,584$ $\frac{1}{3}=0,423$ $\frac{2}{3}=0,100$
АМГ, нг/мл	13,6 [10,3; 16,5]	12,99 [10,8; 21,8]	13,7 [10,0; 15,0]	$\frac{1}{2}=0,134$ $\frac{1}{3}=0,527$ $\frac{2}{3}=0,673$
25(ОН)D (витамин D), нг/мл	18,0 [14,4; 24,0]	22,8 [17,0; 27,0]	24,4 [17,4; 30,1]	$\frac{1}{2}=0,037$ $\frac{1}{3}=0,004$ $\frac{2}{3}=0,233$

Таблица 2  
Модели дислипидемии у женщин с СПКЯ в зависимости от циркадного хронотипа

Модели дислипидемии	Группа 1. Вечерний хронотип (16–41 балл) (n=19)	Группа 2. Промежуточный хронотип (42–58 баллов) (n=38)	Группа 3. Утренний хронотип (59–86 баллов) (n=52)	p (критерий Стьюдента)
Гиперхолестеринемия (ХС более 5,2 ммоль/л)	8 (42,1 %)	20 (52,6 %)	24 (46,2 %)	$\frac{1}{2}=0,458$ $\frac{1}{3}=0,763$ $\frac{2}{3}=0,546$
Гипертриглицеридемия (ТГ более 1,7 ммоль/л)	1 (5,3 %)	3 (7,9 %)	1 (1,9 %)	$\frac{1}{2}=0,716$ $\frac{1}{3}=0,455$ $\frac{2}{3}=0,177$
Высокая липопротеинемия низкой плотности (ЛПНП более 3,0 ммоль/л)	4 (21,1 %)	13 (34,2 %)	25 (48,1 %)	$\frac{1}{2}=0,310$ $\frac{1}{3}=0,042$ $\frac{2}{3}=0,191$
Низкая липопротеинемия высокой плотности (ЛПВП менее 1,15 ммоль/л)	3 (15,8 %)	5 (13,2 %)	4 (7,7 %)	$\frac{1}{2}=0,789$ $\frac{1}{3}=0,314$ $\frac{2}{3}=0,396$
Комбинированная гиперлипидемия	5 (26,3 %)	14 (36,8 %)	23 (44,2 %)	$\frac{1}{2}=0,431$ $\frac{1}{3}=0,175$ $\frac{2}{3}=0,484$
Изолированные нарушения одного показателя липидного обмена	3 (15,8 %)	6 (15,8 %)	4 (7,7 %)	$\frac{1}{2}=0,817$ $\frac{1}{3}=0,107$ $\frac{2}{3}=0,028$
Нормолипидемия	10 (52,6 %)	15 (39,5 %)	25 (48,1 %)	$\frac{1}{2}=0,350$ $\frac{1}{3}=0,376$ $\frac{2}{3}=0,420$

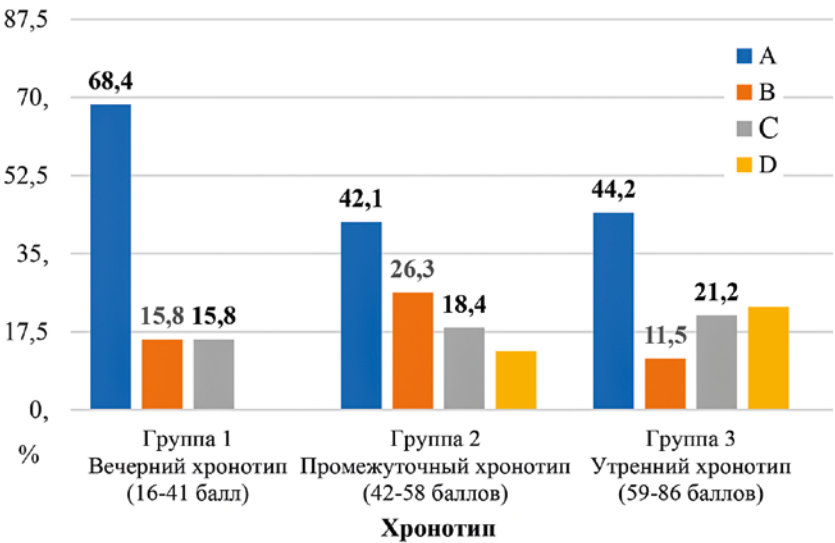


Рисунок 2. Фенотипы СПКЯ в зависимости от категории хронотипов

в качестве защитного механизма против гипогликемии во время сна, когда наблюдаются высокие уровни мелатонина и низкие метаболические потребности [28].

В центральной нервной системе главный регулятор циркадных ритмов, расположенный в супрахиазматическом ядре (СХЯ) гипоталамуса, управляет ритмической секрецией таких гормонов, как мелатонин, кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ) и аденокортикотропный гормон (АКТГ) [30]. Синтез мелатонина в эпифизе регулируется активностью СХЯ гипоталамуса, которое также напрямую ингибируется светом [31]. Ритмы мелатонина нарушаются как у лиц, работающих в ночную смену, так и у женщин с СПКЯ [32]. Уровни мелатонина и его метаболитов повышаются в сыворотке крови [33] и в моче [34] у женщин с СПКЯ. С другой стороны, возбуждение центральных пейсмекерных нейронов СХЯ контролирует секрецию АКТГ в гипофизе посредством высвобождения КРГ [35]. Тем не менее данные о точном характере высвобождения КРГ/АКТГ у женщин с СПКЯ остаются не до конца ясными [36]. Интересно, что не только пейсмекерные клетки супрахиазматического ядра, но и периферические клетки, а также клетки, культивируемые *in vitro*, сохраняют свою самоподдерживающуюся циркадную ритмическую активность, оказывая значительное влияние на разнообразные физиологические процессы [37].

Wang и соавт. (2021) провели ряд клинических и лабораторных исследований по изучению связи между нарушениями циркадных ритмов и СПКЯ [38]. В многоцентровом исследовании, включившем 436 женщин с СПКЯ и 715 женщин контрольной группы, оценивалась связь между работой в ночную смену и СПКЯ. У женщин, которые когда-либо работали в ночную смену, вероятность возникновения СПКЯ была почти в два раза выше, чем у тех, кто никогда не работал в таком режиме. Когда был проведен дальнейший анализ подгрупп, эта связь оставалась статистически значимой только для тех лиц, которые работали в ротационную (по сравнению с постоянной) ночную смену в течение 2 лет или более (по сравнению со сроком работы в ночную смену <2 лет). У некоторых участниц опроса были измерены уровни мелатонина в фолликулярную фазу менструального цикла в утренние часы, при этом не было обнаружено существенных различий между женщинами с СПКЯ и женщинами в контрольной группе.

Нарушение циркадного ритма связано с изменениями липидного метаболизма (дислипидемия, стеатогепатит и др.) в различных периферических органах [39–41]. В недавнем обзоре были продемонстрированы современные данные о взаимосвязи циркадных часов и функционировании печени [42]. «Циркадное смещение» было связано с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), распространенность которой у пациенток с СПКЯ составляет 34–70 %, намного превышая таковую в общей женской популяции (14–34 %). С другой стороны, пациентки с НАЖБП имеют более высокую распространенность СПКЯ, чем женщины без этого заболевания [43]. Таким образом, могут существовать связи между измененными циркадными часами СПКЯ и заболеваниями печени.

Интересно отметить, что высокая частота липопротеинемии низкой плотности у пациенток с вечерним хронотипом наблюдалась статистически значимо реже по сравнению с утренним хронотипом, что требует даль-

нейшего изучения и анализа для выявления соответствующей взаимосвязи [5].

Для пациенток с вечерним хронотипом были характерны гиперандрогенные варианты фенотипов СПКЯ, однако статистически значимых различий по сравнению с промежуточным и утренним хронотипами выявлено не было, что может быть связано с небольшим размером выборки в нашем исследовании.

Роль взаимосвязи циркадного ритма и гормонального статуса была проиллюстрирована на самках крыс Sprague-Dawley, подвергавшихся воздействию постоянной темноты (цикл темнота/темнота 12/12 часов) в течение восьми недель. Контрольная группа содержалась в условиях нормального воздействия циркадного ритма (цикл свет/темнота 12/12 часов) в течение того же периода времени. В условиях длительной темноты развивался фенотип СПКЯ с ановуляцией, повышенным уровнем тестостерона, ЛГ и поликистозной морфологией яичников. При нормализации цикла свет/темнота и приеме агонистов рецепторов мелатонина уменьшили гиперандрогению у крыс, подвергавшихся воздействию темноты [44].

Главным преимуществом нашего исследования была его новизна, подчеркнувшая роль оценки хронотипа у женщин с СПКЯ. Выявление на ранних стадиях СПКЯ женщин с вечерним хронотипом приобретает первостепенное значение, поскольку они могут подвергаться повышенному риску развития метаболических заболеваний. А вмешательства, направленные на коррекцию вечернего хронотипа в соответствии с циркадными ритмами, могут улучшить метаболический статус пациенток.

Ограничением исследования является прежде всего его поперечный дизайн, который хотя и показывает связь вечернего хронотипа с ухудшением антропометрических и метаболических параметров у женщин с СПКЯ, но не дает исчерпывающего объяснения причин этой связи.

## Выводы

Женщины с СПКЯ и с вечерним хронотипом имеют худшие антропометрические показатели, более тяжелую степень ИР и в целом реже ведут здоровый образ жизни по сравнению с женщинами с СПКЯ и с другими типами циркадного ритма. Дальнейшее изучение нарушений циркадных ритмов при СПКЯ имеет значительный потенциал и может помочь в разработке эффективных стратегий лечения данного заболевания.

## Список литературы / References

1. Safiri S, Noori M, Nejadghaderi SA, et al. Prevalence, incidence and years lived with disability due to polycystic ovary syndrome in 204 countries and territories, 1990–2019. *Hum Reprod.* 2022; 37 (8): 1919–1931. DOI: 10.1093/humrep/deac091
2. Dumesic DA, Abbott DH, Chazenbalk GD. An Evolutionary Model for the Ancient Origins of Polycystic Ovary Syndrome. *J. Clin Med.* 2023; 12 (19): 6120. DOI: 10.3390/jcm12196120
3. Gonzalez F. Inflammation in Polycystic Ovary Syndrome: Underpinning of insulin resistance and ovarian dysfunction. *Steroids.* 2012; 77: 300–305. DOI: 10.1016/j.steroids.2011.12.003
4. Kovell LC, Juraschek SP, Michos ED. Hypertension in Young Women: Implications of the Polycystic Ovary Syndrome and Opportunities for Prevention and Further Research. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021; 106 (9): e3775–e3777.
5. Petrenko V, Sinturel F, Riezman H, Dibner C. Lipid metabolism around the body clocks. *Prog Lipid Res.* 2023; 91: 101235. DOI: 10.1016/j.plipres.2023.101235
6. Barrea L, Verde L, Veltri C, Savastano S, Colao A, Muscogiuri G. Chronotype: A Tool to Screen Eating Habits in Polycystic Ovary Syndrome? *Nutrients.* 2022; 14 (5): 955. DOI: 10.3390/nu14050955



7. Mongrain V, Lavoie S, Selmaoui B, Paquet J, Dumont M. Phase relationships between sleep-wake cycle and underlying circadian rhythms in Morningness-Eveningness. *J. Biol Rhythms*. 2004 Jun; 19 (3): 248–57. DOI: 10.1177/0748730404264365
8. Adan A, Natale V. Gender differences in morningness-eveningness preference. *Chronobiol Int*. 2002 Jul; 19 (4): 709–20. DOI: 10.1081/cbi-120005390
9. Horne JA, Ostberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J. Chronobiol*. 1976; 4 (2): 97–110.
10. Montaruli A, Castelli L, Mulè A, Scurati R, Esposito F, Galasso L, Roveda E. Biological Rhythm and Chronotype: New Perspectives in Health. *Biomolecules*. 2021; 11 (4): 487. DOI: 10.3390/biom11040487
11. Almoosawi S, Vingeliene S, Gachon F, Voortman T, Palla L, Johnston JD, Van Dam RM, Darimont C, Karagounis LG. Chronotype: Implications for Epidemiologic Studies on Chrono-Nutrition and Cardiometabolic Health. *Adv Nutr*. 2019; 10 (1): 30–42. DOI: 10.1093/advances/nmy070
12. Mazzi FH, Manaf ZA, Shahar S, Mat Ludin AF. The Association between Chronotype and Dietary Pattern among Adults: A Scoping Review. *Int J. Environ Res Public Health*. 2019; 17 (1): 68. DOI: 10.3390/ijerph17010068
13. Teixeira GP, Guimarães KC, Soares AGNS, Marquize EC, Moreno CRC, Mota MC, Crispim CA. Role of chronotype in dietary intake, meal timing, and obesity: a systematic review. *Nutr Rev*. 2022; 81 (1): 75–90. DOI: 10.1093/nutrit/nuac044
14. Vetrani C, Barrea L, Verde L, Sarno G, Docimo A, de Alteriis G, Savastano S, Colao A, Muscogiuri G. Evening chronotype is associated with severe NAFLD in obesity. *Int J. Obes (Lond)*. 2022; 46 (9): 1638–1643. DOI: 10.1038/s41366-022-01159-3
15. Андреева Е.Н., Григорян О.Р., Шереметьева Е.В., Абсатарова Ю.С., Фурсенко В.А. Нарушение циркадных ритмов – фактор риска развития ожирения и хронической ановуляции у женщин репродуктивного возраста. *Проблемы репродукции*. 2020; 26 (5): 36–42.
16. Andreeva EN, Grigoryan OR, Sheremet'yeva EV, Absatarova Yu.S, Fursenko VA. Circadian rhythm disturbance is a risk factor for obesity and chronic anovulation in women of reproductive age. *Problemy Reproduktsii (Russian Journal of Human Reproduction)*. 2020; 26 (5): 36–42. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/repro20202605136>
17. Sam S, Ehrmann DA. Pathogenesis and Consequences of Disordered Sleep in PCOS. *Clin Med Insights Reprod Health*. 2019; 13: 1179558119871269. DOI: 10.1177/1179558119871269
18. Simon SL, McWhirter L, Diniz Behn C, et al. Morning Circadian Misalignment Is Associated with Insulin Resistance in Girls with Obesity and Polycystic Ovarian Syndrome. *J. Clin Endocrinol Metab*. 2019; 104 (8): 3525–3534. DOI: 10.1210/je.2018-02385
19. Fauser B.C., Tarlatzis B.C., Rebar R.W. et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril*. 2012; 97 (1): 28–38. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.024
20. WHO. Body Mass Index. Available online: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi> (accessed on 10 September 2024).
21. CDC. Anthropometry Procedures Manual. Available online: [http://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/nhanes\\_11\\_12/Anthropometry\\_Procedures\\_Manual.pdf](http://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/nhanes_11_12/Anthropometry_Procedures_Manual.pdf) (accessed on 10 September 2024).
22. Mach F., Baigent C., Catapano A.L. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020; 41 (1): 111–188. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455
23. Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020; 1 (38): 7–40.
24. Kukharчук V.V., Ezhov M.V., Sergienko I.V. et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. *Russian recommendations vii revision. Atherosclerosis i dislipidemii*. 2020; 1 (38): 7–40. (In Russ.).
25. Muscogiuri G, Barrea L, Aprano S, Framondi L, Di Matteo R, Laudisio D, Pugliese G, Savastano S, Colao A, on Behalf of the Opera Prevention Project. Chronotype and Adherence to the Mediterranean Diet in Obesity: Results from the Opera Prevention Project. *Nutrients*. 2020; 12 (5): 1354. DOI: 10.3390/nu12051354
26. Lotfi S, Pagliai G, Colombini B, Sofi F, Dinu M. Chronotype Differences in Energy Intake, Cardiometabolic Risk Parameters, Cancer, and Depression: A Systematic Review with Meta-Analysis of Observational Studies. *Adv Nutr*. 2022; 13 (1): 269–281. DOI: 10.1093/advances/nmab115
27. Phoi YY, Rogers M, Bonham MP, Dorian J, Coates AM. A scoping review of chronotype and temporal patterns of eating of adults: tools used, findings, and future directions. *Nutr Res Rev*. 2022; 35 (1): 112–135. DOI: 10.1017/S0954422421000123
28. Diamanti-Kandaraki E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev*. 2012; 33 (6): 981–1030. DOI: 10.1210/er.2011-1034
29. Tamura H, Nakamura Y, Korkmaz A, Mancheste LC, Tan DX, Sugino N, Reiter RJ. Melatonin and the ovary: physiological and pathophysiological implications. *Fertil Steril*. 2009; 92 (1): 328–43. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.05.016
30. Tuomi T, Nagorny CLF, Singh P, Bennet H, Yu Q, Alenkvist I, Isomaa B, Östman B, Söderström J, Pesonen AK, Martikainen S, Räikkönen K, Forsén T, Hakaste L, Almgren P, Storm P, Asplund O, Shcherbina L, Fex M, Fadista J, Tengholm A, Wierup N, Groop L, Mulder H. Increased Melatonin Signaling Is a Risk Factor for Type 2 Diabetes. *Cell Metab*. 2016; 23 (6): 1067–1077. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.04.009
31. Corella D, Asensio EM, Caltell O, Sorlí JV, Estruch R, Martínez-González MÁ, Salas-Salvadó J, Castañer O, Arós F, Lapetra J, Serra-Majem L, Gómez-Gracia E, Ortega-Azorín C, Fiol M, Espino JD, Díaz-López A, Fitó M, Ros E, Ordovás JM. CLOCK gene variation is associated with incidence of type-2 diabetes and cardiovascular diseases in type-2 diabetic subjects: dietary modulation in the PREDIMED randomized trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2016; 15: 4. DOI: 10.1186/s12933-015-0327-8
32. Chan S, Debono M. Replication of cortisol circadian rhythm: new advances in hydrocortisone replacement therapy. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2010; 1 (3): 129–38. DOI: 10.1177/2042018810380214
33. Doghramji K. Melatonin and its receptors: a new class of sleep-promoting agents. *J. Clin Sleep Med*. 2007; 3 (5 Suppl): S17–23.
34. Fernandez RC, Moore VM, Van Ryswyk EM, Varcoe TJ, Rodgers RJ, March WA, Moran LJ, Avery JC, McEvoy RD, Davies MJ. Sleep disturbances in women with polycystic ovary syndrome: prevalence, pathophysiology, impact and management strategies. *Nat Sci Sleep*. 2018; 10: 45–64. DOI: 10.2147/NS.S127475
35. Jain P, Jain M, Haldar C, Singh TB, Jain S. Melatonin and its correlation with testosterone in polycystic ovarian syndrome. *J. Hum Reprod Sci*. 2013; 6 (4): 253–8. DOI: 10.4103/0974-1208.126295
36. Shreeve N, Cagampang F, Sadek K, Tolhurst M, Houldey A, Hill CM, Brook N, Macklon N, Cheong Y. Poor sleep in PCOS: is melatonin the culprit? *Hum Reprod*. 2013; 28 (5): 1348–53. DOI: 10.1093/humrep/det013
37. Son GH, Cha HK, Chung S, Kim K. Multimodal Regulation of Circadian Glucocorticoid Rhythm by Central and Adrenal Clocks. *J Endocr Soc*. 2018 Apr 6; 2 (5): 444–459. DOI: 10.1210/je.2018-00021. PMID: 29713692; PMCID: PMC5915959.
38. Zangeneh FZ, Naghizadeh MM, Bagheri M, Jafarabadi M. Are CRH & NGF as psychoneuroimmune regulators in women with polycystic ovary syndrome? *Gynecol Endocrinol*. 2017; 33 (3): 227–233. DOI: 10.1080/09513590.2016.1250152
39. Welsh DK, Yoo SH, Liu AC, Takahashi JS, Kay SA. Bioluminescence imaging of individual fibroblasts reveals persistent, independently phased circadian rhythms of clock gene expression. *Curr Biol*. 2004; 14 (24): 2289–95. DOI: 10.1016/j.cub.2004.11.057
40. Wang F, Xie N, Wu Y, Zhang Q, Zhu Y, Dai M, Zhou J, Pan J, Tang M, Cheng Q, Shi B, Guo Q, Li X, Xie L, Wang B, Yang D, Weng Q, Guo L, Ye J, Pan M, Zhang S, Zhou H, Zhen C, Liu P, Ning K, Brackenridge L, Hardiman PJ, Qu F. Association between circadian rhythm disruption and polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2021; 115 (3): 771–781. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.08.1425
41. Rudic RD, McNamara P, Curtis AM, et al. BMAL1 and CLOCK, two essential components of the circadian clock, are involved in glucose homeostasis. *PLoS Biol*. 2004; 2 (11): e377. DOI: 10.1371/journal.pbio.0020377
42. Turek FW, Joshu C, Kohsaka A, et al. Obesity and metabolic syndrome in circadian clock mutant mice. *Science*. 2005; 308 (5724): 1043–1045. DOI: 10.1126/science.1108750
43. Shimba S, Ogawa T, Hitosugi S, et al. Deficient of a clock gene, brain and muscle Arnt-like protein-1 (BMAL1), induces dyslipidemia and ectopic fat formation. *PLoS One*. 2011; 6 (9): e25231. DOI: 10.1371/journal.pone.0025231
44. Mukherji A, Bailey SM, Staels B, Baumer TF. The circadian clock and liver function in health and disease. *J. Hepatol*. 2019; 71 (1): 200–211. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.03.020
45. Xu Q, Zhang J, Lu Y, Wu L. Association of metabolic-dysfunction associated steatotic liver disease with polycystic ovary syndrome. *iScience*. 2024; 27 (2): 108783. DOI: 10.1016/j.isci.2024.108783
46. Chu W, Li S, Geng X, Wang D, Zhai J, Lu G, Chan WY, Chen ZJ, Du Y. Long-term environmental exposure of darkness induces hyperandrogenism in PCOS via melatonin receptor 1A and aromatase reduction. *Front Cell Dev Biol*. 2022; 10: 954186. DOI: 10.3389/fcell.2022.954186

Статья поступила / Received 03.02.2025

Получена после рецензирования / Revised 10.02.2025

Принята в печать / Accepted 11.02.2025

#### Сведения об авторах

**Веджишева Элина Руслановна**, к.м.н., врач акушер-гинеколог<sup>1</sup>.  
E-mail: elina\_vedzizheva@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4183-1252

**Кузнецова Ирина Всеволодовна**, д.м.н., проф., президент Международной ассоциации гинекологов, эндокринологов, терапевтов (МАГЭТ), зам. генерального директора по научно-исследовательской работе<sup>2</sup>.  
E-mail: ms.smith.ivk@gmail.com. ORCID: 0000-000105541-3767

<sup>1</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева ДЗМ», Москва, Россия

<sup>2</sup> ООО «Витбиомед+», Москва, Россия

**Автор для переписки:** Веджишева Элина Руслановна.

E-mail: elina\_vedzizheva@mail.ru

#### About authors

**Vedzizheva Elina R.**, PhD Med, obstetrician-gynaecologist<sup>1</sup>.  
E-mail: elina\_vedzizheva@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4183-1252

**Kuznetsova Irina V.**, DM Sci (habil.), professor, president of the International Association of Gynaecologists, Endocrinologists, Therapists (IAGET), deputy general director for Research<sup>2</sup>. E-mail: ms.smith.ivk@gmail.com. ORCID: 0000-000105541-3767

<sup>1</sup> F.I. Inozemtsev City Clinical Hospital, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Vitbiomed+ LLC, Moscow, Russia

**Corresponding author:** Vedzizheva Elina R., elina\_vedzizheva@mail.ru

**Для цитирования:** Веджишева Э.Р., Кузнецова И.В. Циркадные ритмы у женщин с синдромом поликистозных яичников и их роль в определении метаболических нарушений. *Медицинский алфавит*. 2025; (7): 28–35. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-7-28-35>

**For citation:** Vedzizheva E.R., Kuznetsova I.V. Circadian rhythms in women with polycystic ovarian syndrome and their role in determining metabolic dysfunction. *Medical alphabet*. 2025; (7): 28–35. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-7-28-35>



# Прогностическая значимость артериальной гипертензии у беременных

Н. В. Орлова, Ю. Н. Федулаев, И. В. Макарова, С. В. Горяйнова, Р. И. Малова, Е. В. Мицевичус, Е. С. Черненко, А. Р. Горбунова

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

## РЕЗЮМЕ

Обзор клинических исследований свидетельствует о высокой распространенности артериальной гипертензии у беременных. Артериальная гипертензия беременных оказывает негативное влияние на течение беременности и родов, а также состояние здоровья новорожденного. Проведен анализ 150 суточных мониторингов артериального давления (СМАД) и сведений ЕМИАС, по данным которых выделены 30 беременных с артериальной гипертензией. Проанализированы профили СМАД, показатели офисного измерения давления, индекс массы тела (ИМТ), уровень глюкозы, взаимосвязь артериальной гипертензии беременных с возрастом, наличием сопутствующих заболеваний, сроком беременности, исходом беременности и родов. Полученные результаты демонстрируют, что около половины (41,4 %) беременных женщин с артериальной гипертензией имеют данное заболевание до беременности и в течение беременности получают антигипертензивную терапию. Анализ СМАД показывает, что суточные показатели артериального давления не превышают верхнюю границу нормы. По суточному индексу систолического артериального давления (САД) преобладают нон-дипперы, по суточному индексу диастолического артериального давления (ДАД) – дипперы. У беременных с артериальной гипертензией риски развития гестационного сахарного диабета в несколько раз выше, чем у беременных с нормальными показателями артериального давления. У беременных с артериальной гипертензией количество родоразрешений путем кесарева сечения выше, чем средний показатель по стране, а количество родоразрешений без осложнений составляет лишь небольшой процент. Результаты проведенного исследования показали важность контроля артериального давления у беременных не только в кабинете врача, но и самостоятельно в домашних условиях. Суточное мониторирование артериального давления, по нашему мнению, стоит рассматривать как один из основных методов для верификации диагноза артериальной гипертензии у беременных.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** беременность, артериальная гипертензия, осложнения, суточное мониторирование артериального давления.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Prognostic significance of arterial hypertension in pregnant women

N. V. Orlova, Yu. N. Fedulayev, I. V. Makarova, S. V. Goryainova, R. I. Malova, E. V. Mitsevicus, E. S. Chernenok, A. R. Gorbunova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

## SUMMARY

A review of clinical studies indicates a high prevalence of hypertension in pregnant women. Arterial hypertension of pregnant women has a negative impact on the course of pregnancy and childbirth, as well as the health of the newborn. An analysis of 150 SMADS and information from the EMIAS was carried out, according to which 30 pregnant women with arterial hypertension were identified. SMAD profiles, office pressure measurements, body mass index (BMI), and glucose levels were analyzed. The relationship of arterial hypertension in pregnant women with age, the presence of concomitant diseases, the duration of pregnancy, the outcome of pregnancy and childbirth. The results show that about half (41.4 %) of pregnant women with hypertension have this disease before pregnancy and receive antihypertensive therapy during pregnancy. SMAD analysis shows that daily blood pressure values do not exceed the upper limit of the norm. According to the daily SAD index, non-dippers predominate, while dippers predominate according to the daily DAD index. Pregnant women with hypertension have several times higher risks of developing gestational diabetes than pregnant women with normal blood pressure. In pregnant women with arterial hypertension, the number of Cesarean section deliveries is higher than the national average, and the number of deliveries without complications is only a small percentage. The results of the study showed the importance of monitoring blood pressure in pregnant women not only in the doctor's office, but also independently at home. In our opinion, daily blood pressure monitoring should be considered as one of the main methods for verifying the diagnosis of hypertension in pregnant women.

**KEYWORDS:** pregnancy, hypertension, complications, daily blood pressure monitoring.

**CONFLICT OF INTEREST.** The authors declare that they have no conflicts of interest.

Гипертензивные расстройства во время беременности встречаются примерно у 10 % женщин. Гипертония у беременных – это серьезная проблема для здоровья во всем мире. Ежегодно более 50 000 женщин погибает в период беременности из-за осложнений, связанных с артериальной гипертензией. В развитых странах в 12–18 % они являются второй непосредственной причиной ante- и постнатальной смертности, влияя на перинатальную смертность в 20–25 % случаев.

Частота артериальной гипертензии среди беременных в Российской Федерации варьирует от 5 до 30 %. По данным Министерства здравоохранения РФ, гипертензивные

осложнения беременности занимают 4-е место в списке причин материнской смертности в течение последних лет. Кроме того, они являются причиной тяжелой заболеваемости, а также инвалидизации матерей и их детей [1].

Учитывая актуальность данной проблемы, проведены многочисленные исследования, направленные на изучение причин, осложнений, лечения и профилактики гипертензивных реакций у беременных. Большинство исследований подтверждают негативное влияние артериальной гипертензии беременных на течение беременности и родов, а также состояние здоровья новорожденного. В ретроспективном когортном исследовании Victoria R Greenberg et al. участвовали 18 801 женщина,

родившая одного ребенка в период с 2013 по 2019 год. Они были разделены на четыре категории: нормотензивная, предгипертоническая (с повышенным артериальным давлением), гипертоническая 1-й стадии или хронически гипертоническая. Связь между гипертонией 1-й степени и риском развития гипертонических нарушений во время беременности оценивалась с помощью многофакторной логистической регрессии с учетом социально-демографических характеристик матери, набора веса во время беременности, индекса массы тела до беременности, количества родов и приема аспирина. Из 18801 женщины 71,7% имели нормальные показатели артериального давления, 14,1% имели повышенное артериальное давление, 7,4% страдали гипертонией 1-й степени, а 6,8% – хронической гипертонией. Во время беременности наблюдалась зависимость риска гипертонических расстройств от наличия и стадии артериальной гипертензии до беременности: у нормотензивных женщин во время беременности риск увеличился с 4,2 до 6,7%; у женщин с повышенным артериальным давлением, у женщин с артериальной гипертензией 1-й стадии – до 10,9%; у женщин с хронической артериальной гипертензией – до 28,4%. При сравнении с женщинами, имеющими нормальные показатели артериального давления, женщины с артериальной гипертензией 1-й стадии имели повышенный риск госпитализации в отделение интенсивной терапии новорожденных (15,8% против 13,0%), преждевременных родов на сроке беременности <37 недель (7,2% против 5,2%) и гестационного диабета (14,8% против 6,8%) [2].

Оценку характеристик и исходов беременности у женщин с гипертоническими расстройствами также провели в Китае. В исследовании использовались данные из Национальной системы мониторинга материнской смертности в Китае за период с 2012 по 2020 год. Оценивалась взаимосвязь между контролем артериального давления и неблагоприятными исходами для плода с помощью логистического регрессионного анализа. В исследование были включены в общей сложности 393353 беременные женщины. У 51% была хроническая гипертония. Из них у 2,27% – осложненная преэклампсия, у 50,17% – преэклампсия или эклампсия, а у 39,04% – гестационная гипертония. Среди женщин с гипертонической болезнью во время беременности наблюдался высокий процент неблагоприятных исходов для плода, особенно среди тех, кто был моложе 20 или старше 35 лет, а также среди тех, у кого была диагностирована преэклампсия. По сравнению с женщинами с нормальным уровнем артериального давления на момент родов была обнаружена тенденция к увеличению риска среди беременных с более высоким уровнем артериального давления, в том числе риска преждевременных родов и рождения плода с низкой массой тела. Отношение рисков (ORs) мертворождения, неонатальной смерти и низкие баллы по шкале Апгар, связанные с тяжелой артериальной гипертензией 2-й стадии, значительно возросли. У беременных женщин с преэклампсией или эклампсией был повышен риск преждевременных родов и рождения ребенка с низкой массой тела, даже если артериальное давление при поступлении в стационар было на уровне 1-й стадии [3].

Исследование Qingwen Nie et al. включало одноплодную беременность с хронической артериальной гипертензией. Для сравнения было выделено две группы: хроническая артери-

альная гипертензия, диагностированная до беременности (группа 1) и диагностированная хроническая артериальная гипертензия во время беременности (группа 2). В окончательный анализ были включены 565 женщин: 307 в группе 1 и 258 в группе 2. В 1-й группе чаще наблюдались прегестационный диабет и гипертонические нарушения во время беременности в анамнезе, в то время как во 2-й группе чаще наблюдался избыточный набор веса во время беременности. Исследование выявило более высокую частоту случаев преэклампсии с ранним началом (44,2% против 34,9%) и отслойки плаценты (5,4% против 2,0%) во второй группе по сравнению с первой. После корректировки логистическая регрессия показала, что во второй группе риск преэклампсии с ранним началом был в 1,8 раза выше, чем в первой. Эти результаты свидетельствуют о том, что беременные женщины, у которых в первые 20 недель беременности была диагностирована хроническая артериальная гипертензия, сталкиваются с более неблагоприятными исходами по сравнению с теми, у кого диагноз был поставлен до беременности [4].

Таким образом, по результату проведенного обзора литературы можно сделать вывод, что проблема повышения артериального давления в период беременности остается все так же актуальной.

**Целью нашего исследования** являлось изучение влияния артериальной гипертензии на течение и исходы беременности и определение диагностической значимости результатов суточного мониторингирования артериального давления у беременных.

## Материалы и методы

Проведен анализ 150 СМАД и сведений ЕМИАС, по данным которых выделены 30 беременных с артериальной гипертензией (20%). Стоит отметить, что у 10 из 20 пациенток, находящихся на антигипертензивной терапии, фиксировалось повышение среднего суточного артериального давления, 20 беременных изначально имели в анамнезе повышение артериального давления и принимали антигипертензивные препараты на момент проведения исследования. Проанализированы профили СМАД, показатели офисного измерения давления, индекс массы тела (ИМТ), уровень глюкозы. Оценена взаимосвязь артериальной гипертензии беременных с возрастом, наличием сопутствующих заболеваний, сроком беременности, исходом беременности и родов. Полученные данные обработаны на персональном компьютере на базе Intel Celeron в программной среде Microsoft Excel с использованием встроенного пакета анализа, который специально предназначен для решения статистических задач. Нормальность распределения оценивалась в соответствии с критерием Шапиро – Уилка. В случае нормального распределения показатели представлялись в виде среднего  $\pm$ SD, в случае распределения, отличного от нормального, – в виде медианы и интерквартильного размаха. Сравнение количественных переменных осуществлялось с использованием t-критерия Стьюдента или U-критерия Манна – Уитни (с учетом нормальности распределения). Различия считались значимыми при  $p < 0,05$ .

## Полученные результаты

Средний возраст беременных, включенных в данное исследование, составил 33 года. Из них от 21 до 30 лет – 9 беременных (31%), от 31 до 40 лет – 17 (58,6%), старше 41 года – 3 беременных (10,4%) (рис. 1).

Прием антигипертензивных препаратов на момент проведения СМАД зафиксирован в возрасте от 29 лет и старше (всего 19 женщин, из которых в группе 31–40 лет – 14 (73,7%), в группе 41 год и старше – 3 (15,7%)).

При анализе взаимосвязи артериальной гипертензии беременных со сроком беременности на момент проведения СМАД получены следующие данные: I триместр беременности – 10 (34,5%), II триместр беременности – 9 (31%), III триместр беременности – 10 (34,5%). Можно заметить практически равное распределение между сроками беременности у пациенток, которым проводился СМАД. Однако, как было замечено ранее, почти половина из обследованных женщин изначально имели в анамнезе повышенное артериальное давление. Среди беременных число первородящих составило 5 человек (17,24%).

Сведения о сопутствующих заболеваниях и состояниях представлены в таблице 1.

Из представленных выше данных видно, что 41,38% беременных с артериальной гипертензией имели в анамнезе гипертоническую болезнь. Также около половины (41,39%) имели нарушения жирового обмена в той или иной степени (избыточная масса тела – 13,79%, ожирение – 27,6%).

Были также рассмотрены осложнения текущей беременности (табл. 2).

По представленным выше данным можно отметить высокий процент частоты встречаемости преэклампсии либо высоких рисков ее развития. Для сравнения была также проведена оценка частоты встречаемости преэкламп-

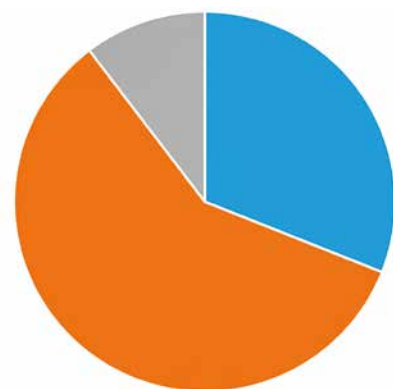


Рисунок 1. Распределение беременных с артериальной гипертензией по возрасту

сии и высоких рисков ее развития у женщин, не имеющих артериальной гипертензии по СМАД, показатель составил 5,3%.

Для дальнейшего анализа была проведена оценка взаимосвязи между артериальной гипертензией и исходами беременности и родов. В 10 случаях об исходах родов не было известно. По доступным для анализа данным, преждевременные роды были зафиксированы у 3 женщин, что составило 16,7% от общего числа беременных. В среднем срок беременности на момент родов составил 38,5 недели. Родоразрешение посредством кесарева сечения было в 9 случаях, естественным путем – в 10 случаях.

При оценке особенностей родоразрешения получены следующие данные (табл. 3).

В среднем, по данным из различных источников, частота кесарева сечения в России составляет около 30%. В мировом масштабе эти цифры сильно разнятся. В этой работе процент составил 47,4% от общего числа известных родоразрешений, что соответствует данным, полученным другими исследователями.

Оценивалось также влияние артериальной гипертензии у беременной на антропометрические показатели новорожденного. Из имеющихся данных только 2 ребенка были рождены с ростом менее 45 см и весом менее 2500 г, что составило 10,5% случаев.

Полученные результаты подтверждают данные, которые были опубликованы другими исследователями.

Авторы Kate Bramham, Bethany Parnell et al. провели meta-analysis осложнений беременности у женщин

Таблица 1  
Сопутствующие хронические заболевания у беременных с артериальной гипертензией

Сопутствующие заболевания	Число беременных	%
Заболевания щитовидной железы (узловой зоб, гипотиреоз и гипертиреоз, гиперпаратиреоз)	4	13,79
Избыточная масса тела	4	13,79
Ожирение	8	27,6
Варикозное расширение вен нижних конечностей	4	13,79
Патологии желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, желчнокаменная болезнь)	3	10,35
Гипертоническая болезнь	12	41,38
Гинекологические заболевания (миома матки, кисты яичника, рубец на матке)	5	17,2
Патологии мочевыделительной системы (хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь, хронический цистит)	4	13,79
Отсутствие сопутствующих заболеваний	5	17,24

Таблица 2  
Осложнения текущей беременности

Осложнения	Число беременных	%
Гестационный сахарный диабет	9	31
Анемия различной степени тяжести	5	17,2
Гестационная артериальная гипертензия	3	10,3
Преэклампсия или высокие риски ее развития	12	41,38
Чрезмерная рвота беременных	2	6,9
Угроза преждевременных родов	1	3,5
Гестационный пиелонефрит	1	3,5

Таблица 3  
Особенности родоразрешения в исследуемой группе

Осложнения	Число беременных	%
Кесарево сечение	9	47,4
Разрывы шейки матки/промежности	4	21,1
Вакуум-экстракция плода	1	5,2
Дистресс плода	2	10,5
Преждевременное излитие околоплодных вод/плодных оболочек	4	21,1
Роды без осложнений	2	10,5



с хронической гипертонией, в котором использовались базы данных Embase, Medline и Web of Science. Было выделено 55 исследований, охватывающих 795221 беременность. У женщин с хронической артериальной гипертензией была высокая совокупная частота преэклампсии, кесарева сечения, преждевременных родов на сроке беременности менее 37 недель, массы тела при рождении <2500 г, госпитализации в отделение новорожденных и перинатальной смертности. Однако в зарегистрированных случаях всех исходов наблюдалась значительная неоднородность ( $\tau(2)=0,286-0,766$ ), при этом в отдельных исследованиях наблюдался значительный разброс показателей вокруг этих средних значений. Частота (среднее значение метаанализа из исследований в США) неблагоприятных исходов у женщин с хронической артериальной гипертензией сравнивалась с показателями женщин из национального набора данных о населении США и показала более высокий риск у женщин с хронической артериальной гипертензией: относительные риски составили 7,7 (95% доверительный интервал от 5,7 до 10,1) при наличии преэклампсии 1,3 (1,1–1,5) при кесаревом сечении, 2,7 (1,9–3,6) при преждевременных родах на сроке беременности менее 37 недель, 2,7 (1,9–3,8) при массе тела при рождении <2500 г, 3,2 (2,2–4,4) при поступлении в отделение новорожденных и 4,2 (2,7–6,5) для перинатальной смертности. Этот систематический обзор показывает, что неблагоприятные исходы беременности являются нередким явлением, и подчеркивает необходимость усиленного дородового наблюдения [5].

Исследование, проведенное в 50 центрах Англии, было направлено на определение оптимального срока родов для женщин с хронической или гестационной гипертензией на доношенном сроке для снижения рисков неблагоприятных исходов. Был выявлен риск преждевременных родов у беременных с артериальной гипертензией. Большинству женщин с хронической или гестационной гипертензией требовалась индукция родов. Достоверно значимых различий в неблагоприятных исходах для матери или заболеваемости новорожденных у беременных выявлено не было [6].

В исследовании, проведенном в России, приняли участие 300 беременных: 103 женщины с артериальной гипертензией, не достигших целевого артериального давления, и 97, достигших целевого артериального давления. Контрольную группу составили 100 женщин без артериальной гипертензии. Было выявлено увеличение риска преэклампсии, преждевременных родов и антенатальной гибели плода, более низкие росто-весовые показатели новорожденных у беременных без достижения целевого АД [7].

Shinta L. Moes et al. оценили связь между артериальным давлением в первом триместре, падением артериального давления в середине беременности и траекториями артериального давления во время беременности и неблагоприятными перинатальными исходами, а также возможность прогнозирования и профилактики. Использовались исследования из MEDLINE, Embase и Cochrane. Десять из них соответствовали критериям отбора. Объединенный анализ 6 исследований показал, что у женщин с пограничным или повышенным артериальным давлением в первом триместре риск преэклампсии был выше, чем при нормальном артериальном давлении, ОР 3,23 (95% ДИ: 1,99–5,26) и 7,86 (95% ДИ: 1,28–48,31) соответственно. Кроме того, гипертензия

в первом триместре коррелировала с более высоким риском рождения ребенка с низкой массой тела (объединенное ОР 1,87 [95% ДИ: 1,17–2,99]) по сравнению с нормотензией или пограничной гипертензией. На протяжении всей беременности артериальная гипертензия повышала риск преэклампсии. Артериальная гипертензия повышала риск рождения ребенка с малой массой тела [8].

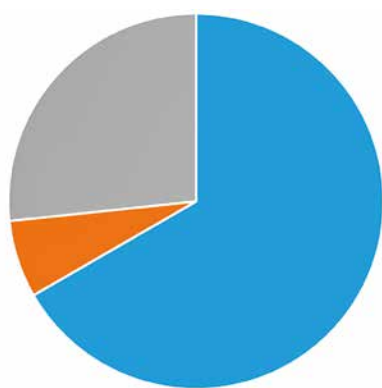
Temesgen Getaneh et al. изучали влияние артериальной гипертензии во время беременности на низкий вес при рождении. Общая распространенность низкой массы тела новорожденных среди женщин, у которых была выявлена артериальная гипертензия во время беременности, была более чем в четыре раза выше, чем среди женщин без артериальной гипертензии [9].

Diane Nzelu et al. изучили влияние артериальной гипертензии беременных на низкий вес в проспективном когортном исследовании женщин с хронической артериальной гипертензией и одноплодной беременностью на сроке 8–14 недель. В зависимости от уровня артериального давления (АД) беременные были разделены на четыре группы: 1-я группа – беременные без артериальной гипертензии (АГ) в анамнезе с артериальным давлением  $\geq 140/90$  мм рт. ст. ( $n=86$ ), 2-я группа – с АГ до беременности и АД  $<140/90$  мм рт. ст. без антигипертензивных препаратов ( $n=200$ ), 3-я группа – с АГ в анамнезе и АД  $<140/90$  мм рт. ст. с антигипертензивными препаратами ( $n=231$ ), 4-я группа – с АГ в анамнезе, АД  $\geq 140/90$  мм рт. ст., несмотря на антигипертензивные препараты ( $n=173$ ). Было выяснено, что у женщин с диагнозом «гипертензия» в первом триместре беременности частота случаев преэклампсии, эклампсии и задержки роста плода аналогична показателям у женщин с гипертензией до беременности, у которых артериальное давление ниже 140/90 и нет необходимости в приеме антигипертензивных препаратов [10].

Анализ полученных нами результатов выявил частое развитие гестационного сахарного диабета (31 %), что находит свое подтверждение в исследованиях, представленных в других статьях.

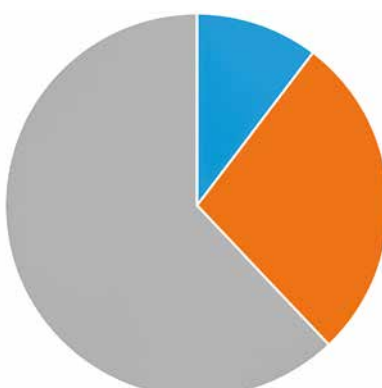
Eyob Girma Abera et al. провели комплексный систематический поиск в базах данных PubMed, Cochrane Library, Science Direct, Embase и Google Scholar. Из 168 найденных исследований поисковым критериям соответствовали 15 исследований с 6391 участником. Суммарная распространенность сочетания гестационного сахарного диабета и артериальной гипертензии среди беременных женщин в Эфиопии составила 3,76 % (95 % ДИ: 3,29–4,24). Этот систематический обзор и метаанализ выявили высокую распространенность гестационного сахарного диабета и артериальной гипертензии среди беременных женщин в Эфиопии, а также значительную связь между этими двумя заболеваниями, повышение риска материнской и перинатальной смертности и осложнений [11].

Было обнаружено, что возраст матери >30 лет и повышенный ИМТ положительно коррелируют с риском развития гестационной гипертензии. Кроме того, увеличение веса выше среднего во время беременности положительно коррелировало с риском развития ПЭ. [12]. Установлено, что избыточный вес во время беременности, определяемый по ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup>, увеличивает вероятность



■ Повышение АД в ночные часы  
■ Повышение АД в дневные часы  
■ Суточное повышение АД

Рисунок 2. Повышение артериального давления у беременных в зависимости от времени суток



■ Изолированная систолическая АГ  
■ Изолированная диастолическая АГ  
■ Систола-диастолическая АГ

Рисунок 3. Распределение профилей СМАД по характеру повышения артериального давления

возникновения таких осложнений, как крупный размер плода, гестационный сахарный диабет, преэклампсия. Исследования показали, что ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup> увеличивает риск преэклампсии в 2–3 раза. А если перед беременностью вес женщины увеличился на 5–7 кг/м<sup>2</sup>, то вероятность развития этого осложнения удваивается [13].

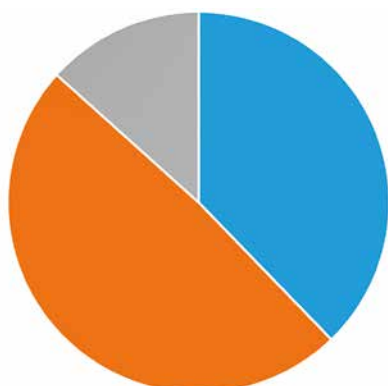
Анализ результатов СМАД у беременных показал, что артериальная гипертония отмечалась в течение суток у 8 человек, в часы бодрствования – у 2 человек, в ночные часы – у 20 человек (рис. 2). Преобладала систола-диастолическая гипертония (рис. 3).

Величина утреннего подъема САД превышала нормативные значения (56 мм рт. ст.) у 1 беременной и составляла 64 мм рт. ст. Величина утреннего подъема ДАД была повышена у 3 пациенток и составляла от 36 до 48 мм рт. ст. У оставшихся женщин показатель не превышал границы нормы (30–36 мм рт. ст.).

Скорость утреннего подъема САД находилась в пределах границ нормы и не превышала 10 мм рт. ст./ч у 19 беременных, была выше нормы у 10 и варьировалась от 11 до 40 мм рт. ст. Скорость утреннего подъема ДАД не превышала норму (6 мм рт. ст./ч) у 16 беременных, была выше нормативных значений – у 13 беременных и составляла от 7 до 24 мм рт. ст.

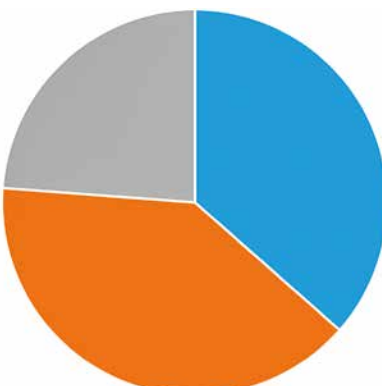
Пульсовое АД находилось в пределах от 30 до 50 мм рт. ст. у 19 беременных, превышало норму – у 10 человек.

Вариабельность САД более 15% за сутки фиксировалась у 6 беременных с артериальной гипертонией. Вариабельность ДАД в большинстве случаев не превышала верхней границы нормы (13%), однако фиксировалась у 1 беременной на уровне 14%.



■ Среднее суточное САД  
■ Среднее дневное САД  
■ Среднее ночное САД

Рисунок 4. Повышение уровня ДАД более 80 мм рт. ст. за сутки



■ Среднее суточное САД  
■ Среднее дневное САД  
■ Среднее ночное САД

Рисунок 5. Повышение уровня САД более 120 мм рт. ст. за сутки

Среднее суточное САД было больше 140 мм рт. ст. у 4 женщин. У 10 беременных САД находилось в пределах от 120 до 129 мм рт. ст., при этом со значениями ДАД менее 80 мм рт. ст. у 4 женщин. У 6 женщин среднее суточное САД было ниже 120 мм рт. ст. Среднее дневное САД находилось между 120 и 129 мм рт. ст. у 11 женщин, в пределах 130–139 мм рт. ст. – у 8 женщин, более 140 мм рт. ст. – у 6 женщин (и в норме у 4). Среднее ночное САД было выше 120 мм рт. ст. у 15 беременных (и ниже у 14).

Среднее суточное ДАД было выше 80 мм рт. ст. у 15 женщин, из них у 2 наблюдалось повышение ДАД более 90 мм рт. ст. Среднее дневное ДАД было ниже 80 мм рт. ст. у 20 женщин, и также у 2 из них ДАД было более 90 мм рт. ст. Среднее ночное САД было выше 70 мм рт. ст. у 6 беременных. Повышения ДАД более 90 мм рт. ст. в ночные часы не фиксировалось.

Таким образом, как можно увидеть по рисункам 4 и 5, артериальная гипертония у беременных за счет диастолического компонента наблюдалась преимущественно в ночные часы, а за счет повышения САД в дневные и ночные часы в равных пропорциях.

Индекс времени САД гипертонии превышал 25% у 14 беременных. Индекс времени ДАД был более 25% у 19 беременных. Средний индекс измерений гипертонии САД составил 37,16%, ДАД – 40,46%. Средний индекс площади гипертонии САД составил 79,75 мм рт. ст./ч, ДАД – 63,80 мм рт. ст./ч.

Приведенные выше показатели свидетельствуют о том, что артериальная гипертония у беременных, чьи данные СМАД использовались в данной работе, имеет изолированный диастолический или систола-диастолический характер.

Из 29 беременных с гипертонией по профилю САД преобладают нон-дипперы:

- дипперы – 7 (24,1%);
- найт-пикеры – 4 (13,8%);
- нон-дипперы – 17 (58,6%);
- овер-дипперы – 1 (3,5%).

По профилю ДАД преобладают дипперы:

- дипперы – 14 (48,3%);
- найт-пикеры – 2 (6,9%);
- нон-дипперы – 12 (41,3%);
- овер-дипперы – 1 (3,5%).

Графически результаты анализа представлены на *рисунке 6*.

СМАД является одним из наиболее достоверных методов подтверждения диагноза артериальной гипертензии.

С 17 мая 2017 года по инициативе Всемирной антигипертензивной лиги и Международного общества гипертензии официально отмечается Всемирный день борьбы с артериальной гипертензией. В мае 2019 года измеряли артериальное давление и собрали данные о сопутствующих заболеваниях и образе жизни у взрослых ( $\geq 18$  лет). В анализ были включены 16519 беременных женщин и 529172 небеременные женщины (16457 с ранее повышенным артериальным давлением во время беременности) из 64 стран. Почти половина беременных женщин (43,3%) сообщили, что не измеряли артериальное давление в прошлом году, а у 14,3% (95% ДИ: 12,1–16,6) была гипертензия (артериальное давление  $\geq 140/90$  мм рт. ст.) или прием антигипертензивных препаратов. Артериальная гипертензия во время беременности была распространена в этой глобальной выборке, но многие случаи ранее не были выявлены. Эта работа подчеркивает важность скрининга беременных женщин на гипертензию, которая остается проблемой во многих частях мира [14].

В 2013 году Diana E. Ayala et al. провели оценку актуальности использования амбулаторного мониторинга артериального давления для раннего выявления артериальной гипертензии во время беременности. При использовании амбулаторного мониторинга артериального давления были выявлены различные предсказуемые показатели артериального давления на протяжении всей беременности у клинически здоровых беременных женщин и беременных с артериальной гипертензией. При нормотензивной беременности артериальное давление неуклонно снижается до середины беременности, а затем повышается вплоть до дня родов. Напротив, женщины, у которых развивается гестационная гипертензия или преэклампсия, демонстрируют стабильное артериальное давление в течение первой половины беременности и непрерывное линейное повышение АД после этого вплоть до родов. Кроме того, уже в первом триместре беременности у женщин с гестационной гипертензией или преэклампсией наблюдаются статистически значимые повышенные 24-часовые показатели систолического и диастолического артериального давления по сравнению с женщинами с неосложненной беременностью. Таким образом, амбулаторное мониторирование артериального давления во время беременности, предпочтительно начиная с первого акушерского осмотра после подтверждения беременности, позволяет получить чувствительные показатели для использования при ранней оценке риска и в качестве ориентира для назначения профилактических или терапевтических мер и, таким образом, должно рассматриваться как необходимый стандарт для диагностики гипертензии во время беременности [15].

В 2016 году Martin R. Salazar et al. была проведена оценка распространенности ночной и скрытой гипертензии, а также прогностическая ценность этих отклонений артериального давления у нормотензивных женщин, вынашивающих беременность высокого риска. Исследование проводилось среди пациенток на сроке 20 недель и более с беременностью высокого риска. Женщины

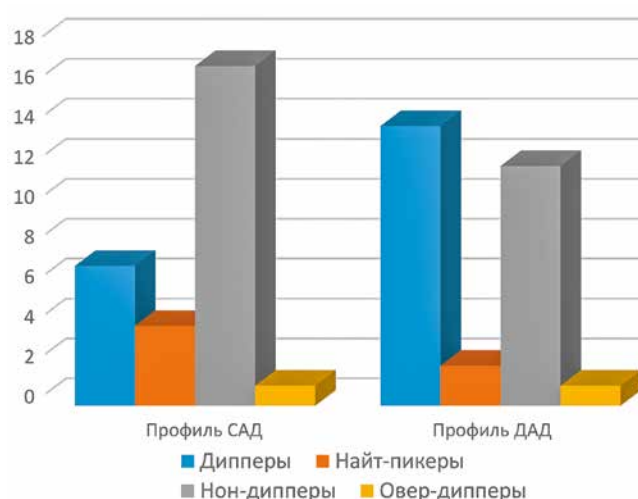


Рисунок 6. Распределение беременных женщин по профилю СМАД

с артериальным давлением в кабинете врача не менее 140/90 мм рт. ст. были исключены. Для выявления скрытой и ночной гипертензии проводился амбулаторный мониторинг артериального давления. Скорректированный риск развития преэклампсии/эклампсии оценивался с помощью логистической регрессии. Способность систолического артериального давления и диастолического артериального давления выявлять риск развития преэклампсии/эклампсии оценивалась с помощью площади под кривой операционного воздействия. В этот анализ были включены 87 женщин (29 $\pm$ 7 лет, 30 $\pm$ 5 недель беременности). Распространенность скрытой гипертензии составила 33,3%. Ночная гипертензия была выявлена у 42,5% женщин. Примечательно, что у 27,0% женщин с ночной гипертензией показатели 24-часового мониторирования артериального давления были в норме. У 22 пациенток развилась преэклампсия/эклампсия; скорректированный относительный риск повышался при наличии ночной (отношение шансов = 4,72, 95% ДИ: 1,25–19,43;  $p=0,023$ ) или скрытой гипертензии (отношение шансов = 7,81, 95% ДИ: 2,6–22,86;  $p=0,001$ ). Ночные уровни систолического и диастолического артериального давления имели самые высокие способности предсказывать развитие преэклампсии/эклампсии (площадь под кривой = 0,77 и 0,80 соответственно) [16].

В 2024 году Milly G. Wilson et al. был проведен анализ исследований из баз данных с участием беременных женщин, в которых были проведены измерения артериального давления или частоты сердечных сокращений, достаточные для расчета любого выбранного показателя вариабельности артериального давления или вариабельности сердечного ритма. В результате показатель вариабельности артериального давления оказался выше у женщин с гипертензией и преэклампсией. Более высокий показатель вариабельности артериального давления был связан со значительно более неблагоприятными исходами беременности, особенно для матери (гестационная гипертензия [диапазон коэффициентов вероятности 1,40–2,15], тяжелая гипертензия [1,40–2,20]) и роста плода (дети, маленькие для своего гестационного возраста [1,12–1,32] или с низкой массой тела при рождении [1,18–1,39]). На основании данных, представленных в этих статьях, был сделан вывод, что оценка вариабельности

артериального давления посредством суточного мониторинга может быть полезна для выявления повышенного риска неблагоприятных исходов [17].

Milly G. Wilson et al. изучили связь неблагоприятных исходов беременности с пороговыми значениями артериального давления и вариабельностью артериального давления в США. На каждого участника было проведено в среднем 11 измерений артериального давления. На сроке беременности  $\geq 20$  недель более высокое АД было связано с более неблагоприятными исходами беременности. Артериальное давление  $< 140/90$  мм рт. ст. было хорошим прогностическим критерием исключения (отрицательный LR  $< 0,20$ ) для преэклампсии. Более высокий уровень артериального давления был связан с гестационной гипертензией, тяжелой артериальной гипертензией, преэклампсией, преждевременными родами и поступлением в отделение интенсивной терапии [18].

Многие женщины узнают о наличии у них артериальной гипертензии только во время беременности, что существенно затрудняет диагностику и лечение таких пациенток. Измерение артериального давления на приеме (офисное) – это стандартная процедура, которая часто проводится во время плановых визитов к врачу во время беременности. В последние годы активно изучаются преимущества использования метода суточного мониторинга артериального давления у беременных женщин [19]. Для постановки диагноза «артериальная гипертензия» необходимо провести измерение артериального давления в условиях медицинского учреждения или в кабинете врача. Во время беременности артериальную гипертензию можно диагностировать, если среднее значение САД составляет не менее 140 мм рт. ст. и/или ДАД – не менее 90 мм рт. ст. При этом измерения должны проводиться не менее двух раз с интервалом не менее 15 минут с использованием одной и той же руки [20]. Несмотря на то что этот метод измерения имеет свои ограничения, в клинической практике для упрощения диагностики и принятия решений о лечении используется офисное артериальное давление (АД) на уровне 140/90 мм рт. ст. Однако измерение АД вне кабинета врача позволяет исключить так называемую гипертензию белого халата [21]. Известно, что у женщин с сахарным диабетом часто встречается гипертония белого халата. Это состояние может быть предиктором того, что у пациентки в будущем может развиться гипертония беременных. Чтобы отличить гипертонию белого халата от гестационной гипертензии, рекомендуется регулярно измерять артериальное давление дома, если во время визита к врачу было обнаружено повышенное офисное давление или рекомендовано проведение суточного мониторинга артериального давления [22]. Под гипертонией белого халата понимают повышение артериального давления, которое регистрируется в условиях медицинского учреждения, в то время как вне этих условий показатели давления остаются в пределах нормы. Гипертония белого халата во время беременности – распространенное и доброкачественное заболевание с благоприятным прогнозом, при котором обычно не требуется антигипертензивная терапия. Важно отличать гипертонию белого халата от гестационной гипертонии, чтобы избежать возможных побочных эффектов антигипертензивного лечения и ненужных кесаревых

сечений. СМАД помогает одновременно достичь обеих целей, а также оценить эффективность лечения. Суточное мониторирование артериального давления предоставляет возможность проводить гораздо больше измерений, чем при обычном офисном измерении, этот метод позволяет выявлять людей с реакцией «белого халата» или скрытой гипертензией, что может демонстрировать различные модели поведения АД в течение 24 часов. Это может быть полезно для клинической практики, например, для выявления ночной гипертензии или повышенной вариабельности АД. Анализ поведения АД в разные периоды 24-часового цикла, включая дневные и ночные периоды, а также колебания АД, вызванные факторами окружающей среды, позволяет оценить эффективность антигипертензивных препаратов в течение дня и ночи. Это более точный подход, чем полагаться на случайные показатели измерений [23]. С помощью СМАД были обнаружены определенные закономерности изменения артериального давления у здоровых беременных и женщин с артериальной гипертензией на протяжении всего периода беременности [24]. В первые три месяца беременности среднее АД у женщин с нормальным и повышенным давлением значительно различается. К четырнадцатой неделе беременности у женщин с артериальной гипертензией прогнозируется повышение АД до 115/67 мм рт. ст. для систолического и диастолического давления соответственно. В то же время у здоровых беременных женщин наблюдается более низкое среднее АД – 103/60 мм рт. ст. в конце первого триместра. Таким образом, различия в среднем АД за 24 часа между здоровой и осложненной беременностью могут быть заметны задолго до того, как будет поставлен клинический диагноз гестационной гипертензии или преэклампсии [25]. Результаты измерения артериального давления, полученные в период бодрствования, сна и в ходе 24-часового амбулаторного мониторинга, показали, что у женщин, у которых впоследствии развилась преэклампсия или гестационная гипертензия, показатели артериального давления были значительно выше. У женщин с обычным риском развития преэклампсии или гестационной гипертензии 24-часовое систолическое артериальное давление, равное или превышающее 115 мм рт. ст., а также систолическое артериальное давление во время сна, равное или превышающее 106 мм рт. ст., были определены как предикторы более позднего развития преэклампсии или гестационной гипертензии. Однако чувствительность этих показателей оказалась низкой: 77 и 54% соответственно [26]. Однако показания к проведению СМАД являются индивидуальными, например, уровень АД во второй половине беременности 125/75 мм рт. ст. является подходящим показателем для проведения внебольничных измерений при беременности с высоким риском (выявление маскированной гипертензии) [27].

## Заключение

Результаты исследования демонстрируют, что около половины (41,4%) беременных женщин с артериальной гипертензией имеют данное заболевание до беременности и в течение беременности получают антигипертензивную терапию. Анализ СМАД показывает, что суточные показатели артериального давления не превышают верхнюю границу нормы. По суточному индексу САД преобладают



нон-дипперы, по суточному индексу ДАД – дипперы. У беременных с артериальной гипертензией риски развития гестационного сахарного диабета в несколько раз выше, чем у беременных с нормальными показателями артериального давления. У беременных с артериальной гипертензией количество родоразрешений путем кесарева сечения выше, чем средний показатель по стране, а количество родоразрешений без осложнений составляет лишь небольшой процент.

Результаты проведенного исследования показали важность контроля артериального давления у беременных не только в кабинете врача, но и самостоятельно в домашних условиях. Суточное мониторирование артериального давления, по нашему мнению, стоит рассматривать как один из основных методов для верификации диагноза артериальной гипертензии у беременных.

## Список литературы / References

- Ильенко Л.И., Орлова Н.В., Шалынова Р.И., Проценко Д.Н. и др. Соматические заболевания во время беременности (междисциплинарный консенсус) М: РНИМУ, 2024. 520 с.  
Ilyenko L.I., Orlova N.V., Shalynova R.I., Protsenko D.N. and others. Somatic diseases during pregnancy (interdisciplinary consensus) Moscow: Russian National Research Medical University, 2024. 520 p.
- Greenberg VR, Silasi M, Lundsberg LS, Culhane JF, Reddy UM, Partridge C. et al. Perinatal outcomes in women with elevated blood pressure and stage 1 hypertension. *Am. J. Obstet Gynecol.* 2021 May; 224 (5): 521.e1-521.e11. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.10.049
- Yang Y, Xie Y, Li M, Mu Y, Chen P, Liu Z. et al. Characteristics and fetal outcomes of pregnant women with hypertensive disorders in China: a 9-year national hospital-based cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2022 Dec 9; 22 (1): 924. DOI: 10.1186/s12884-022-05260-3
- Nie Q, Liang W, Xue Y, Pan L, Jiang M, He F. Chronic hypertension diagnosed before or during pregnancy and its effects on pregnancy outcomes. *J. Hum. Hypertens.* 2024 Nov; 38 (11): 758–764. DOI: 10.1038/s41371-024-00944-z
- Bramham K, Parnell B, Nelson-Piercy C, Seed PT, Poston L, Chappell LC. Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2014 Apr 15; 348: g2301. DOI: 10.1136/bmj.g2301
- Magee LA, Kirkham K, Tohill S, Gkini E, Moakes CA, Dorling J. et al. Determining optimal timing of birth for women with chronic or gestational hypertension at term: The WILL (When to Induce Labour to Limit risk in pregnancy hypertension) randomised trial. *PLoS Med.* 2024 Nov 26; 21 (11): e1004481. DOI: 10.1371/journal.pmed.1004481
- Чулков В.С., Верейна Н.К., Синицын С.П., Долгушина В.Ф. Оценка взаимосвязи достижения целевого артериального давления с осложнениями и исходами беременности при артериальной гипертензии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 13 (6): 23–27.  
Chulkov V.S., Vereina N.K., Sinityn S.P., Dolgushina V.F. Evaluation of the relationship between achieving target blood pressure and complications and pregnancy outcomes in hypertension. *Cardiovascular therapy and prevention*, 2014; 13 (6): 23–27. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-23-27.
- Moes SL, van de Kam L, Lely AT, Bekker MN, Depmann M. The association between first trimester blood pressure, blood pressure trajectory, mid-pregnancy blood pressure drop and maternal and fetal outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Pregnancy Hypertens.* 2024 Dec; 38: 101164. DOI: 10.1016/j.preghy.2024.101164
- Getaneh T, Negesse A, Dessie G, Desta M. The impact of pregnancy induced hypertension on low birth weight in Ethiopia: systematic review and meta-analysis. *Ital. J. Pediatr.* 2020 Nov 26; 46 (1): 174. DOI: 10.1186/s13052-020-00926-0

## Сведения об авторах

**Орлова Наталья Васильевна**, д.м.н., проф., проф. кафедры факультетской терапии института материнства и детства. E-mail: vrach315@yandex.ru.  
SPIN-код: 8775-1299. ORCID: 0000-0002-4293-3285

**Федулаев Юрий Николаевич**, д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской терапии института материнства и детства. E-mail: kuwert@yandex.ru.  
ORCID: 0000-0003-4040-2971

**Макарова Ирина Владимировна**, доцент кафедры факультетской терапии института материнства и детства. E-mail: irina-makarova93@mail.ru.  
ORCID: 0000-0001-5127-1300

**Горайнова Светлана Владимировна**, к.м.н., соискатель кафедры факультетской терапии института материнства и детства. E-mail: m\_rina25@mail.ru  
ORCID: 0000-0001-8506-1723

**Малова Регина Ильинична**, ординатор кафедры факультетской терапии института материнства и детства. E-mail: m\_rina25@mail.ru

**Мицевичус Екатерина Вадимовна**, ординатор кафедры факультетской терапии института материнства и детства. E-mail: cfx.micevichus@gmail.com

**Черненко Екатерина Сергеевна**, ординатор кафедры факультетской терапии института материнства и детства. E-mail: chernenok.ek@mail.ru

**Горбунова Анна Романовна**, ординатор кафедры факультетской терапии института материнства и детства. E-mail: anyapoferya@icloud.com

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

**Автор для переписки:** Орлова Наталья Васильевна. E-mail: vrach315@yandex.ru

**Для цитирования:** Орлова Н.В., Федулаев Ю.Н., Макарова И.В., Горайнова С.В., Малова Р.И., Мицевичус Е.В., Черненко Е.С., Горбунова А.Р. Прогностическая значимость артериальной гипертензии у беременных. Медицинский алфавит. 2025; (7): 36–43. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-7-36-43>

- Nzelu D, Dumitrascu-Biris D, Kay P, Nicolaidis KH, Kametas NA. Severe hypertension, preeclampsia and small for gestational age in women with chronic hypertension diagnosed before and during pregnancy. *Pregnancy Hypertens.* 2018 Oct; 14: 200–204. DOI: 10.1016/j.preghy.2018.10.006
- Abera EG, Gudina EK, Gebremichael EH, Sori DA, Yilma D. Double burden of gestational diabetes and pregnancy-induced hypertension in Ethiopia: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One.* 2024 Oct 2; 19 (10): e0311110. DOI: 10.1371/journal.pone.0311110
- Kintiraki E, Papakatsika S, Kotronis G, Goulis DG, Kotsis V. Pregnancy-Induced hypertension. *Hormones (Athens).* 2015 Apr-Jun; 14 (2): 211–23. DOI: 10.14310/horm.2002.1582
- Хромыев А.В. Метаболический синдром и беременность. Ожирение и метаболизм. 2014; 2.  
Khromyev A.V. Metabolic syndrome and pregnancy. *Obesity and metabolism.* 2014; 2. DOI: 10.14341/OMET201423-7
- Bowen L, Stevens RJ, Schutte AE, Beaney T, Poulter NR, McManus RJ, et al. Global Blood Pressure Screening During and After Pregnancy: May Measurement Month 2019. *Hypertension.* 2024 Nov; 81 (11): 2298–2306. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.124.23458
- Ayala DE, Hermida RC. Ambulatory blood pressure monitoring for the early identification of hypertension in pregnancy. *Chronobiol Int.* 2013 Mar; 30 (1–2): 233–59. DOI: 10.3109/07420528.2012.714687
- Salazar MR, Espeche WG, Balbin E, Leiva Siniegui CE, Stavile RN, March CE. et al. Significance of masked and nocturnal hypertension in normotensive women coursing a high-risk pregnancy. *J. Hypertens.* 2016 Nov; 34 (11): 2248–52. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001067
- Wilson MG, Bone JN, Mistry HD, Slade LJ, Singer J, von Dadelzen P. et al. Blood Pressure and Heart Rate Variability and the Impact on Pregnancy Outcomes: A Systematic Review. *J. Am. Heart. Assoc.* 2024 Mar 5; 13 (5): e032636. DOI: 10.1161/JAHA.123.032636. Epub 2024 Feb 27.
- Wilson MG, Bone JN, Slade LJ, Mistry HD, Singer J, Crozier SR, Godfrey KM, Baird J, von Dadelzen P, Magee LA. Blood pressure measurement and adverse pregnancy outcomes: A cohort study testing blood pressure variability and alternatives to 140/90 mmHg. *BJOG.* 2024 Jun; 131 (7): 1006–1016. DOI: 10.1111/1471-0528.17724
- Feldman DM. Blood pressure monitoring during pregnancy. *Blood Press Monit.* 2001 Feb; 6 (1): 1–7. DOI: 10.1097/00126097-200102000-00001
- Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelzen P; Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy (HDP) Working Group. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *Pregnancy Hypertens.* 2014 Apr; 4 (2): 105–45. DOI: 10.1016/j.preghy.2014.01.003
- Espeche WG, Salazar MR. Ambulatory Blood Pressure Monitoring for Diagnosis and Management of Hypertension in Pregnant Women. *Diagnostics (Basel).* 2023 Apr 18; 13 (8): 1457. DOI: 10.3390/diagnostics13081457
- Vestgaard M, Åsbjörnsdóttir B, Ringholm L, Andersen LLT, Jensen DM, Damm P. et al. White coat hypertension in early pregnancy in women with pre-existing diabetes: prevalence and pregnancy outcomes. *Diabetologia.* 2019 Dec; 62 (12): 2188–2199. DOI: 10.1007/s00125-019-05002-9
- O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G. et al. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J. Hypertens.* 2013 Sep; 31 (9): 1731–68. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328363e964
- Ayala DE, Hermida RC. Ambulatory blood pressure monitoring for the early identification of hypertension in pregnancy. *Chronobiol Int.* 2013 Mar; 30 (1–2): 233–59. DOI: 10.3109/07420528.2012.714687
- Hermida RC, Ayala DE. Prognostic value of ambulatory blood pressure measurements for the diagnosis of hypertension in pregnancy. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2004 May; 2 (3): 375–91. DOI: 10.1586/14779072.2.3.375
- Brown MA, Bowyer L, McHugh L, Davis GK, Mangos GJ, Jones M. Twenty-four-hour automated blood pressure monitoring as a predictor of preeclampsia. *Am. J. Obstet Gynecol.* 2001 Sep; 185 (3): 618–22. DOI: 10.1067/mob.2001.117664
- Salazar MR, Espeche WG, Balbin E, Leiva Siniegui CE, Leiva Siniegui BC, Stavile RN. et al. Office blood pressure values and the necessity of out-of-office measurements in high-risk pregnancies. *J. Hypertens.* 2019 Sep; 37 (9): 1838–1844. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002140

Статья поступила / Received 30.01.2025

Получена после рецензирования / Revised 06.02.2025

Принята в печать / Accepted 07.02.2025

## About authors

**Orlova Natalia V.**, DM Sci (habil.), professor at Dept of Faculty Therapy of Institute of Motherhood and Childhood. E-mail: vrach315@yandex.ru.

**Fedulaev Yuri N.**, DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Institute of Motherhood and Childhood. E-mail: kuwert@yandex.ru.  
ORCID: 0000-0003-4040-2971

**Makarova Irina V.**, associate professor at Dept of Faculty Therapy of Institute of Motherhood and Childhood. E-mail: irina-makarova93@mail.ru.  
ORCID: 0000-0001-5127-1300

**Goryainova Svetlana V.**, PhD Med, applicant at Dept of Faculty Therapy of Institute of Motherhood and Childhood. E-mail: vrach315@yandex.ru.  
ORCID: 0000-0001-8506-1723

**Malova Regina I.**, resident at Dept of Faculty Therapy of Institute of Motherhood and Childhood. E-mail: m\_rina25@mail.ru

**Mitsevichus Ekaterina V.**, resident at Dept of Faculty Therapy of Institute of Motherhood and Childhood. E-mail: cfx.micevichus@gmail.com

**Chernenok Ekaterina S.**, resident at Dept of Faculty Therapy of Institute of Motherhood and Childhood. E-mail: chernenok.ek@mail.ru

**Gorbunova Anna R.**, resident at Dept of Faculty Therapy of Institute of Motherhood and Childhood. E-mail: anyapoferya@icloud.com

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

**Corresponding author:** Orlova Natalia V. E-mail: vrach315@yandex.ru

**For citation:** Orlova N.V., Fedulaev Yu. N., Makarova I.V., Goryainova S.V., Malova R.I., Mitsevichus E.V., Chernenok E.S., Gorbunova A.R. Prognostic significance of arterial hypertension in pregnant women. *Medical alphabet.* 2025; (7): 36–43. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-7-36-43>



# Предпочтения методов контрацепции у женщин в возрастном аспекте

Е. Н. Кравченко<sup>1</sup>, Е. В. Лисица<sup>1</sup>, Е. А. Плахотникова<sup>2</sup>, М. С. Рязанова<sup>2</sup>, Е. А. Задорожная<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

<sup>2</sup> БУЗОО «Городской клинический перинатальный центр», Омск, Россия

<sup>3</sup> БУЗОО «Поликлиника 9», Омск, Россия

## РЕЗЮМЕ

**Обоснование.** Контрацепция является важным аспектом в профилактике женского бесплодия благодаря предотвращению аборт, приводящих к развитию гинекологических заболеваний и психологическому дистрессу.

**Цель.** Изучить контрацептивное поведение женщин в возрастном аспекте в крупном центре Западной Сибири.

**Материалы и методы.** Проведено исследование по изучению применяемых методов контрацепции у женщин различного возраста с помощью анкетирования, в которое было включено 313 женщин. Все женщины были поделены на 4 исследовательские группы: в группе А возраст девушек (43 человека) составлял от 16 до 18 лет; в группу В были включены женщины возраста 19–35 лет (147 респондентов), в группу В–36–45 лет (79 женщин) и в группу Г – от 46 до 52 лет (44 человека). Критериями включения в исследование были: женщины, живущие половой жизнью и применяющие какие-либо методы предохранения от беременности. Критерии исключения: возраст женщин до 16 лет, возраст 53 года и старше.

**Результаты исследования.** Девушки в возрасте до 18 лет, живущие половой жизнью, применяют традиционные (менее эффективные) методы контрацепции (88,4%) в 1,5 раза чаще, чем женщины возраста периода расцвета (57,8%), и в 2,8 раза чаще, чем женщины переходного периода менопаузы (31,8%). Современные гормональные методы контрацепции чаще применялись в возрасте 19–35 лет (в 35,4% наблюдений), в возрасте 36–45 лет (в 53,2%), в то время как в группе женщин 46–52 лет чаще, чем в других группах, применялись гормональные внутриматочные контрацептивы (11,4%). Противопоказания к применению гормональных контрацептивов имелись чаще всего в переходном периоде (20,5%), при этом самым частым противопоказанием было курение.

**Заключение.** Приверженность к современным гормональным методам контрацепции, более надежным и эффективным, приходит у женщин с возрастом, при этом чаще всего используются комбинированные оральные контрацептивы. Препараты гормональной контрацепции применяли 22,7% респондентов переходного периода с терапевтической целью (чаще внутриматочная гормональная система), в то время как в репродуктивном возрасте гормональные контрацептивы использовали с той же целью 12,7–16,6% женщин. Наибольшая продолжительность применения гормональной контрацепции была в группах женщин в возрасте старше 46 лет: более 15 лет ее использовали 13,6% респондентов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** контрацепция, методы контрацепции, репродуктивное поведение женщин, репродуктивное здоровье, контрацептивное поведение.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом БУЗОО ГКПЦ г. Омска (№ 3 от 11.05.2023). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

## Preferences for contraceptive methods in women in the age aspect

E. N. Kravchenko<sup>1</sup>, E. V. Lisitsa<sup>1</sup>, E. A. Plakhotnikova<sup>2</sup>, M. S. Ryazanova<sup>2</sup>, E. A. Zadorozhnaya<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Omsk State Medical University, Omsk, Russia

<sup>2</sup> City Clinical Perinatal Center, Omsk, Russia

<sup>3</sup> Polyclinic 9, Omsk, Russia

## SUMMARY

**Rationale.** Contraception is an important aspect in preventing the reduction of female infertility by preventing abortions leading to the development of gynecological diseases and psychological stresses.

**Purpose.** Study the contraceptive behavior of women in the age aspect in a large center of Western Siberia.

**Materials and methods.** A study was conducted to study the methods of contraception used in women of different ages using a questionnaire, which included 313 women. All women were divided into 4 research groups: in group A, the age of girls (43 people) ranged from 16 to 18 years; group B included women aged 19–35 years (147 respondents), group C – 36–45 years (79 women) and group G – from 46 to 52 years (44 people). The criteria for inclusion in the study were: women living sex and using any methods of pregnancy prevention. Exclusion criteria: age of women under 16 years, age of 53 years and older.

**Study results.** Girls under the age of 18 who live sexually use traditional (less effective) methods of contraception (88.4%) are 1.5 times more likely than women of the heyday (57.8%), and 2.8 times more likely than women of the transitional menopause (31.8%). Modern hormonal methods of contraception were more often used at the age of 19–35 years (in 35.4% of observations), at the age of 36–45 years (in 53.2%), while in the group of women 46–52 years more often than in other groups hormonal intrauterine contraceptives were used (11.4%). Contraindications to the use of hormonal contraceptives were most often in transition (20.5%), with smoking being the most common contraindication.

**Conclusion.** Adherence to modern hormonal methods of contraception, which are more reliable and effective, comes to women with age, while combined oral contraceptives are most often used. Hormonal contraceptive drugs were used in 22.7% of respondents of the transition period for therapeutic purposes (more often the intrauterine hormonal system), while in reproductive age hormonal contraceptives were used for the same purpose in 12.7–16.6% of women. The longest duration of hormonal contraception was in groups of women over the age of 46: 13.6% of respondents used it for more than 15 years.

**KEYWORDS:** contraception, methods of contraception, reproductive behavior of women, reproductive health, contraceptive behavior.

**CONFLICT OF INTEREST.** The authors declare no conflicts of interest.

**Funding.** The study had no sponsorship support.

**Compliance with ethical principles.** The study protocol was approved by the local ethics committee of the State Budgetary Healthcare Institution of the Omsk City Clinical and Practical Center (No. 3 dated 11.05.2023). Approval and the procedure for conducting the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

## Введение

В настоящее время направления врачебной деятельности и развитие медицинской науки идут в ногу с поставленными государством задачами, одной из которых является рождение здоровых детей и профилактика аборт с помощью использования эффективной контрацепции, благодаря которой возможно сохранение репродуктивного здоровья женщины, дальнейшее планирование семьи и рождение здорового ребенка и, следовательно, сохранение будущего нашей нации [1]. Процессы, связанные со снижением репродуктивной функции, в настоящее время происходящие в мире, в том числе и в России, являются чрезвычайно важными. Резкое снижение фертильности и репродуктивного здоровья не только женщин, но и мужчин становится актуальным вопросом для национальной безопасности страны. Игнорирование вопросов, связанных с решением столь важной проблемы, может иметь серьезные последствия, их решение требует активных действий и мероприятий, в том числе изменения идеологической парадигмы на укрепление традиционных семейных отношений и семьи. В то же время понятие фертильности является многокомпонентным показателем. Фертильность (способность зачать и выносить жизнеспособное потомство) относится к репродуктивному возрасту и неразрывно связана с сексуальной жизнью. Однако зачатие далеко не всегда бывает желанным, и женщина часто принимает решение прервать незапланированную беременность, что может привести к нарушению фертильности вплоть до бесплодия [2].

Важным аспектом в профилактике женского бесплодия является предотвращение абортов, приводящих к развитию гинекологических заболеваний и психологическим стрессам [1]. Социально-психологические факторы также являются причинами снижения фертильности. В то же время сознание человека определяется его окружением: с раннего возраста формируется образ жизни, который сохраняется в более старшем возрасте. Вследствие того, что мир развивается, происходят различные изменения, в большой мере эти изменения касаются брака и семьи: неполноценность семей, утрата традиционной ценности семьи привели к образованию такого понятия, как «чайлдфри», – сознательное нежелание иметь потомство. Именно поэтому при аборте большую роль играет и психологический фактор: отрицательный опыт в семье косвенно или даже напрямую может сказаться на снижении рождаемости, а именно на нежелании иметь детей. Также чем больше девушка испытывает стресс, неудовлетворенность с партнером, тем выше шанс того, что она не сможет забеременеть, выносить и родить ребенка [2].

Формирование репродуктивного потенциала происходит в подростковой популяции, которая в настоящее время отличается ранним началом половой жизни и рискованным половым поведением. При оценке репродуктивного здоровья подростков целесообразно обращать внимание и на иные параметры: общесоматическую заболеваемость, ее влияние на репродуктивную функцию, состояние физического и полового развития, наличие гинекологических заболеваний. Немаловажной является оценка факторов и условий жизни, влияющих на репродуктивную функцию. Значение имеют уровень полового воспитания и образованности подростков, психологическая готовность к материнству, уровень репродуктивных установок [3].

На сегодняшний день проблема абортов остается актуальной, последствия абортов приводят к бесплодию и ранним репродуктивным потерям. В настоящее время существуют различные виды предохранения от беременности [4], в то же время медицинские аборты еще достаточно часто производятся в России [5]. За последние годы произошло снижение количества абортов почти на 9%, при этом настораживает факт того, что большинство из женщин, имеющих в анамнезе аборты, в дальнейшем планируют беременность, не задумываясь о неблагоприятных последствиях аборта [6]. Материнская смертность, связанная с искусственным прерыванием беременности, на протяжении нескольких десятилетий практически не сокращается, вследствие чего ВОЗ признала аборт серьезной проблемой здравоохранения многих стран. Наибольшее число серьезных осложнений возникает после хирургического аборта: от повреждения рецепторного аппарата эндометрия до перфорации матки и внутрибрюшного кровотечения. Помимо этого, в дальнейшем после инструментального прерывания беременности может развиваться истмико-цервикальная недостаточность, хронический эндометрит, приводящий к ранним репродуктивным потерям. Не менее опасной является вакуум-аспирация, выполняемая при аборте, имеющая риск осложнений в виде неполной аспирации плодного яйца и прогрессирования гестации, обострения хронических воспалительных заболеваний органов малого таза, гормональных нарушений. Медикаментозный аборт, имеющий несколько меньший риск неблагоприятных последствий, также может привести к осложнениям и в дальнейшем влиять на исходы последующих беременностей [6, 7].

Контрацептивное поведение – совокупность поведенческих реакций, сопровождающих гетеросексуальную активность, по предохранению от возможной беременности и инфекций, передающихся половым путем [8]. Это поведение существенно отличается от репродуктивного поведения и по функциям, и по свойствам. Репродуктивное поведение – система действий и отношений, опосредующих рождение или отказ от рождения в браке или вне брака. Таким образом, репродуктивное поведение является ресурсом повышения или снижения рождаемости [9], а контрацептивное поведение определяет потенциал сохранения фертильности.

Женщинам, мужчинам и супружеским парам, а особенно врачам, выбирающим наиболее подходящий метод контрацепции, приходится учитывать многие факторы, в том числе безопасность, эффективность, доступность (наличие в продаже и цена), а также приемлемость различных средств.

В связи с вышесказанным, вопросы репродуктивного поведения женщин, а также выбора контрацепции остаются актуальными. Существует большое число методов контрацепции. Это и традиционные методы – прерванный половой акт, календарный метод, барьерная контрацепция (женский и мужской презервативы, колпачки, диафрагма, спермициды), и современные методы контрацепции – комбинированные оральные контрацептивы, чисто прогестиновые оральные контрацептивы, трансдермальные системы, влагалищные кольца, подкожные имплантаты, внутриматочные системы, стерилизация. Какими же методами контрацепции пользуются современные женщины в большей степени? Целью нашего исследования было получить ответ на этот вопрос.

**Цель исследования:** изучить контрацептивное поведение женщин в возрастном аспекте в крупном центре Западной Сибири.

## Материалы и методы

Проведено исследование по изучению применения методов контрацепции у женщин различного возраста с помощью анонимного электронного анкетирования при использовании программного обеспечения Google Forms. В анкетировании приняли участие 313 респондентов, обратившихся в женские консультации № 2 и № 3 БУЗОО «Городской клинический перинатальный центр» и БУЗОО «Поликлиника № 9» г. Омска с целью профилактического осмотра. Проанкетированные женщины были поделены на 4 исследовательские группы: в группе А возраст девушек (43 человека) составлял от 16 до 18 лет; в группу Б были включены женщины возраста 19–35 лет (147 респондентов), в группу В – 36–45 лет (79 женщин) и в группу Г – от 46 до 52 лет (44 человека). Критериями включения в исследование были: женщины, живущие половой жизнью и применяющие какие-либо

методы предохранения от беременности. Критерии исключения: возраст женщин до 16 лет, возраст 53 года и старше.

Статистическую обработку данных проводили с помощью известных методов медицинской статистики, в частности, анализа четырехпольной таблицы критерия хи-квадрат. Расчет проводился по отношению к группе Б, так как в эту группу были включены женщины самого сексуально активного репродуктивного возраста.

## Результаты исследования

Результаты исследования показали, что в группе А чаще применяются традиционные методы контрацепции (88,4%), это в 1,5 раза чаще, чем в группе Б (57,8%;  $p < 0,001$ ), и в 2,8 раза чаще, чем в группе Г (31,8%;  $p = 0,003$ ). При этом юными женщинами применялся прерванный половой акт, календарный метод и спермициды. Презервативы для предохранения от беременности применялись одинаково часто во всех исследовательских группах (табл. 1). Негормональные внутриматочные средства применялись с одинаковой частотой в группах Б, В и Г.

Таблица 1  
Методы контрацепции, применяемые женщинами в исследуемых группах

Методы контрацепции, применяемые женщинами	Группа А, n=43 (16–18 лет)	Группа Б, n=147 (19–35 лет)	Группа В, n=79 (36–45 лет)	Группа Г, n=44 (46–52 года)	p <sup>1</sup>	p <sup>2</sup>	p <sup>3</sup>
Традиционные методы контрацепции							
Традиционные методы (всего):	38–88,4	85–57,8	42–53,2	14–31,8	<b>&lt;0,001</b>	0,501	<b>0,003</b>
• прерванный половой акт	13–30,2	1–0,7	2–2,5	3–6,8	<b>&lt;0,001</b>	0,249	<b>0,013</b>
• календарный (овуляторный)	8–18,6	2–1,4	3–2,8	0–0	<b>&lt;0,001</b>	0,235	0,437
• спермициды	2–4,7	29–19,7	18–22,7	2–4,5	<b>0,019</b>	0,590	<b>0,017</b>
• презервативы	15–34,9	53–36,1	19–24,1	9–20,5	0,812	0,065	0,053
Внутриматочные средства (негормональные)							
Внутриматочные средства (негормональные)	0–0	10–6,8	3–2,8	5–11,3	0,079	0,335	0,324
Гормональные методы контрацепции							
Современные методы контрацепции (всего):	5–11,6	52–35,4	34–43,0	25–56,8	<b>0,003</b>	0,258	<b>0,011</b>
• КОК	4–9,3	44–29,9	28–35,4	17–38,6	<b>0,007</b>	0,397	0,278
• влагалищное кольцо	1–2,3	4–2,7	3–2,8	2–4,5	0,887	0,657	0,543
• накожный пластырь	0–0	0–0	0–0	1–2,3	1,000	1,000	0,067
• ВМС с левоноргестрелом	0–0	4–2,7	3–2,8	5–11,4	0,275	0,657	<b>0,018</b>
Цель применения гормональной контрацепции							
Контрацептивная	5–11,6	29–19,7	24–30,4	15–34,1	0,233	0,072	0,048
Терапевтическая	0–0	23–15,6	10–12,7	10–22,7	<b>0,006</b>	0,545	0,276
Причины отказа от применения гормональной контрацепции							
Гормональные контрацептивы вредны для здоровья	11–25,6	35–23,8	23–29,1	7–15,9	0,812	0,384	0,267
Недостаточная надежность	7–16,3	6–4,1	3–3,8	0–0	<b>0,006</b>	0,918	0,174
Высокая стоимость препаратов	4–9,3	12–8,2	3–3,8	3–6,8	0,813	0,209	0,772
Неудобство применения	6–13,9	8–5,4	1–1,3	3–6,8	0,061	0,128	0,815
Нежелание (возражение) партнера	3–7,0	2–1,4	3–3,8	2–4,5	<b>0,044</b>	0,235	0,196
Недостаточная информированность о преимуществах метода	10–23,5	32–21,8	12–15,2	4–9,1	0,837	0,234	0,060
Противопоказания к применению гормональной контрацепции							
Противопоказания по критериям приемлемости:	0–0	4–2,7	8–10,1	9–20,5	0,275	0,018	<b>&lt;0,001</b>
• курение в возрасте ≥35 лет	0–0	0–0	4–5,1	3–6,8	1,000	0,006	<b>&lt;0,001</b>
• заболевания печени (гепатит, цирроз) или опухоли печени	0–0	0–0	0–0	2–4,5	1,000	1,000	0,010
• неконтролируемая артериальная гипертензия	0–0	0–0	0–0	1–2,3	1,000	1,000	0,067
• сахарный диабет с сосудистыми осложнениями	0–0	0–0	0–0	1–2,3	1,000	1,000	0,067
• заболевания почек	0–0	1–0,7	0–0	0–0	0,588	0,483	0,584
• тромбоз глубоких вен	0–0	3–2,0	3–3,8	2–4,5	0,347	0,434	0,362
• ишемическая болезнь сердца	0–0	0–0	1–1,3	0–0	1,000	0,172	1,000
Продолжительность применения гормональной контрацепции							
1 год	5–11,6	22–15,0	4–5,1	3–6,8	0,582	<b>0,027</b>	0,160
2–5 лет	0–0	20–13,6	11–13,9	5–11,4	<b>0,011</b>	0,948	0,699



Продолжение таблицы 1

6–10 лет	0–0	9–6,1	7–8,9	8–18,1	0,097	0,445	<b>0,014</b>
11–15 лет	0–0	1–0,7	2–2,5	3–6,8	0,588	0,247	<b>0,013</b>
Более 15 лет	0–0	0–0	10–12,7	6–13,6	1,000	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
Использование препаратов экстренной контрацепции в анамнезе							
Использование экстренной контрацепции	0–0	0–0	0–0	0–0	1,000	1,000	1,000

Примечание:  $p^1$  – уровень значимости между группами А и Б;  $p^2$  – уровень значимости между группами Б и В;  $p^3$  – уровень значимости между группами Б и Г. Статистически значимые различия выделены жирным шрифтом.

Таблица 2

**Удовлетворенность и информированность женщин о методах контрацепции**

Методы контрацепции, применяемые женщинами	Группа А, n=43 (16–18 лет)	Группа Б, n=147 (19–35 лет)	Группа В, n=79 (36–45 лет)	Группа Г, n=44 (46–52 года)	$p^1$	$p^2$	$p^3$
Удовлетворенность женщин используемым методом контрацепции	11–25,6	63–42,8	35–44,3	22–50,0	0,042	0,835	0,403
Наступление беременности на фоне контрацепции	0–0	10–6,8	8–10,1	11–25,0	0,079	0,379	<b>&lt;0,001</b>
Метод, на фоне которого наступила беременность							
Барьерная контрацепция	0–0	2–1,4	0–0	2–4,5	0,442	0,298	0,196
Гормональная контрацепция	0–0	0–0	0–0	0–0	1,000	1,000	1,000
Прерванный половой акт	0–0	7–4,8	6–7,6	3–6,8	0,145	0,384	0,592
Внутриматочные средства (негормональные)	0–0	0–0	0–0	3–6,8	1,000	1,000	<b>0,002</b>
Календарный метод	0–0	1–0,7	2–2,5	3–6,8	0,588	0,247	<b>0,013</b>
Спермициды	0–0	0–0	0–0	0–0	1,000	1,000	1,000
Информированность в вопросах контрацепции							
1) (очень плохо информирована)	2–4,7	10–6,8	4–5,1	4–9,1	0,610	0,605	0,610
2) (плохо информирована)	11–25,6	11–7,5	3–3,8	2–4,5	<b>0,002</b>	0,274	0,498
3) (удовлетворительно информирована)	16–37,2	23–15,6	7–8,9	10–22,7	<b>0,003</b>	0,152	0,276
4) (хорошо информирована)	7–16,3	36–24,5	22–27,8	9–20,5	0,258	0,582	0,581
5) (отлично информирована)	7–16,3	67–45,6	43–54,4	19–43,2	<b>&lt;0,001</b>	0,205	0,780
Источники информации о контрацепции							
Интернет	28–65,1	69–46,9	21–26,6	8–18,2	<b>0,036</b>	<b>0,003</b>	<b>&lt;0,001</b>
Научная и популярная литература	0–0	27–18,4	19–24,1	7–15,9	<b>0,003</b>	0,709	0,312
Медицинские работники	2–4,7	25–17,0	32–40,5	27–61,3	0,042	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
Родители	5–11,6	13–8,8	3–3,8	0–0	0,584	0,159	<b>0,042</b>
Друзья	8–18,6	13–8,8	4–5,1	2–4,5	0,073	0,305	0,353

Примечание:  $p^1$  – уровень значимости между группами А и Б;  $p^2$  – уровень значимости между группами Б и В;  $p^3$  – уровень значимости между группами Б и Г. Статистически значимые различия выделены жирным шрифтом.

Современные гормональные методы контрацепции чаще применялись в группах Б (35,4 %) и В (53,2 %), при этом чаще применялись комбинированные оральные контрацептивы, в то время как в группе Г чаще, чем в других группах, применялись гормональные внутриматочные контрацептивы (11,4 %). Реже во всех группах использовались влагалищное кольцо и накожный пластырь. Ни одна из женщин не дала указаний на то, что использует чисто прогестиновые оральные контрацептивы, подкожные имплантаты или ей была произведена стерилизация. Следует отметить, что гормональная контрацепция применялась не только с целью предохранения от беременности, но и с терапевтической целью. В группе Г 22,7 % респондентов указали на то, что применяют контрацептивы с лечебной целью, в группе Б этот показатель составил 16,6 %, в группе В – 12,7 % женщин.

При выяснении причин отказа от использования гормональной контрацепции женщины указывали на предполагаемый вред для здоровья, сомнения в надежности, неудобство применения, высокую стоимость, возражения половых партнеров и недостаточную информированность о преимуществах метода. Противопоказания к применению гормональных контрацептивов (по критериям приемлемости

по их использованию) имелись чаще всего в группе Г (20,5 % женщин против 2,7 % в группе Б;  $p < 0,001$ ). Самым частым противопоказанием к использованию гормональной контрацепции было табакокурение (более 15 сигарет в день в возрасте 35 лет). Наибольшая продолжительность применения гормональной контрацепции была в группах Г и В: более 15 лет ее использовали 13,6 % в группе Г и 12,7 % – в группе В. Ни одна из опрашиваемых женщин не дала указаний на то, что применяла хотя бы один раз в жизни какой-либо из способов экстренной контрацепции.

Удовлетворенность женщин используемым методом контрацепции отметили большинство респондентов, в то же время 25,0 % лиц, принимающих участие в опросе группы Г, отразили факт наступления беременности на фоне контрацепции, при этом беременность наступала на фоне негормональных внутриматочных средств и при использовании календарного метода (табл. 2). Плохую информированность в вопросах предохранения от беременности отметили 25,6 % респондентов группы А, удовлетворительную – 37,2 %, в то время как на отличную осведомленность в вопросах контрацепции указали 16,3 %. Женщины остальных групп были одинаково осведомлены, по их субъективному мнению, в вопросах предохранения

Таблица 3  
Искусственные аборты в анамнезе

Методы контрацепции, применяемые женщинами	Группа А, n=43 (16–18 лет)	Группа Б, n=147 (19–35 лет)	Группа В, n=79 (36–45 лет)	Группа Г, n=44 (46–52 года)	p <sup>1</sup>	p <sup>2</sup>	p <sup>3</sup>
Всего женщин с абортами в анамнезе	0–0	10–6,8	26–32,9	21–47,7	0,079	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
Количество абортов							
1	0–0	8–5,4	15–19,0	8–18,2	0,119	<b>0,002</b>	<b>0,008</b>
2	0–0	1–0,7	7–8,9	7–15,9	0,588	<b>0,002</b>	<b>&lt;0,001</b>
3 и более	0–0	1–0,7	4–5,1	6–13,6	0,588	<b>0,033</b>	<b>&lt;0,001</b>
Вид аборта							
Медикаментозный	0–0	8–5,4	15–19,0	5–11,4	0,119	<b>0,002</b>	0,172
Вакуум-аспирация	0–0	0–0	4–5,1	8–18,2	1,000	<b>0,006</b>	<b>&lt;0,001</b>
Хирургический	0–0	2–1,4	7–8,9	8–18,2	0,442	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
Вынужденный аборт по медицинским показаниям со стороны матери (экстрагенитальная патология)	0–0	0–0	0–0	1–2,3	1,000	1,000	0,067
Вынужденный аборт по медицинским показаниям со стороны плода (пороки развития, несовместимые с жизнью)	0–0	0–0	6–7,6	2–4,5	1,000	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,010</b>

Примечание: p<sup>1</sup> – уровень значимости между группами А и Б; p<sup>2</sup> – уровень значимости между группами Б и В; p<sup>3</sup> – уровень значимости между группами В и Г. Статистически значимые различия выделены жирным шрифтом.

от беременности. Следует отметить, что источниками информации о методах контрацепции в группе А служат Интернет (65,1%), друзья (18,6%) и реже родители (11,6%). В группах В и Г по этим вопросам получают ответы чаще от медицинских работников (40,5 и 61,3% соответственно).

Вопросы контрацепции тесно связаны с проблемой абортов (табл. 3). Искусственное прерывание беременности чаще проводилось в группе В (32,9%) и группе Г (47,7%), при этом в группе В аборты производились 2 раза у 8,9% женщин, в группе Г – у 15,9%, 3 и более раз – у 5,1 и 13,6% соответственно. Медикаментозный аборт чаще производился в группе В (19,0%), вакуум-аспирация полости матки с целью прерывания беременности производилась в группах В (5,1%) и Г (18,2%), чаще, чем в группе Б; хирургические аборты также чаще имели в анамнезе женщины группы Г (18,2%) и группы В (8,9%). Следует отметить, что среди абортов были и прерывания беременности по медицинским показаниям: со стороны матери (экстрагенитальная патология) был лишь один аборт в группе Г (2,3%), вынужденный аборт по медицинским показаниям со стороны плода (пороки развития, несовместимые с жизнью) отмечен в группе В (7,6%) и в группе Г (4,5%).

## Обсуждение

Результаты исследования показали, что современные женщины достаточно часто применяют традиционные методы контрацепции, несмотря на их низкую эффективность. Прерванный половой акт, календарный метод как методы контрацепции недостаточно эффективны, но при их применении отсутствуют различные побочные эффекты, что, очевидно, предрасполагает женщин к их использованию. В то же время прерванный половой акт является самым неэффективным методом контрацепции – 27 незапланированных беременностей на 100 женщин в год [7, 10].

Наше исследование продемонстрировало, что барьерные средства остаются наиболее распространенным вариантом контрацепции ввиду того, что осуществляется как основное назначение средства в виде контрацепции, так

и дополнительное – защита от инфекций, передаваемых половым путем, что является актуальным в современном мире [10, 11]. Эффективность мужского презерватива составляет 2 случая наступления беременности на 100 женщин в год при правильном применении презерватива [7, 10]. По данным ряда исследований, среди всех сексуально активных женщин 70,2% предохранялись от беременности, презерватив с этой целью использовали 74,2%, внутриматочные средства – 13,5%, оральную гормональную контрацепцию – 12,9%, прерванный половой акт – 11,1% [11, 12].

Спермициды – химические вещества, приводящие к уничтожению сперматозоидов, механизм действия которых основан на нарушении целостности сперматозоида и, следовательно, их гибели или утраты способности к передвижению. Согласно ВОЗ, эффективность спермицидов составляет примерно 16 случаев незапланированных беременностей на 100 женщин в год при правильном и регулярном использовании. Представленные данные основаны на обзоре спермицидов, содержащих ноноксинол-9, и не учитывают результаты контрацептивной эффективности спермицидов на основе бензалкония хлорида. Между тем, по данным метаанализа, включающего 15 клинических исследований контрацептивной эффективности бензалкония хлорида (n=3037, возраст пациенток 19–47 лет), индекс Перля при типичном применении составил 2,42, а при абсолютно правильном применении – 1,2 [7, 10]. Результаты нашего исследования показали, что химические методы контрацепции достаточно часто употребляются женщинами, при этом достаточно надежны.

Внутриматочные средства (ВМС) – средства длительного действия (сроком на 5–6 лет), в своем составе содержат металлы (медь, серебро, золото) или гормоны (левоноргестрел). Механизмом металлосодержащей ВМС является иницирование химических изменений, инактивирующих сперматозоиды и яйцеклетку, что ведет к снижению возможности имплантации. Эффективность такой ВМС – 6–8 случаев наступления беременности на 1000 женщин [7, 10].

Факт наступления беременности на фоне негормональной внутриматочной контрацепции подтвердили респонденты, участвующие в анкетировании.

Результаты нашего исследования показали, что приверженность к современным гормональным методам контрацепции приходит у женщин с годами, при этом чаще всего используются комбинированные оральные контрацептивы. При соблюдении режима применения комбинированных оральных контрацептивов на протяжении первого года на 100 женщин приходится 8 случаев незапланированной беременности [7, 10]. Реже применяется гормональная ВМС и совсем редко используются женщинами вагинальное кольцо и накожный пластырь. Механизм противозачаточного действия левоноргестрел-содержащей ВМС (ЛНГ-ВМС) связан в большей степени с гормональным эффектом прогестина, чем с механическим присутствием средства в полости матки. ЛНГ-ВМС оказывает антипролиферативный эффект, сгущение цервикальной слизи и локальные изменения в матке и маточных трубах, что приводит к снижению подвижности и функции сперматозоидов. По эффективности ЛНГ-ВМС превосходит медьсодержащую ВМС: 2 беременности на 1000 женщин [7, 10]. Влагалищное кольцо обладает высокой эффективностью – 99,1 % при типичном применении. Трансдермальные системы или накожные пластыри – система, из которого идет высвобождение в кровь гормонов – норэргестромина и этинилэстрадиола. Эффективность трансдермальных систем не до конца изучена, так как является недостаточно распространенным средством контрацепции [7, 10]. Ни один из респондентов не дал сведений о том, что использует чисто прогестиновые оральные контрацептивы, подкожные имплантаты, или о том, что ей была произведена стерилизация.

Удовлетворенность женщин используемым методом контрацепции отметили большинство респондентов, в то же время 25 % женщин в возрасте после 46 лет отразили факт наступления беременности на фоне контрацепции, в том числе на фоне негормональных внутриматочных средств. Плохую информированность в вопросах предохранения от беременности отметили девушки в возрасте до 18 лет (25,6 % респондентов), удовлетворительную – 37,2 %, что является логичным, учитывая возраст, но, с другой стороны, ставит вопрос о необходимости просвещения вступающих во взрослую жизнь девушек по вопросам предохранения от беременности. На отличную осведомленность о контрацепции указали 16,3 % юных респонденток, при этом источниками информации для них о методах контрацепции служили Интернет, друзья и значительно реже – родители. Женщины в более зрелом возрасте вопросы контрацепции обсуждают с медицинскими работниками. Тема контрацепции тесно связана с проблемой абортов. Искусственное прерывание беременности чаще проводилось в более старших возрастных группах, но печальным остается следующий факт: в анамнезе у женщин бывает по 2–3 и более абортов, что, безусловно, отрицательно сказывается на их репродуктивном здоровье. Темпы снижения числа искусственных абортов остаются недостаточными, большая их доля производится в возрасте

20–35 лет, то есть в возрасте, который имеет самый благоприятный период для вынашивания, что является крайне отрицательным моментом в целом для демографических процессов [12, 13]. Учитывая вышесказанное, дополнительное просвещение по вопросам безопасного секса крайне актуально, профилактика наступления нежелательной беременности является важной до начала половой жизни. Информированность и осознанность выбора имеет большее значение для обеспечения высокой приверженности к контрацептивному методу и, следовательно, сохранения фертильности [13, 14].

Таким образом, результаты исследования показали, что предпочтения методов контрацепции зависят от возраста: девушки в возрасте до 18 лет, живущие половой жизнью, чаще применяют традиционные (менее эффективные) методы контрацепции (88,4 %) в 1,5 раза чаще, чем женщины возраста периода расцвета (57,8 %) и в 2,8 раза чаще, чем женщины переходного периода менопаузы (31,8 %). При этом юными женщинами применялся прерванный половой акт, календарный метод и спермициды. Презервативы для предохранения от беременности применялись одинаково часто во всех возрастах, что объясняется их двойным назначением: предохранением от беременности и инфекций, передающихся половым путем. Негормональные внутриматочные средства одинаково популярны во всех возрастах репродуктивного периода.

Приверженность к более надежным современным методам гормональной контрацепции приходит у женщин с возрастом, при этом лидирующую позицию занимают комбинированные оральные контрацептивы. Гормональная контрацепция применялась женщинами 19–35 лет в 35,4 % наблюдений, 36–45 лет – в 53,2 %; в группе женщин 46–52 лет чаще, чем в других группах, использовались гормональные внутриматочные контрацептивы (11,4 %). Реже во всех группах использовались влагалищное кольцо и накожный пластырь. Препараты гормональной контрацепции применялись у 22,7 % респондентов переходного периода с терапевтической целью (чаще внутриматочная гормональная система), в то время как в репродуктивном возрасте гормональные контрацептивы использовали с той же целью 12,7–16,6 % женщин. Противопоказания к применению гормональных контрацептивов имелись чаще всего в переходном периоде (20,5 %), при этом самым частым противопоказанием было курение. Наибольшая продолжительность применения гормональной контрацепции была в группах женщин в возрасте старше 46 лет: более 15 лет ее использовали 13,6 % респондентов.

Большая часть респондентов отметила удовлетворенность применяемым методом контрацепции, в то же время 25 % женщин в возрасте после 46 лет отразили факт наступления беременности на фоне негормональных внутриматочных средств. Недостаточную информированность в вопросах контрацепции отметили респонденты до 18 лет, в остальных возрастных группах женщины отразили достаточно хорошую осведомленность. Источниками информации о методах контрацепции у девушек до 18 лет служит в основном Интернет, реже – друзья и еще реже родители, но по мере взросления женщины начинают чаще

обращаться с вопросом о методе контрацепции к медицинским работникам. Искусственное прерывание беременности чаще проводилось в более старших возрастных группах: в анамнезе у женщин бывает по 2–3 и более аборт, что, безусловно, требует большей освещенности среди населения по проблемам отрицательного влияния искусственного прерывания беременности на репродуктивное здоровье.

## Заключение

Современные женщины активно используют различные методы предохранения от беременности, но распространенность применения малоэффективных традиционных методов остается высокой. С возрастом женщины чаще советуются с врачом по поводу метода предохранения от беременности и выбирают гормональные средства. Информированность о контрацептивных методах остается низкой, что требует проведения мероприятий для повышения осведомленности женщин с целью увеличения их приверженности к контрацепции, снижения частоты искусственного прерывания беременности и сохранения репродуктивного потенциала женщин фертильного возраста.

## Список литературы / References

1. Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Назарова Н.М., и др. Новые национальные медицинские критерии приемлемости методов контрацепции (2022): вклад в охрану репродуктивного здоровья женщин. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2022; 10 (4): 53–60. Prilepskaja VN, Mezhevitiнова EA, Nazarova NM, et al. New national medical criteria for the acceptability of contraceptive methods (2022): contribution to the protection of women's reproductive health. *Akusherstvo i ginekologija: novosti, mnenija, obuchenie*. 2022; 10 (4): 53–60. DOI: 10.33029/2303-9698-2022-10-4-53-60. (In Russ.).
2. Хадарцева К.А., Малютина Е.А., Иванов Д.В. Причины снижения фертильности в России (научный обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2023; 2: 1–5. Hadarceva KA, Maljutina EA, Ivanov DV. Causes of fertility decline in Russia (scientific literature review). *Vestnik novykh medicinskih tehnologii. Elektronnoe izdanie*. 2023; 2: 1–5. DOI: 10.24412/2075-4094-2023-2-1-5. EDN FWHNSM\*. (In Russ.).
3. Кравченко Е.Н., Моргунов Р.А. Значение прегравидарной подготовки и репродуктивных установок женщин г. Омска. *Гинекология*. 2018; 20 (6): 48–52. Kravchenko EN, Morgunov RA. The importance of pre-gravidar training and reproductive attitudes of Omsk women. *Ginekologija*. 2018; 20 (6): 48–52. DOI: 10.26442/20795696.2018.6.180076 (In Russ.).
4. Алекина А.Г., Петров Ю.А., Блесманович А.Е. и др. Влияние искусственного прерывания беременности на репродуктивные возможности женщин. *Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке*. 2019; 1: 15–19. Alehina AG, Petrov JuA, Blesmanovich AE, et al. The effect of artificial termination of pregnancy on the reproductive capabilities of women. *Zhurnal nauchnykh statej. Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*. 2019; 1: 15–19. (In Russ.).

## Сведения об авторах

**Кравченко Елена Николаевна**, д.м.н., проф., проф. кафедры акушерства и гинекологии № 1<sup>1</sup>. E-mail: kravchenko.en@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9481-8812  
**Лисица Екатерина Владимировна**, ординатор кафедры акушерства и гинекологии № 1<sup>1</sup>. E-mail: kate.lisitsa@mail.ru ORCID: 0000-0003-4199-4171  
**Плахотникова Евгения Александровна**, врач акушер-гинеколог первой квалификационной категории, зав. женской консультацией № 2<sup>2</sup>. E-mail: doctorpea@mail.ru  
**Рязанова Мария Сергеевна**, врач акушер-гинеколог второй квалификационной категории, и.о. зав. женской консультацией № 3<sup>2</sup>. E-mail: Mari\_rv13@mail.ru  
**Задорожная Екатерина Александровна**, врач акушер-гинеколог первой квалификационной категории, зав. женской консультацией<sup>3</sup>. E-mail: muza1984@list.ru

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

<sup>2</sup> БУЗОО «Городской клинический перинатальный центр», Омск, Россия

<sup>3</sup> БУЗОО «Поликлиника №9», Омск, Россия

**Автор для переписки:** Кравченко Елена Николаевна.  
E-mail: kravchenko.en@mail.ru

**Для цитирования:** Кравченко Е.Н., Лисица Е.В., Плахотникова Е.А., Рязанова М.С., Задорожная Е.А. Предпочтения методов контрацепции у женщин в возрастном аспекте. *Медицинский алфавит*. 2025; (7): 44–50. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-7-44-50>

5. Петров Ю.А. Специфика репродуктивного и контрацептивного поведения студентов медицинского университета. *Валеология*. 2016; 2: 31–34. Petrov Ju A. The specifics of reproductive and contraceptive behavior of medical university students. *Valeologija*. 2016; 2: 31–34. (In Russ.).
6. Кравченко Е.Н., Коломбет Е.В., Набока М.В. и др. Комплексная реабилитация женщин после позднего аборта по медицинским показаниям. *Бюллетень медицинской науки*. 2017; 3: 27–31. Kravchenko EN, Kolombet EV, Naboka MV, et al. Comprehensive rehabilitation of women after late abortion for medical reasons. *Bjulleten' medicinskoj nauki*. 2017; 3: 27–31. (In Russ.).
7. Галущенко Е.М., Петров Ю.А., Арндт И.Г. Медикаментозный аборт и контрацепция после него. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2019; 4: 204–208. Galushchenko EM., Petrov Ju A., Arndt IG. Medical abortion and contraception after it. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij*. 2019; 4: 204–208. (In Russ.).
8. Говязина Т.Н., Уточкин Ю.А. Контрацептивное поведение как фактор риска для репродуктивного здоровья студентов младших курсов медицинского университета. *Анализ риска здоровью*. 2017; 2. Govjazina T.N., Utchkin Ju. A. Contraceptive behavior as a risk factor for reproductive health of undergraduate medical University students. *Analiz riska zdorov'ju*. 2017; 2. (In Russ.).
9. Буралкина Н.А., Гата А.С., Токова З.З. Репродуктивное поведение девочек до 14 лет в России. *Проблемы репродукции*. 2016; 22 (5): 82–85. Buralkina NA, Gata AS, Tokova ZZ. Reproductive behavior of girls up to 14 years in Russia. *Problemy reprodukcii*. 2016; 22 (5): 82–85. (In Russ.).
10. Национальные медицинские критерии приемлемости методов контрацепции (Адаптированный документ «Медицинские критерии приемлемости использования методов контрацепции ВОЗ, 5-е издание, 2015»). Москва, 2023. National medical criteria for the acceptability of contraceptive methods (Adapted document «Medical criteria for the acceptability of the use of contraceptive methods, WHO, 5th edition, 2015»). Moscow, 2023. (In Russ.).
11. Чебыкин А.С., Кобаидзе Е.Г. Контрацептивное поведение старших курсов студентов медицинского университета. *Международный студенческий научный вестник*. 2022; 6: 10. Chebykin AS., Kobaidze EG. Contraceptive behavior of senior medical university students. *Mezhdunarodnyj studencheskij nauchnyj vestnik*. 2022; 6: 10. (In Russ.).
12. Юрьев В.К., Сердюков А.Г., Теблеев Ц.М. и др. Контрацептивное поведение женщин Республики Калмыкия. *Педиатр*. 2016; 7 (2): 79–84. Jur'ev VK., Serdjukov AG., Tebleev CM, et al. Contraceptive behavior of women of the Republic of Kalmykia. *Pediatr*. 2016; 7 (2): 79–84. (In Russ.).
13. Моргунов Р.А., Кравченко Е.Н. Динамика изменения числа аборт в Омском регионе за последние годы. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2018; 1 (72): 44–48. Morgunov RA., Kravchenko EN. Dynamics of changes in the number of abortions in the Omsk region in recent years. *Mat' i ditiya v Kuzbasse*. 2018; 1 (72): 44–48. (In Russ.).
14. Спиридонова Н.В., Казакова А.В., Уварова Е.В. и др. Роль и возможности консультирования в расширении знаний о преимуществах гормональной контрацепции. *Акушерство и гинекология*. 2017; 10: 104–110. Spiridonova NV., Kazakova AV., Uvarova EV, et al. The role and possibilities of counseling in expanding knowledge about the benefits of hormonal contraception. *Akusherstvo i ginekologija*. 2017; 10: 104–110. (In Russ.).

**Вклад авторов.** Концепция и дизайн исследования – Кравченко Е.Н., Лисица Е.В.; сбор материала – Лисица Е.В., Плахотникова Е.А., Рязанова М.С., Задорожная Е.А.; написание текста – Кравченко Е.Н., Лисица Е.В.  
**Authors' contribution.** Study concept and design – Kravchenko E.N., Lisitsa E.V.; material collection – Lisitsa E.V., Plakhotnikova E.A., Ryazanova M.S., Zadorozhnaya E.A.; writing the text – Kravchenko E.N., Lisitsa E.V.

Статья поступила / Received 31.01.2025  
Получена после рецензирования / Revised 14.02.2025  
Принята в печать / Accepted 17.02.2025

## About authors

**Kravchenko Elena N.**, DM Sci (habil.), professor, professor at Dept of Obstetrics and Gynecology No. 1<sup>1</sup>. E-mail: kravchenko.en@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9481-8812  
**Lisitsa Ekaterina V.**, resident at Dept of Obstetrics and Gynecology No. 1<sup>1</sup>. E-mail: kate.lisitsa@mail.ru ORCID: 0000-0003-4199-4171  
**Plakhotnikova Evgeniya A.**, obstetrician-gynecologist of the first qualification category, head of Antenatal Clinic No. 2<sup>2</sup>. E-mail: doctorpea@mail.ru  
**Ryazanova Maria S.**, obstetrician-gynecologist of the second qualification category, acting head of Women's Consultation No. 3<sup>2</sup>. E-mail: Mari\_rv13@mail.ru  
**Zadorozhnaya Ekaterina A.**, obstetrician-gynecologist of the first qualification category, head of Women's Consultation<sup>3</sup>. E-mail: muza1984@list.ru

<sup>1</sup> Omsk State Medical University, Omsk, Russia

<sup>2</sup> City Clinical Perinatal Center, Omsk, Russia

<sup>3</sup> Polyclinic 9, Omsk, Russia

**Corresponding author:** Kravchenko Elena N. E-mail: kravchenko.en@mail.ru

**For citation:** Kravchenko E.N., Lisitsa E.V., Plakhotnikova E.A., Ryazanova M.S., Zadorozhnaya E.A. Preferences for contraceptive methods in women in the age aspect. *Medical alphabet*. 2025; (7): 44–50. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-7-44-50>





# Нутритивная поддержка ооцитогенеза, овуляторных менструальных циклов витаминами фолатного цикла (витаминами В1, В6, В12, активной формой В9) и витамерами витамина В8 (Мيو- и D-хироинозитол в соотношении 40:1) при предгравидарной подготовке

О. А. Громова<sup>1</sup>, И. Ю. Торшин<sup>1</sup>, Н. К. Тетруашвили<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГУ «Федеральный исследовательский центр „Информатика и управление“» Российской академии наук, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

## РЕЗЮМЕ

Роли фолатов (витамин В9) в формировании здоровых ооцитов (что важно для предупреждения пороков развития) хорошо известны. Для реализации физиологических эффектов фолатов необходимы и другие витамины группы В – витамины В1, В6, В12 и В8 (инозитолы). Мيوинозитол (МИ) и D-хироинозитол (ДХИ) – два наиболее изученных инозитола, необходимых для поддержки ооцитов, восстановления овуляторных циклов и профилактики фолат-резистентных пороков. Обмен ДХИ и МИ нарушается на фоне инсулинорезистентности, в т.ч. у пациенток с ожирением и с синдромом поликистоза яичников (СПЯ). И наоборот, дотации пациенткам МИ и ДХИ в физиологическом соотношении 40:1 способствуют устранению инсулинорезистентности, гиперандрогении, ановуляции, препятствующих формированию здоровых ооцитов и, следовательно, зачатию.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** чувствительность клеток к глюкозе, гормональный обмен, инозитолы в оптимальном соотношении 40:1, овуляция, профилактика пороков развития, Элевит Зачатие.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Nutritional support of oocyteogenesis, ovulatory menstrual cycles with folate cycle vitamins (vitamins B 1, B 6, B 12, active form B 9) and vitamin B 8 vitamers (Myo- and D-chiroinositol in a ratio of 40:1) during pre-conception preparation

O. A. Gromova<sup>1</sup>, I. Yu. Torshin<sup>1</sup>, N. K. Tetruashvili<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Federal Research Centre 'The Informatics and Management', Moscow, Russia

<sup>2</sup> National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology n.a. academician V.I. Kulakov, Moscow, Russia

## SUMMARY

The roles of folates (vitamin B9) in the formation of healthy oocytes (which is important for preventing malformations) are well known. Other B vitamins are also necessary for the physiological effects of folates to be realized: vitamins B1, B6, B12, and B8 (inositols). Myoinositol (MI) and D-chiroinositol (DCI) are the two most studied inositols necessary for supporting oocytes, restoring ovulatory cycles, and preventing folate-resistant malformations. DCI and MI metabolism is impaired against the background of insulin resistance, including in patients with obesity and polycystic ovary syndrome (PCOS). Conversely, supplementing patients with MI and DCI in a physiological ratio of 40:1 helps eliminate insulin resistance, hyperandrogenism, and anovulation, which prevent the formation of healthy oocytes and, consequently, conception.

**KEYWORDS:** cell sensitivity to glucose, hormonal metabolism, inositols in an optimal ratio of 40:1, ovulation, prevention of developmental defects, Elevit Conception.

**CONFLICT OF INTEREST.** The authors declare that they have no conflict of interest.

## Введение

Согласно данным формы № 12 федерального статистического наблюдения, в 2023 г. в РФ число женщин с бесплодием составило 254,8 тыс. человек, из них с впервые установленным диагнозом – 66,8 тыс. человек [1]. Среди многочисленных клинических форм бесплодия одними из наиболее частых являются женское бесплодие неуточненное (диагноз N97.9 по МКБ-10) и бесплодие, связанное с отсутствием овуляции (N97.0).

Женское бесплодие неразрывно связано с качеством ооцитов. Ожирение, синдром поликистоза яичников (СПЯ) и сопровождающая эти нарушения инсулинорезистентность резко ускоряют соматическое и репродуктивное старение, снижая количество и качество ооцитов. После 35 лет не только образуется меньшее количество ооцитов, но и возрастает число дефектных ооцитов, что повышает риск врожденных пороков развития плода (ВПР). Кроме ожирения и повышенного индекса массы тела (ИМТ),

повреждающие факторы для ооцитов включают нарушение диеты (дефициты эссенциальных микронутриентов), деструктивные привычки (курение, алкоголь, аборт в анамнезе и т.п.), неблагоприятную экологическую среду, хронические соматические заболевания, гестационный диабет [2]. Крупномасштабные доказательные данные многократно подтвердили, что на снижение качества ооцитов и формирование ВПР у плода одинаково негативно влияет и активное, и пассивное курение женщины [3].

Нормализация диеты и веса женщины считается важнейшим фактором лечения бесплодия [1]. Действительно, поддержка микронутриентного баланса организма – важнейший подход к оптимизации качества ооцитов [4] и к профилактике ВПР [5]. В работе [6] были представлены результаты системного анализа результатов более 3200 научных исследований по взаимосвязи витаминов группы В и других микронутриентов с патофизиологией дисфункции ооцитов. Одним из важных выводов данного анализа являлось фундаментальное участие витаминов группы В в гормональной регуляции женской репродуктивной сферы, включающей процессы формирования яйцеклеток, подготовку эндометрия матки к имплантации оплодотворенной яйцеклетки [6]. Это указывает на необходимость использования витаминно-минеральных комплексов (ВМК) с витаминами группы В и для поддержки ооцитов, и для профилактики ВПР.

Напомним, что гипоталамо-гипофизарная ось, регулирующая гормоны яичников, определяет репродуктивный потенциал. Эта ось тесно связана с гормональной активностью других систем органов (поджелудочная железа, надпочечники, щитовидная железа и др.), и нарушения в этих системах отрицательно скажутся на гомеостазе гормонов репродукции. В частности, инсулинорезистентность сопровождается резистентностью клеток яичников и к репродуктивным гормонам: лютеинизирующему гормону (ЛГ), фолликул-стимулирующему гормону (ФСГ), антимюллерову гормону (АМГ) [7].

Чувствительность клеток (в т.ч. ооцитов) к гормонам можно восстановить нутрицевтически, посредством дозаций различных витаминов и других микронутриентов. Перспективным направлением нутрициологической поддержки ооцитов является использование витамина В8 (инозитолов), этих шестиатомных спиртов, концентрирующихся в проростках растений (мио-, D-хиро-, L-хиро-, цис-, эпи-, алло-, муко-, нео-, скилло-инозитолы). Среди девяти перечисленных витаминеров В8 мио-инозитол (МИ) и D-хироинозитол (ДХИ) встречаются наиболее часто и наилучшим образом изучены (рис. 1) [8]. В организме более 95 % инозитолов находятся в форме миоинозитола, который является депо инозитолов [9].

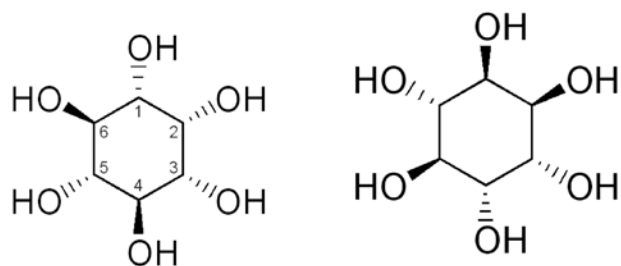


Рисунок 1. Химическая структура миоинозитола (слева) и D-хироинозитола (справа)

Важность инозитолов для регуляции гормонального обмена обусловлена тем, что реализация эффектов гормонов осуществляется посредством молекул инозитол-фосфатов, необходимых для передачи сигнала от многочисленных гормональных рецепторов, в т.ч. в передаче внутриклеточного сигнала от рецептора инсулина [10]. Фундаментальными и клиническими исследованиями подтверждена перспективность использования МИ и ДХИ для повышения чувствительности клеток к гормонам.

Системный анализ 45000 исследований по МИ и ДХИ подтвердил, что обмен D-хироинозитола тесно взаимосвязан с такими патофизиологическими процессами, как (1) инсулинорезистентность и глюкозотолерантность, (2) хроническое воспаление, (3) дисфункция метаболизма андрогенов и эстрогенов, (4) нарушения созревания ооцитов, (5) нарушения обмена нейротрансмиттеров. В препаратах для терапии СПЯ и нарушений обмена сахаров используют инозитол в физиологичном соотношении МИ:ДХИ как 40:1 [11]. Метаанализ подтвердил, что потребление МИ было ассоциировано с более низким риском гестационного диабета и ранних родов без каких-либо побочных эффектов [12]. В настоящей работе приводятся данные о перспективах комбинированного применения МИ и ДХИ с другими витаминами группы В для поддержки гормональной регуляции и качества ооцитов.

Далее последовательно рассмотрены эффекты МИ, ДХИ и других витаминов группы В на (1) устранение резистентности к инсулину, (2) нормализацию гормонального профиля «эстрогены-андрогены», (3) поддержку молекулярных каскадов реализации эффектов ЛГ, ФСГ и других белковых репродуктивных гормонов, (4) овуляцию, выживание ооцитов и оптимизацию процедур ЭКО. Отдельно рассмотрены вопросы оптимального соотношения МИ:ДХИ в биосубстратах и в составе ВМК.

### Миоинозитол, D-хироинозитол и фолаты в преодолении инсулинорезистентности как фактора бесплодия

Резистентность ооцитов к инсулину препятствует не только нормофизиологическому формированию ооцитов и зачатию. Наглядным примером этого является СПЯ – одна из важных причин бесплодия вследствие метаболических, гормональных дисфункций и яичников. СПЯ коморбиден с инсулинорезистентностью и существенно повышает риск гиперплазии и рака эндометрия, рака молочной железы, ожирения, инфаркта миокарда и инсульта. Женщины с поликистозом яичников имеют повышенный риск ановуляторного цикла, бесплодия и невынашивания [13, 14]. Путем снижения гиперинсулинемии становится возможным улучшение эндокринных и репродуктивных нарушений у пациенток [15].

МИ и ДХИ играют важнейшие роли в преодолении инсулинорезистентности. являясь т.н. вторичным сигналом, миоинозитол совместно с ионами кальция и магния осуществляет передачу сигнала от инсулинового рецептора внутрь клеток различных тканей (рис. 2). Эти внутриклеточные процессы приводят к повышению экспрессии транспортера глюкозы, инициируют процессы адсорбции рецептора инсулина, стимулируют переработку углеводов и жиров

для поддержания энергетического метаболизма клетки и необходимы для снижения риска инсулинорезистентности, диабета, избыточного веса и ожирения.

Эффекты приема МИ на инсулинорезистентность у беременных ( $n=69$ ) были изучены в рандомизированном исследовании. Беременные получали миоинозитол (4 г/сут) и фолиевую кислоту (400 мкг/сут) или только фолиевую кислоту (400 мкг/сут). Прием МИ приводил к снижению уровней глюкозы натощак и инсулина, так что оценка индекса НОМА достоверно снизилась у 50% участников в основной группе и только у 29% в контрольной ( $p=0,0001$ ). Миоинозитол способствовал повышению уровней адипонектина ( $p=0,009$ ) [16].

D-хироинозитол также принимает непосредственное участие в реализации биологических эффектов инсулина [17]. ДХИ ослабляет стимулируемую адреналином секрецию глюкозы печенью по инсулиннезависимому механизму [18]. При инсулинорезистентности нарушается взаимосвязь инсулина и высвобождения медиатора ДХИ-фосфогликана (DCI-IPG), что усиливает резистентность к инсулину [19]. Для доставки МИ и ДХИ внутрь клеток существуют специальные транспортные белки. В частности, установлено существование стереоспецифического мио-инозитол/D-хироинозитол натрий-зависимого транспортера в клетках печени HepG2 [20]. Этот белок-транспортер МИ/ДХИ отличается от транспортера SLC 5A11, т.к. позволяет клеткам использовать D-хироинозитол в присутствии относительно большого количества мио-инозитола.

Клинические исследования показали, что у пациентов с сахарным диабетом нарушается метаболизм D-хироинозитола. Потери ДХИ характерны и для сахарного диабета 2 типа (СД2), и для гестационного диабета. У женщин с гестационным диабетом на ранних сроках беременности (6–14 недель) усиливалась экскреция МИ и ДХИ с мочой. При этом потери МИ и ДХИ с мочой увеличивались в 2–3 раза на ранних сроках беременности и в 4,5–5,5 раз на поздних сроках беременности [21]. Напомним, что раннее (в первом триместре) развитие гестационного диабета ассоциировано с возрастанием риска фолат-резистентных ВПР [14].

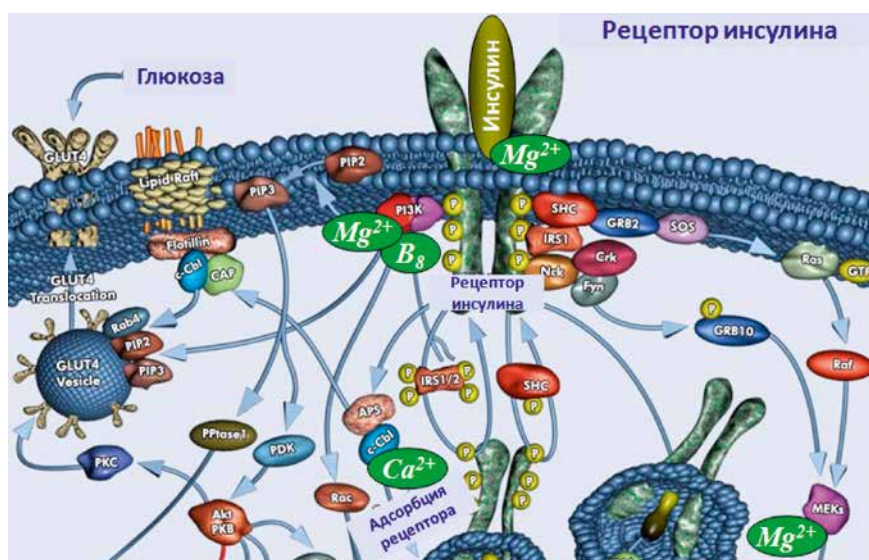


Рисунок 2. Сигнальный каскад рецептора инсулина, в котором принимают непосредственное участие различные производные миоинозитола (обозначены как «B8»), ионы кальция и магния

Установлена взаимосвязь между действием инсулина и уровнями ДХИ-производных внутри клеток у женщин с ожирением и СПЯ. У женщин с ожирением без СПЯ уровни производных ДХИ-фосфогликанов значительно увеличились в течение 45 мин после стимуляции инсулином ( $p=0,046$ ), а затем снизились до базового уровня. У пациенток с СПЯ не происходило увеличения ДХИ-производных [22]. Это указывает на особую необходимость дотаций ДХИ пациенткам с СПЯ.

Дотации D-хироинозитола (600 мг/сут в течение 6–8 нед) пациенткам с СПЯ и с нормальным ИМТ ( $n=20$ ) также улучшали результаты нагрузочного теста глюкозой. В частности, отмечено снижение площади под кривой концентрации инсулина в плазме крови (от  $8343 \pm 1149$  до  $5335 \pm 1792$  мЕ/мл/мин) без значительных изменений в группе плацебо ( $p=0,03$ ). При приеме ДХИ концентрация тестостерона сыворотки снижалась от  $0,83 \pm 0,11$  до  $0,22 \pm 0,03$  нг/дл, тогда как в группе плацебо не было отмечено изменений ( $p=0,01$ ). В группе женщин, получавших ДХИ, у 60% восстановились овуляции (в группе плацебо – только у 20%) [23].

Интересно отметить, что ДХИ связан с реализацией противодиабетических эффектов метформина. Терапия метформином увеличивает стимулированное инсулином высвобождение D-хироинозитол-содержащего инозитолфосфогликана у женщин с СПЯ. Можно считать, что эффекты метформина в улучшении действия инсулина у женщин с СПЯ достигаются именно благодаря высвобождению медиаторов на основе ДХИ [24].

### Синергизм миоинозитола и D-хироинозитола с другими витаминами группы В в снижении инсулинорезистентности

Миоинозитол в физиологическом соотношении с D-хироинозитолом (40:1) улучшает липидный профиль у пациенток с СПЯ. Оценка липидного профиля у 20 пациенток с ожирением (ИМТ  $34 \pm 6$  кг/м<sup>2</sup>) до и после 6 месяцев терапии указала на повышение уровней ЛПВП (на  $+0,1$  ммоль/л;  $p<0,05$ ), снижение уровней ЛПНП (от  $3,50 \pm 0,8$  до  $3,0 \pm 1,2$  ммоль/л;  $p<0,05$ ) и триглицеридов (от  $2,3 \pm 1,5$  до  $1,75 \pm 1,8$  ммоль/л;  $p<0,05$ ) на фоне снижения инсулинорезистентности [25].

Прием миоинозитола (2 г/сут, 8 нед) в сочетании с 400 мкг/сут фолиевой кислоты в группе пациентов с ожирением и СПЯ ( $n=42$ ) позволил снизить ИМТ, уровни инсулина, наряду с уровнями ЛГ и отношения ЛГ/ФСГ. При разделении пациентов в соответствии с их уровнями инсулина натощак (группа А –  $n=15$ , инсулин  $<12$  мкЕд/мл; группа В –  $n=27$ , инсулин  $>12$  мкЕд/мл) было установлено, что прием миоинозитола снижает уровни инсулина в плазме крови именно в группе В, т.е. у пациентов с выраженной инсулинорезистентностью (от  $20,3 \pm 1,8$  до  $12,9 \pm 1,8$  мкЕд/мл;  $p<0,00001$ ). Также именно в группе В отмечено снижение площади под кривой инсулина при проведении нагрузочного теста на толерантность к глюкозе [26].



Прием беременными с непереносимостью глюкозы 1,75 г/сут D-миоинозитола, 250 мг/сут D-хироинозитола, 12,5 мг/сут цинка, 400 мкг/сут 5-метилтетрагидрофолиевой кислоты профилактировал возникновение гестационного сахарного диабета и макросомии у новорожденных [27].

Прием D-хироинозитола (1000 мг/сут) + фолиевой кислоты (400 мкг/сут) в течение 24 недель снижает уровни гликированного гемоглобина у пациенток с избыточным весом, страдающих диабетом 1 типа ( $n=26$ ) ( $7,5\pm0,9\%$ , плацебо –  $7,9\pm1,7\%$ ;  $p<0,05$ ) [28].

Прием комбинации мио-инозитола, D-хироинозитола, фолиевой кислоты и марганца в течение 60 дней во втором триместре беременности ( $n=48$ ) улучшал показатели углеводного и липидного обмена: холестерина ( $p=0,0001$ ), ЛПНП ( $p=0,0001$ ), ЛПВП ( $p=0,0001$ ), ТГ ( $p=0,0001$ ), гликемии ( $p=0,0064$ ) [29].

Витамин В1 (тиамин) принципиально важен для преодоления инсулинорезистентности. Общеизвестно, что для лечения СД2 используются и сам тиамин, и его химически модифицированные формы. Систематический протеомный анализ указал на непреходящую важность тиамина для поддержки энергетического метаболизма клетки (синтез АТФ, митохондрии, цикл Кребса, в т. ч. в ооцитах) и метаболизма углеводов [30].

Эти эффекты тиамина обусловлены воздействием на витамин-В1-зависимые ферменты. Например, пируват дегидрогеназа Е1 субъединица альфа (ген *PDHAI*) катализирует превращение пирувата в ацетил-КоА, тем самым связывая гликолитический путь с циклом Кребса [31]. Транскетолаза (ген *TKTL1*) катализирует перенос двухуглеродной кетоловой группы от донора кетозы к акцептору альдозы через ковалентное промежуточное соединение с кофактором тиаминпирофосфатом [32], что важно для усиления чувствительности ооцитов к инсулину и для развития мозга плода.

### Инозитолы (МИ/ДХИ) и регуляция андроген-эстрогенового баланса

Гиперинсулинемия способствует, в частности, нарушениям метаболизма андрогенов. Взаимосвязь между нарушением прохождения сигнала по каскаду инсулина с андрогенными нарушениями при СПЯ была подтверждена в клинических исследованиях [33]. Так как МИ/ДХИ необходимы для оптимизации передачи внутриклеточного сигнала от рецепторов инсулина, то прием соответствующих препаратов является простым, безопасным и эффективным методом лечения нарушений метаболизма андрогенов у пациенток.

Препараты инозитолов могут непосредственно использоваться для устранения андрогенных нарушений при СПЯ. Например, 50 пациенток с СПЯ получали миоинозитол в течение 6 месяцев. Через 3 месяца уровни ЛГ, тестостерона, свободного тестостерона, инсулина в плазме существенно снизились на фоне снижения таких проявлений гиперандрогении, как гирсутизм и акне [34].

Терапия миоинозитолом в двойном слепом исследовании 42 пациенток с СПЯ приводила к достоверным снижениям уровней тестостерона, триглицеридов, инсулина и способствовала нормализации АД и восстановлению овуляции. Уровень общего тестостерона снизился от  $99\pm7$

до  $35\pm4$  нг/дл (группа плацебо – от  $116\pm15$  до  $109\pm8$  нг/дл;  $p=0,003$ ), свободного тестостерона сыворотки – от  $0,85\pm0,1$  до  $0,24\pm0,33$  нг/дл (группа плацебо: от  $0,89\pm0,12$  до  $0,85\pm0,13$  нг/дл;  $p=0,01$ ). Триглицериды плазмы снизились от  $195\pm20$  до  $95\pm17$  мг/дл (группа плацебо – от  $166\pm21$  до  $148\pm19$  мг/дл;  $p=0,001$ ). Площадь под кривой инсулина плазмы крови после нагрузочного теста глюкозой снизилась от  $8,5\pm1,2$  до  $5,5\pm1,8$  мкЕд/мл/мин (группа плацебо – от  $8,9\pm1,2$  до  $9,1\pm1,2$  мкЕд/мл/мин;  $p=0,03$ ). Систолическое артериальное давление снизилось с  $131\pm2$  до  $127\pm2$  мм (группа плацебо – увеличение от  $128\pm1$  до  $130\pm1$  мм рт. ст.;  $p=0,002$ ). Диастолическое артериальное давление снизилось от  $88\pm1$  до  $82\pm3$  мм рт. ст. (группа плацебо – от  $86\pm1$  до  $90\pm1$  мм рт. ст.;  $p=0,001$ ). У 16 из 23 женщин, принимавших миоинозитол, восстановилась овуляция (4 из 19 в группе плацебо, ОШ 8,6, 95% ДИ 2,5–35;  $p=0,0016$ ) [35, 36].

D-хироинозитол (1200 мг/сут, 6–8 недель) усиливает действие инсулина у пациенток с СПЯ ( $n=44$ ), тем самым улучшая овуляторную функцию и снижая концентрацию тестостерона в сыворотке крови. В нагрузочном тесте с глюкозой средняя площадь под кривой инсулина в плазме крови снизилась с 13417 до 5158 МЕ/мл/мин ( $p=0,07$  по сравнению с плацебо). Концентрация свободного тестостерона в сыворотке крови снизилась с  $1,1\pm0,8$  до  $0,5\pm0,5$  нг/дл ( $p=0,006$  по сравнению с плацебо). Концентрация триглицеридов в плазме крови снизилась с  $184\pm88$  до  $110\pm61$  мг/дл ( $p=0,002$ ) без каких-либо изменений в группе плацебо [37].

### Миоинозитол, D-хироинозитол и физиологическая активность репродуктивных гормонов

Специфические воздействия МИ и ДХИ на репродуктивную функцию связаны с участием фосфопродуктов этих инозитолов в сигнальных каскадах белковых рецепторов гонадолиберина (гонадотропин-рилизинг гормона), лютеинизирующего гормона и фолликул-стимулирующего гормона (рис. 3). Эти и другие миоинозитол-зависимые белки, активность которых важна для репродуктивной системы, перечислены в таблице 1.

Участие миоинозитола в передаче сигнала от рецептора инсулина и осуществлении эффектов основных репродуктивных гормонов обеспечивает более полное вызревание ооцитов при приеме миоинозитола. Проспективное, контролируемое, рандомизированное исследование показало, что миоинозитол улучшает функциональное состояние ооцитов у пациенток с СПЯ, прошедших циклы интрацитоплазматических инъекций сперматозоидов (ИКСИ) [38].

### Синергизм инозитолов с витаминами группы В

Фолаты и другие витамины группы В синергичны описанным выше механизмам воздействия МИ и ДХИ на активность репродуктивных гормонов. Этот синергизм осуществляется на стадии взаимодействия молекулярных сигнальных каскадов ФСГ/ЛГ/АМГ с геномной ДНК. Дело в том, что фолатный метаболизм, поддерживаемый витаминами В6, В12 и В1, необходим для эпигенетических процессов (метилирование ДНК и метилирование белков-гистонов). Напомним, что гистоны формируют своего рода «катушки», на которые буквально «наматывается»



Таблица 1

**Инозитол-зависимые белки, непосредственно участвующие в овуляции и в других аспектах репродуктивной функции** (названия генов расположены в алфавитном порядке)

Ген	Белок	Функция
GNRHR	Рецептор гонадолиберина	<b>Стимулирует секрецию лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ).</b> В передаче сигнала участвуют G-белки, активирующие фосфатидилинозитол-кальцевую систему передачи сигнала
CSF1R	Стимулирующий фактор 1 колоний макрофагов	Помимо участия во врожденном иммунитете и делении остеокластов, <b>необходим для формирования мужской и женской фертильности</b>
FGFR2	Рецептор 2 фактора роста фибробластов	Обеспечивает инвазию трофобласта, развитие зачатков конечностей, морфогенез, остеогенез и развитие кожи
KISS1R	Рецептор гипогонадотропина-1	<b>Необходим для нормального физиологического действия гонадолиберина</b> , участвует в тонкой настройке инвазии трофобласта
KITLG	Лиганд «Kit»	Участвует в кроветворении, гаметогенезе, меланогенезе посредством фосфорилирования инозитол-зависимой киназы PI3K
LHCGR	Рецептор ЛГ	<b>Рецептор лютеинизирующего гормона:</b> активность опосредована миоинозитолом, G-белками, Mg-зависимой аденилатциклазой
PLCD1 PLCD3	Фосфатидилинозитол фосфатазы $\delta 1$ и $\delta 3$	Участвуют в инозитолтрифосфат- и Са-зависимой передаче сигнала при развитии трофобласта и плаценты
PLCZ1	Фосфатидилинозитол фосфодиэстераза $\zeta 1$	<b>Активация яйцеклетки</b> и начало эмбрионального развития до стадии бластоцисты
SCP2	Неспецифический белок-переносчик липидов 2	Транспорт фосфолипидов, холестерина, регуляция стероидогенеза
SMIT2	Na-инозитол котранспортер 2	<b>Транспортирует внутрь клетки инозитол</b> (но не глюкозу)

двойная спираль ДНК (эти гистоновые «катушки» называются в молекулярной биологии нуклеосомами). Нарушения метилирования ДНК приводят к нарушениям экспрессии генов, а нарушения метилирования гистонов – к изменениям структуры хроматина (и в конечном счете также к нарушениям экспрессии генов) [39].

И метилирование ДНК посредством ферментов ДНК-метилтрансфераз (англ. DNMT), и метилирование гистонов посредством гистон-метилтрансфераз (англ. HMT) осуществляется в клетках при участии специального субстрата, SAM (S-аденозилметионина). S-аденозилметионин синтезируется при участии различных форм активных фолатов, поэтому нарушения фолатного метаболизма приводят к измененным состояниям метилирования ДНК и, таким образом, к нарушениям пластичности клеток эмбриона и формированию пороков развития плода.

Фолаты, поступающие с пищей и с ВМК, метаболизируются в рамках цикла метилирования (т.н. одноуглеродного цикла), в который также вовлечены производные и других витаминов группы В (рис. 4). Поэтому если фолиевая кислота и другие фолаты снижают риск ДНТ через участие в цикле метилирования, то можно ожидать дальнейшее снижение риска при приеме других кофакторов ферментов данного цикла. Действительно, клинические исследования подтвердили снижение риска ДНТ при приеме дотаций витаминов В12 и В6, холина, бетаина и метионина [40]. Дотации витамина В12 улучшают развитие ооцитов путем модуляции митохондрий в кофейной модели стресса у *Caenorhabditis elegans* [41].

Из диаграммы на рисунке 2 следует, что не только фолаты, но и другие витамины группы В необходимы для эпигенетического метилирования ДНК и гистонов, которые, таким образом, регулируют концентрации S-аденозилгомоцистеина и S-аденозилметионина – молекул, непосредственно вовлеченных в активность ферментов-метилаз ДНК (DNMT). Также напомним, что биотрансформации неактивной фолиевой кислоты в активные фолаты осуществляются рядом витамин-В-зависимых ферментов [42].

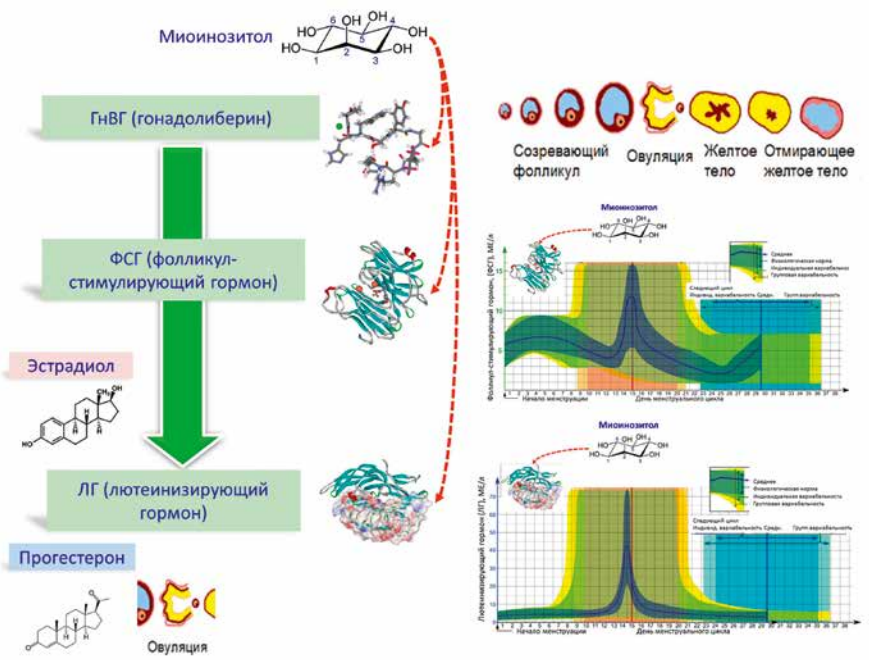


Рисунок 3. Миоинозитол воздействует на передачу сигнала от трех белковых репродуктивных гормонов: гонадолиберина (гонадотропин-рилизинг гормона), лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликул-стимулирующего гормона (ФСГ)

### Миоинозитол, D-хироинозитол, фолаты, витамины группы В и ооциты

Участие инозитолов в поддержке инсулин-зависимой регуляции углеводного обмена и в описанной выше реализации эффектов репродуктивных гормонов чрезвычайно важно для нормального протекания менструального цикла, возникновения физиологической беременности и, следовательно, созревания и качества ооцитов. Кроме того, некоторые из инозитол-зависимых

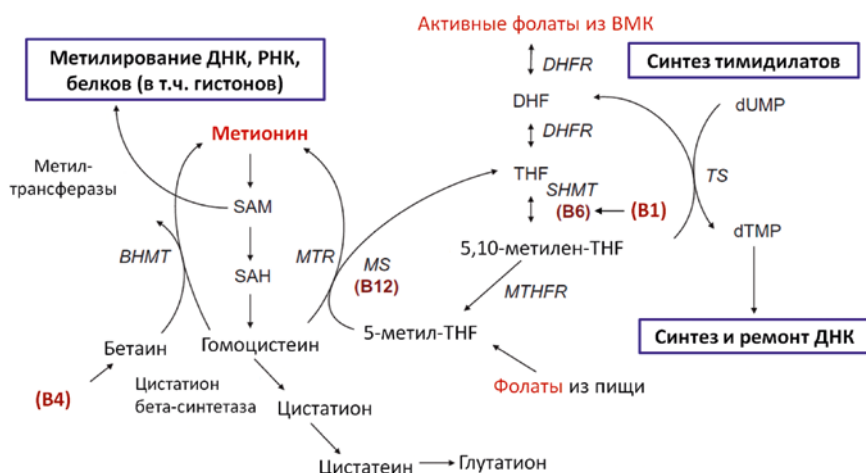


Рисунок 4. Упрощенная диаграмма биохимии «одноуглеродного цикла»

Примечание. BHMT – бетаин-гомоцистеинметилтрансфераза; DHF – дигидрофолат; DHFR – дигидрофолатредуктаза; dTMP – тимидилат; dUMP – дезоксиуридилат; MS – метионинсинтаза; МТНФР – метил-тетрагидрофолат редуктаза; MTR – 5-метилтетрагидрофолат гомоцистеин метилтрансфераза; SAH – S-аденозилгомоцистеин; SAM – S-аденозилметионин; SHMT – серин-гидроксиметил трансфераза; TGF – тетрагидрофолат; TS – тимидилатсинтаза.

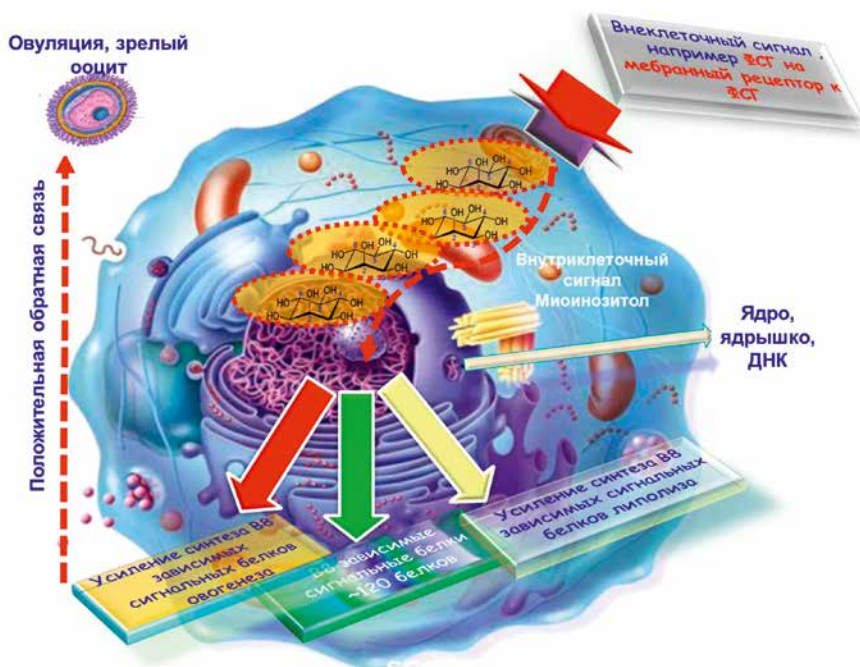


Рисунок 5. Внутриклеточные сигнальные каскады инозитолов, связанные с овуляцией

белков вовлечены в осуществление физиологических эффектов ряда других микронутриентов, что важно для успешного зачатия (рис. 5).

Вследствие инсулин-сенситизирующей активности и своей роли в созревании ооцитов прием МИ/ДХИ полезен при индукции овуляции у пациенток с СПЯ. Прием миоинозитола (2 г/сут, 3 мес) приводил к увеличению числа фолликулов диаметром >15 мм, числа активных ооцитов, среднего числа образованных эмбрионов и оценки эмбрионов по шкале S1. Одновременно отмечено значительное снижение среднего числа незрелых ооцитов [43].

Миоинозитол улучшает функционирование репродуктивной оси у пациенток с СПЯ (в частности, за счет снижения гиперинсулинемических состояний, негативно влияющих на секрецию ЛГ). Рандомизированное исследование группы 50 пациенток с избыточным весом и СПЯ показало, что прием 2 г/сут миоинозитола + 200 мкг/сут фолиевой кислоты в течение 12 недель достоверно нормализует уровни ЛГ (в т.ч. отношение ЛГ/ФСГ), пролактина и инсулина, улучшая чувствительность к инсулину и восстанавливая менструальный цикл. Никаких изменений не отмечено у пациенток, получавших только фолиевую кислоту [44].

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффектов миоинозитола в группе 92 женщин с СПЯ указало на достоверное улучшение функций яичников. Пациентки контрольной группы (n=47) получали 400 мкг фолиевой кислоты в качестве плацебо, а пациентки основной группы (n=45) миоинозитол плюс фолиевую кислоту (4 г/сут миоинозитола, 400 мкг/сут фолиевой кислоты). Уровни эстрадиола достоверно были выше в основной группе начиная уже с первой недели лечения. Прием миоинозитола способствовал увеличению уровней липопротеинов высокой плотности. В основной группе частота овулирующих пациенток была выше (25%, плацебо – 15%), а время до первой овуляции существенно короче (25 сут, 95% ДИ 18–31; плацебо – 41 сут, 95% ДИ 27–54; p<0,05) [45]. Существенного улучшения не было отмечено у пациенток с тяжелой формой ожирения (ИМТ>37) [46].

В группе 70 женщин 18–35 лет 35 пациенток с ановуляторным циклом получали 200 мкг/сут фолиевой кислоты и 2 г/сут миоинозитола в течение 24 недель, а другие 35 пациенток – плацебо. После 24 недель только 5 из 35 получавших миоинозитол пациенток имели ановуляторный цикл, в то время как в контрольной группе 14 из 35 пациенток остались ановуляторными, что соответствовало 4-кратному снижению риска ановуляторного цикла (ОШ 0,25, 95% ДИ 0,08–0,80; p=0,016) [47].

Следует подчеркнуть высокую безопасность использования миоинозитола в клинической практике. Очень высокие дозы миоинозитол (12 г/сут) вызывали всего лишь легкие побочные эффекты со стороны ЖКТ (тошнота, метеоризм и диарея), причем тяжесть побочных эффектов не возрастает с увеличением дозы [48]. Принимая во внимание, что в терапии СПЯ обычно используются дозы порядка 2 г/сут, безопасность препаратов миоинозитола в терапевтических дозах можно считать весьма высокой. Результаты настоящего систематического анализа, проведенного с использованием той же технологии машинного обучения, что использовалась в работе [49], указали на высокую эффективность перорального употребления миоинозитола в терапии СПЯ и коморбидных патологий.

На модели дефицита витамина В1 у самок мышей линии Ctrl: CD1 нарушалось созревание ооцитов. Концентрация витамина В1 в яичниках была примерно на 30% ниже, чем в контроле. Частота аномальных ооцитов увеличивалась при дефиците витамина В1 по сравнению с контролем и составила 43,7%, против 13,8% ( $p=0,0071$ ). Острый дефицит витамина В1 подавляет мейотическое созревание ооцитов [50].

Витамин В6 участвует в обезвреживании конечных продуктов гликирования белков и липидов, которые отрицательно влияют на развитие ооцитов. Поддержка ооцитов витамином В6 смягчает митохондриальную дисфункцию в ооцитах, подвергнутых воздействию продуктами гликации, улучшает темпы созревания, оплодотворения и формирования бластоцист, улучшая репродуктивные результаты [51].

Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) – вспомогательная репродуктивная технология, используемая в случае бесплодия. Во время ЭКО яйцеклетку извлекают из организма женщины и оплодотворяют искусственно, *in vitro*, что оказывает экстремальное воздействие на ооцит. Использование МИ/ДХИ в программах подготовки к ЭКО повышает адаптивность ооцитов, что позволяет снизить гормональную нагрузку и повысить эффективность процедуры.

В группе женщин ( $n=100$ ) в возрасте <40 лет без СПЯ и с базальным уровнем ФСГ <10 МЕ/мл пациентки получали рФСГ (150 МЕ) в течение 6 дней. За 3 месяца до начала процедур ЭКО группа была рандомизирована на получение МИ и фолиевой кислоты ( $n=50$ ) или только фолиевой кислоты ( $n=50$ ). Использование миоинозитола позволило снизить общее количество гонадотропина, число использованных ооцитов, увеличить число случаев успешной имплантации ооцитов [52].

Проспективное контролируемое рандомизированное исследование показало, что миоинозитол улучшает функциональное состояние ооцитов у пациентов с СПЯ, прошедших циклы интрацитоплазматических инъекций сперматозоидов (ИКСИ) [53]. Прием миоинозитола (2 г/сут, 3 мес.) приводил к увеличению числа фолликулов диаметром >15 мм, числа активных ооцитов, среднего числа образованных эмбрионов и оценки эмбрионов по шкале S1. Одновременно отмечено значительное снижение среднего числа незрелых ооцитов [54]. Использование при проведении ЭКО МИ в сочетании с D-хироинозитолом (1,1 г МИ, 27 мг ДХИ, т.е. 40:1) приводило к улучшению качества ооцитов и эмбрионов [55].

### **О ролях соотношения миоинозитола и D-хироинозитола в биологических субстратах**

Соотношение МИ : ДХИ регулируется инсулинозависимой эпимеразой [56]. В фолликулярной жидкости соотношение концентраций МИ : ДХИ составляет 100:1. При наличии инсулинорезистентности активность эпимеразы повышается, что снижает значение соотношения МИ : ДХИ [57]. Однако при гиперинсулинемии также усиливается выведение ДХИ с мочой. Например, клиренс ДХИ при инсулинорезистентности увеличивается в шесть раз по сравнению с нормой ( $p=0,001$ ), в то время как клиренс МИ практически не изменяется ( $p=0,10$ ). При этом концентрация ДХИ в моче прямо пропорциональна степени резистентности к инсулину [58].

Соотношение МИ : ДХИ в фолликулярной жидкости связывают с различными показателями качества ооцитов. В некоторых исследованиях делается вывод о том, что соотношение МИ : ДХИ значительно выше в образцах бластоцист хорошего качества [59]. Однако данные выводы, как правило, не учитывают наличия у пациенток коморбидных патологий, а делаются на основании только оценки «качества ооцитов» при исключении всей остальной информации о пациентке.

Соотношение МИ : ДХИ в тканях яичников может существенно влиять на риск формирования фолат-резистентных пороков развития плода. В эксперименте ДХИ был более эффективен, чем МИ в профилактике фолат-резистентных дефектов нервной трубки у мышей. В самом деле, ДХИ уменьшал риск расщелин позвоночника на 73–86%, а МИ – на 53–56% [60].

### **Об оптимальном соотношении миоинозитола и D-хироинозитола при фармакологическом применении**

Пациентки с СПЯ ( $n=50$ ), получавшие 400 мкг/сут фолиевой кислоты, были разделены на две группы: в одной группе пациентки получали 4 г/сут МИ ( $n=25$ ), в другой группе – 1 г/сут ДХИ ( $n=25$ ) в течение 6 месяцев. Обе изоформы инозитола были эффективны в улучшении функции яичников и метаболизма у пациенток с СПЯ. МИ показал наиболее выраженное влияние на метаболический профиль, тогда как ДХИ в большей степени снижал гиперандрогению [61].

Установление соотношения МИ : ДХИ, оптимального для достижения того или иного клинического эффекта, является актуальной задачей практического применения инозитоловых препаратов. В ряде исследований показано, что соотношение 40:1 оптимально для терапии нарушений менструальной функции. Например, в рандомизированном исследовании пациентки получали 4 г/сут инозитолов (3 мес) в соотношениях МИ : ДХИ, равных 1:3,5; 2,5:1; 5:1; 20:1; 40:1. Авторы показывают, что соотношение 40:1 МИ : ДХИ было наилучшим для восстановления овуляции у пациенток с СПЯ ( $n=56$ ) [62].

Важно отметить, что увеличение в комбинации доли ДХИ приводило к потере положительного эффекта на репродуктивном уровне. Повышение дозы ДХИ нежелательно, т.к. при этом:

- качество ооцитов и эмбрионов прогрессивно ухудшается;
- нарушается абсорбция МИ в связи с конкуренцией за транспорт с ДХИ;
- у женщин с СПЯ и инсулинорезистентностью в яичниках уровень ДХИ значительно выше физиологического, что ведет к нарушению стероидогенеза и овуляции. Поэтому повышение дозы ДХИ может привести к еще большему нарушению стероидогенеза и повышению уровня тестостерона.

Приём МИ и ДХИ в соотношении 40:1 ускорял снижение избыточного веса у женщин с СПЯ ( $n=43$ ). В течение 6 месяцев пациентки получали специальную диету и были разделены на три группы: контроль ( $n=21$ ); МИ 4 г/сут +



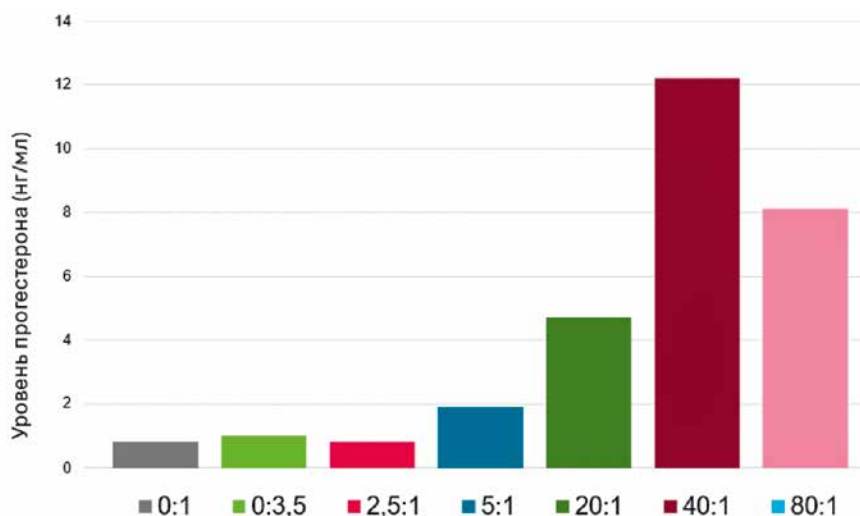


Рисунок 6. Уровень прогестерона (нг/мл) через 3 месяца применения комбинации Мио-и D-хироинозитола в разных соотношениях. Только при применении комбинации Мио-и D-хироинозитола в соотношении 40:1 восстанавливалась овуляция у женщин с синдромом поликистозных яичников [62]

фолиевая кислота 400 мкг/сут (n=10); МИ 1,1 г/сут + ДХИ 27,6 мг/сут + фолиевая кислота 400 мкг/сут (n=13). Масса тела, ИМТ, окружность талии и бедер значительно уменьшились во всех группах. Восстановление регулярности менструального цикла (p=0,02) наблюдалась только в группе МИ+ДХИ, 40:1 [63].

### Влияние формы выпуска препаратов инозитола на фармакокинетические характеристики: преимущество капсул по сравнению порошком

Результаты некоторых исследований указывают на возможность существования резистентности к терапии инозитолом, которая может быть связана с недостаточным всасыванием инозитола. В качестве решения проблемы недостаточного усвоения и резистентности рассматривается выпуск препаратов инозитола в форме желатиновых капсул. Так, по данным изучения фармакокинетики, показано, что применение миоинозитола в желатиновых капсулах по фармакокинетическим параметрам сопоставимо с применением инозитола в форме порошка с вдвое большей дозировкой действующего вещества [64, 65].

### Заключение

В клинических рекомендациях по бесплодию делается акцент на немедикаментозные методы лечения, включающие прежде всего диету и нормализацию массы тела пациентки. Среди микронутриентов рекомендованы синтетическая фолиевая кислота и йод, которые могут быть назначены как монопрепараты или в составе витаминно-минеральных комплексов (ВМК). Витаминно-минеральные комплексы для предгравидарной подготовки, выпускаемые в течение последних 40 лет, как правило, не содержали витамина В8. Результаты исследований, полученных к настоящему периоду времени, указывают на принципиальную важность использования таких форм витаминов В8, как МИ и ДХИ в ВМК для предгравидарного периода. Синергидные В8 витамины В9, В1, В6, В12 будут существенно усиливать положительные эффекты инозитолов на формирование ооцитов.

Важным отличием ДХИ от МИ является вхождение ДХИ в состав инозитоловых фосфогликанов, опосредующих действие инсулина на клетки. Очевиден терапевтический потенциал D-хироинозитола в комбинации с миоинозитолом для лечения у женщин синдрома поликистоза яичников с гиперандрогенией. Использование комбинации МИ+ДХИ позволяет достичь хорошей динамики в снижении избыточного веса, нормализации уровней липидов, глюкозы и инсулина в крови, в восстановлении овуляторного менструального цикла и в повышении качества ооцитов.

В России зарегистрирован витаминно-минеральный комплекс «Элевит Зачатие», выпускаемый в форме капсул, содержащий МИ: ДХИ в соотношении 40:1. Две капсулы содержат 975,6 мг МИ; 25,6 мг ДХИ; 508 мкг активного фолата Метафолин® – кальция L-метилфолат, что соответствует 400 мкг в пересчете на фолиевую кислоту; 2,25 мг витамина В1; 3 мг витамина В6; 4,5 мкг витамина В12. МИ/ДХИ, фолаты, витамины В1, В6, В12 необходимы для повышения качества ооцитов и способствуют профилактике ВПР, в т.ч. фолат-резистентных. Дополнительно такие ВМК, усиливая цитопroteкцию ооцитов, могут играть решающую роль в успехе современных репродуктивных технологий.

### Список литературы / References

1. Женское бесплодие. Клинические рекомендации РФ 2024 (Россия). Российское общество акушеров-гинекологов. 22.07.2024. <https://diseases.medelement.com/disease/%D0%B6%D0%B5%D0%BD%D1%81%D0%BA%D0%BE%D0%B5%D0%B1%D0%B5%D1%81%D0%BF%D0%BB%D0%BE%D0%B4%D0%B8%D0%B5%D0%BA%D1%80%D1%84-2024/18106>
2. Barati M, Nasehi N, Aberoumand S, Najafian M, Emami Moghadam A. Factors causing timely referral for fetal echocardiography in the final diagnosis of congenital heart malformations: A cross-sectional study. *Int J Reprod Biomed*. 2022 Jul 6; 20 (6): 477–482. <https://doi.org/10.18502/ijrm.v20i6.11443>
3. Finn J, Suhl J, Kancherla V, Conway KM, Oleson J, Sidhu A, Nestoridi E, Fisher SC, Rasmussen SA, Yang W, Romitti PA; National Birth Defects Prevention Study. Maternal cigarette smoking and alcohol consumption and congenital diaphragmatic hernia. *Birth Defects Res*. 2022 Aug 1; 114 (13): 746–758. <https://doi.org/10.1002/bdr2.2059>
4. Доброхотова Ю.Э., Дзюхадзе Л.С. Комплексная прегравидарная подготовка – реальный путь улучшения перинатальных исходов. *Проблемы репродукции*. 2019; 25 (6): 38–43. Доброхотова Ю.Э., Дзюхадзе Л.С. Comprehensive pregravid preparation is a real way to improve perinatal outcomes. *Problems of reproduction*. 2019; 25 (6): 38–43. <https://doi.org/10.17116/repro20192506138>
5. Czeizel AE. Periconceptional folic acid-containing multivitamin supplementation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1998; 75: 151–161.
6. Громова О.А., Торшин И.Ю., Иловайская И.А. Ооциты и холин-содержащие микронутриентные комплексы. Систематический анализ фармакологических эффектов. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2024; 23 (2): 61–72. Gromova O. A., Torshin I. Yu., Ilovayskaya I. A. Oocytes and choline-containing micronutrient complexes. A systematic review of pharmacological effects. *Vopr. ginekolog. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2024; 23(2): 61–72. (In Russ.). <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2024-2-61-72>
7. Unfer V, Nestler JE, Kamenov ZA, Prapas N, Facchinetti F. Effects of Inositol(s) in Women with PCOS: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Int J Endocrinol*. 2016; 2016: 1849162. DOI: 10.1155/2016/1849162. Epub 2016 Oct 23. PMID: 27843451.
8. Thomas MP, Mills SJ, Potter BV. The «Other» Inositols and Their Phosphates: Synthesis, Biology, and Medicine [with Recent Advances in myo-Inositol Chemistry]. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2016 Jan 26; 55(5):1614–50. DOI: 10.1002/anie.201502227. Epub 2015 Dec 22. PMID: 26694856.
9. Sun TH, Heimark DB, Nguyen T, Nadler JL, Lerner J. Both myo-inositol to chiro-inositol epimerase activities and chiro-inositol to myo-inositol ratios are decreased in tissues of GK type 2 diabetic rats compared to Wistar controls. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002; 293 (3): 1092–1098.



10. Lamer J. D-chiro-inositol-its functional role in insulin action and its deficit in insulin resistance. *Int J Exp Diabetes Res*. 2002; 3 (1): 47–60. DOI: 10.1080/15604280212528. PMID: 11900279.
11. Громова О.А., Торшин И.Ю., Уварова Е.В., Тапильская Н.И., Калачева А.Г. Систематический анализ биологических ролей и фармакологических свойств D-хироинозитола. *Гинекология*. 2020; 22 (3): 21–28. Gromova O.A., Torshin I. Yu., Uvarova E.V., Tapilskaya N.I., Kalacheva A.G. Systematic analysis of the biological roles and pharmacological properties of D-chiro-inositol. *Gynecology*. 2020; 22 (3): 21–28. (In Russ.). DOI: 10.26442/20795696.2020.3.200210
12. Giménez-Bastida JA, Zieliński H. Buckwheat as a Functional Food and Its Effects on Health. *J Agric Food Chem*. 2015 Sep 16; 63 (36): 7896–913. DOI: 10.1021/acs.jafc.5b02498. Epub 2015 Sep 3. PMID: 26270637.
13. Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К. Роли мио-инозитола в поддержании репродуктивного здоровья женщины. Повышение эффективности технологий экстракорпорального оплодотворения. *РМЖ. Мать и дитя*. 2018; 1 (1): 88–95. Gromova O.A., Torshin I. Yu., Tetruashvili N.K. The role of myo-inositol in maintaining women's reproductive health. Improving the efficiency of in vitro fertilization technologies. *RMJ. Mother and Child*. 2018; 1 (1): 88–95. DOI: 10.32364/2618-8430-0-2018-1-1-88-95.
14. Торшин И.Ю., Громова О.А., Тетруашвили Н.К., Демидов В.И. Мио-инозитол: микронутриент для «тонкой настройки» женской репродуктивной сферы. *РМЖ. Мать и дитя*. 2018; 1 (2): 148–155. Torshin I. Yu., Gromova O.A., Tetruashvili N.K., Demidov V.I. Myo-inositol: a micro-nutrient for "fine-tuning" the female reproductive system. *RMJ. Mother and Child*. 2018; 1 (2): 148–155. DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-2-148-155
15. Musacchio MC, Cappelli V, Di Sabatino A, Morgante G, De Leo V. Valutazione dell'associazione mio-inositolo-monicolina K sull'iperandrogenismo e sui parametri del metabolismo lipidico in donne con PCOS [Evaluation of the myo-inositol-monicolin K association on hyperandrogenism and on the lipidic metabolism parameters in PCOS women]. *Minerva Ginecol*. 2013 Feb; 65 (1): 89–97. Italian. PMID: 23412023.
16. Corrado F, D'Anna R, Di Vieste G, Giordano D, Pintaudi B, Santamaria A, Di Benedetto A. The effect of myo-inositol supplementation on insulin resistance in patients with gestational diabetes. *Diabet Med*. 2011 Aug; 28 (8): 972–5. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2011.03284.x. PMID: 21414183.
17. Larner J. D-chiro-inositol in insulin action and insulin resistance-old-fashioned biochemistry still at work. *IUBMB Life*. 2001 Mar; 51 (3): 139–48. DOI: 10.1080/15216540173544205. PMID: 11547915.
18. Whiting L, Danaher RN, Ruggiero K, Lee CC, Chaussade C, Mulvey T, Phillips A, Loomes KM. D-chiro-inositol attenuates epinephrine-stimulated hepatic glucose output in the isolated perfused liver independently of insulin. *Horm Metab Res*. 2013 May; 45 (5): 394–7. DOI: 10.1055/s-0032-1330016. Epub 2012 Dec 7. PMID: 23225249.
19. Baillargeon JP, Luomo MJ, Apridonidze T, Nestler JE. Uncoupling between insulin and release of a D-chiro-inositol-containing inositolphosphoglycan mediator of insulin action in obese women with polycystic ovary syndrome. *Metab Syndr Relat Disord*. 2010 Apr; 8 (2): 127–36. DOI: 10.1089/met.2009.0052. PMID: 20156067; PMCID: PMC3140116.
20. Ostlund RE Jr, Seemayer R, Gupta S, Kimmel R, Ostlund EL, Sherman WR. A stereospecific myo-inositol/D-chiro-inositol transporter in HepG2 liver cells. Identification with D-chiro-[3-<sup>3</sup>H]inositol. *J Biol Chem*. 1996 Apr 26; 271 (17): 10073–8. DOI: 10.1074/jbc.271.17.10073. PMID: 8626564.
21. Murphy A, Shamshirsaz A, Markovic D, Ostlund R, Koos B. Urinary Excretion of Myo-Inositol and D-Chiro-Inositol in Early Pregnancy Is Enhanced in Gravidas with Gestational Diabetes Mellitus. *Reprod Sci*. 2016 Mar; 23 (3): 365–71. DOI: 10.1177/1933719115602767. Epub 2015 Sep 8. PMID: 26355118.
22. Baillargeon JP, Luomo MJ, Apridonidze T, Nestler JE. Uncoupling between insulin and release of a D-chiro-inositol-containing inositolphosphoglycan mediator of insulin action in obese women with polycystic ovary syndrome. *Metab Syndr Relat Disord*. 2010 Apr; 8 (2): 127–36. DOI: 10.1089/met.2009.0052. PMID: 20156067.
23. Luomo MJ, Jakubowicz DJ, Baillargeon JP, Dillon P, Gunn RD, Allan G, Nestler JE. Effects of D-chiro-inositol in lean women with the polycystic ovary syndrome. *Endocr Pract*. 2002 Nov-Dec; 8 (6): 417–23. DOI: 10.4158/EP.8.6.417. PMID: 15251831.
24. Galazis N, Galazi M, Atiomo W. D-Chiro-inositol and its significance in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Gynecol Endocrinol*. 2011 Apr; 27 (4): 256–62. DOI: 10.3109/09513590.2010.538099. Epub 2010 Dec 10. PMID: 21142777.
25. Minozzi G, Nordio M, Pajalich R. The Combined therapy myo-inositol plus D-Chiro-inositol, in a physiological ratio, reduces the cardiovascular risk by improving the lipid profile in PCOS patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013 Feb; 17(4):537–40. PMID: 23467955.
26. Genazzani AD, Prati A, Santagni S, Ricchieri F, Chierchia E, Rattighieri E, Campedelli A, Simoncini T, Artini PG. Differential insulin response to myo-inositol administration in obese polycystic ovary syndrome patients. *Gynecol Endocrinol*. 2012 Dec; 28 (12): 969–73. DOI: 10.3109/09513590.2012.685205. Epub 2012 May 21. PMID: 22612517.
27. Dell'Edera D, Sarlo F, Allegritti A, Simone F, Lupo MG, Epifania AA. The influence of D-chiro-inositol and D-myo-inositol in pregnant women with glucose intolerance. *Biomed Rep*. 2017 Aug; 7 (2): 169–172. DOI: 10.3892/br.2017.939. Epub 2017 Jul 4. PMID: 28804631.
28. Maurizi AR, Menduni M, Del Toro R, Kyanavash S, Maggi D, Guglielmi C, Pantano AL, DeFeudis G, Fioriti E, Manfredi S, Pozzilli P. A pilot study of D-chiro-inositol plus folic acid in overweight patients with type 1 diabetes. *Acta Diabetol*. 2017 Apr; 54 (4): 361–365. DOI: 10.1007/s00592-016-0954-x. Epub 2016 Dec 30. PMID: 28039583.
29. Malvasi A, Casciaro F, Minervini MM, Kosmas I, Mynbaev OA, Pacella E, Monti Condensniff V, Creanza A, Di Renzo GC, Tinelli A. Myo-inositol, D-chiro-inositol, folic acid and manganese in second trimester of pregnancy: a preliminary investigation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014; 18 (2): 270–4. PMID: 24488919.
30. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гусев Е.И. Синергические нейропротекторные эффекты тиамина, пиридоксина и цианокобаламина в рамках протеома человека. *Фармакокинетика и Фармакодинамика*. 2017; 1: 40–51. Gromova O.A., Torshin I. Yu., Gusev E.I. Synergistic neuroprotective effects of thiamine, pyridoxine and cyanocobalamin within the human proteome. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2017; (1): 40–51.
31. Kato M, Wynn RM, Chuang JL, Tso SC, Machius M, Li J, Chuang DT. Structural basis for inactivation of the human pyruvate dehydrogenase complex by phosphorylation: role of disordered phosphorylation loops. *Structure*. 2008 Dec 10; 16 (12): 1849–59. DOI: 10.1016/j.str.2008.10.010. PMID: 19081061
32. Gao R, Liu Z, Meng M, Song X, He J. Neurogenesis-Associated Protein, a Potential Prognostic Biomarker in Anti-PD-1 Based Kidney Renal Clear Cell Carcinoma Patient Therapeutics. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024 Mar 30; 17 (4): 451. DOI: 10.3390/ph17040451. PMID: 38675412.
33. Yen HW, Jakimiuk AJ, Munir I, Magoffin DA. Selective alterations in insulin receptor substrates-1, -2 and -4 in theca but not granulosa cells from polycystic ovaries. *Mol Hum Reprod*. 2004 Jul; 10 (7): 473–9. DOI: 10.1093/molehr/gah066. Epub 2004 May 21. PMID: 15155816.
34. Zacchè MM, Caputo L, Filippis S, Zacchè G, Dindelli M, Ferrari A. Efficacy of myo-inositol in the treatment of cutaneous disorders in young women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2009 Aug; 25 (8): 508–13. DOI: 10.1080/09513590903015544. PMID: 19551544.
35. Costantino D, Minozzi G, Minozzi G, Guaraldi C. Metabolic and hormonal effects of myo-inositol in women with polycystic ovary syndrome: a double-blind trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2009 Mar-Apr; 13 (2): 105–10. PMID: 19499845.
36. Giordano D, Corrado F, Santamaria A, Quattrone S, Pintaudi B, Di Benedetto A, D'Anna R. Effects of myo-inositol supplementation in postmenopausal women with metabolic syndrome: a perspective, randomized, placebo-controlled study. *Menopause*. 2011 Jan; 18 (1): 102–4. DOI: 10.1097/gme.0b013e3181e8e1b1. PMID: 20811299.
37. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Reamer P, Gunn RD, Allan G. Ovarulatory and metabolic effects of D-chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 1999 Apr 29; 340 (17): 1314–20. DOI: 10.1056/NEJM199904293401703. PMID: 10219066.
38. Papaleo E, Molgora M, Quaranta L, Pellegri A, De Michele F. Myo-inositol products in polycystic ovary syndrome (PCOS) treatment: quality, labeling accuracy, and cost comparison. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2011 Feb; 15 (2): 165–74. PMID: 21434483.
39. Громова О.А., Торшин И.Ю. Микронутриенты и репродуктивное здоровье. Руководство. 2-е изд., перераб. и доп. ГЭОТАР-Медиа, 2022. 832 с. Gromova O.A., Torshin I. Yu. Micronutrients and reproductive health. Guide. 2nd edition, revised, revised and supplemented. GEOTAR-Media, 2022. 832 p. ISBN 978-5-9704-6786-2.
40. Petersen JF, Parker SE, Crider KS, Tinker SC, Mitchell AA, Werler MM. One-Carbon Cofactor Intake and Risk of Neural Tube Defects Among Women Who Meet Folic Acid Recommendations: A Multicenter Case-Control Study. *Am J Epidemiol*. 2019 Jun 1; 188 (6): 1136–1143. DOI: 10.1093/aje/kwz040. PMID: 30976786.
41. Min H, Lee M, Kang S, Shim YH. Vitamin B12 Supplementation Improves Oocyte Development by Modulating Mitochondria and Yolk Protein in a Caffeine-Ingested Caenorhabditis elegans Model. *Antioxidants (Basel)*. 2023 Dec 28; 13 (1): 53. DOI: 10.3390/antiox13010053. PMID: 38247478; PMCID: PMC10812423.
42. Громова О.А., Лиманова О.А., Торшин И.Ю., Керимкулова Н.В., Рудаков К.В. Дозозависимость защитных эффектов фолиевой кислоты в прегравидарный период, во время беременности и в период лактации. *РМЖ. Мать и дитя*. 2014; 1: 27–34. Gromova O.A., Limanova O.A., Torshin I. Yu., Kerimkulova N.V., Rudakov K.V. Dose dependence of the protective effects of folic acid in the pregravid period, during pregnancy and lactation. *RMJ. Mother and Child*. 2014; 1: 27–34.
43. Ciotta L, Stracquadanio M, Pagano I, Carbonaro A, Palumbo M, Gulino F. Effects of myo-inositol supplementation on oocyte's quality in PCOS patients: a double blind trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2011 May; 15 (5): 509–14. PMID: 21744744.
44. Artini PG, Di Berardino OM, Papini F, Genazzani AD, Simi G, Ruggiero M, Cela V. Endocrine and clinical effects of myo-inositol administration in polycystic ovary syndrome. A randomized study. *Gynecol Endocrinol*. 2013 Apr; 29 (4): 375–9. DOI: 10.3109/09513590.2012.743020. Epub 2013 Jan 22. PMID: 23365594.
45. Gerli S, Papaleo E, Ferrari A, Di Renzo GC. Refraction Note: Randomized, double blind placebo-controlled trial: effects of Myo-inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023 Sep; 27 (18): 8323. DOI: 10.26355/eurev\_202309\_33752. PMID: 37782148.
46. Gerli S, Mignosa M, Di Renzo GC. Effects of inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS: a randomized double blind placebo-controlled trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2003 Nov-Dec; 7(6):151–9. PMID: 15206484.
47. Venturella R, Mocciano R, De Trana E, D'Alessandro P, Morelli M, Zullo F. Valutazione delle modificazioni del profilo clinico, endocrino e metabolico di pazienti con sindrome dell'ovaio policistico in trattamento con mio-inositolo [Assessment of the modification of the clinical, endocrinal and metabolic profile of patients with PCOS syndrome treated with myo-inositol]. *Minerva Ginecol*. 2012 Jun; 64 (3): 239–43. Italian. PMID: 22635019.
48. Carlomagno G, Unfer V. Inositol safety: clinical evidences. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2011 Aug; 15 (8): 931–6. PMID: 21845803.
49. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гришина Т.Р., Громов А.Н., Лиманова О.А. Систематический анализ молекулярно-физиологических эффектов миоинозитола: данные молекулярной биологии, экспериментальной и клинической медицины. Эффективная фармакотерапия. 2013; 28–42. Gromova O.A., Torshin I. Yu., Grishina T.R., Gromov A.N., Limanova O.A. Systematic analysis of molecular-physiological effects of myo-inositol: data from molecular biology, experimental and clinical medicine. *Effective Pharmacotherapy*. 2013; 28: 4–12.
50. Tsuji A, Nakamura T, Shibata K. Effects of Mild and Severe Vitamin B1 Deficiencies on the Meiotic Maturation of Mice Oocytes. *Nutr Metab Insights*. 2017 Mar 15; 10: 1178638817693824. DOI: 10.1177/1178638817693824. PMID: 28469464; PMCID: PMC5395269.
51. Mokhtari S, Mahdavi AH, Jafarpour F, Andani MR, Dattilo M, Nasr-Esfahani MH. Taurine, alpha lipoic acid and vitamin B6 ameliorate the reduced developmental competence of immature mouse oocytes exposed to methylglyoxal. *Sci Rep*. 2024 Aug 2; 14 (1): 17937. DOI: 10.1038/s41598-024-66785-5. PMID: 39095405; PMCID: PMC11297043.
52. Lisi F, Carfagna P, Oliva MM, Rago R, Lisi R, Poverini R, Manna C, Vaquero E, Caserta D, Raparelli V, Marci R, Moscarini M. Pretreatment with myo-inositol in non polycystic ovary syndrome patients undergoing multiple follicular stimulation for IVF: a pilot study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012 Jul 23; 10: 52. DOI: 10.1186/1477-7827-10-52. PMID: 22823904; PMCID: PMC3416732.
53. Unfer V, Carlomagno G, Rizzo P, Raffone E, Roffo S. Myo-inositol rather than D-chiro-inositol is able to improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2011 Apr; 15 (4): 452–7. PMID: 21608442.
54. Ciotta L, Stracquadanio M, Pagano I, Carbonaro A, Palumbo M, Gulino F. Effects of myo-inositol supplementation on oocyte's quality in PCOS patients: a double blind trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2011 May; 15 (5): 509–14. PMID: 21744744.

55. Colazingari S, Treglia M, Najjar R, Bevilacqua A. The combined therapy myo-inositol plus D-chiro-inositol, rather than D-chiro-inositol, is able to improve IVF outcomes: results from a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2013 Dec; 288 (6): 1405–11. DOI: 10.1007/s00404-013-2855-3. Epub 2013 May 25. PMID: 23708322.
56. Carlomagno G, Unfer V, Roseff S. The D-chiro-inositol paradox in the ovary. *Fertil Steril*. 2011 Jun 30; 95 (8): 2515–6. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.05.027. Epub 2011 Jun 8. PMID: 21641593
57. Laganà AS, Garzon S, Casarin J, Franchi M, Ghezzi F. Inositol in Polycystic Ovary Syndrome: Restoring Fertility through a Pathophysiology-Based Approach. *Trends Endocrinol Metab*. 2018 Nov; 29 (11): 768–780. DOI: 10.1016/j.tem.2018.09.001. Epub 2018 Sep 27. PMID: 30270194.
58. Baillargeon JP, Diamanti-Kandarakis E, Ostlund RE Jr, Apridonidze T, Iuorno MJ, Nestler JE. Altered D-chiro-inositol urinary clearance in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care*. 2006 Feb; 29 (2): 300–5. DOI: 10.2337/diacare.29.02.06.dc05-1070. PMID: 16443877.
59. Ravanos K, Monasta G, Pavlidou T, Goudakou M, Papas N. Can high levels of D-chiro-inositol in follicular fluid exert detrimental effects on blastocyst quality? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017 Dec; 21 (23): 5491–5498. DOI: 10.26355/eur-rev\_201712\_13940. PMID: 29243796.
60. Cogran P, Tesh S, Tesh J, Wade A, Allan G, Greene ND, Copp AJ. D-chiro-inositol is more effective than myo-inositol in preventing folate-resistant mouse neural tube defects. *Hum Reprod*. 2002 Sep; 17 (9): 2451–8. DOI: 10.1093/humrep/17.9.2451. PMID: 12202440.
61. Pizzo A, Laganà AS, Barbaro L. Comparison between effects of myo-inositol and D-chiro-inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS. *Gynecol Endocrinol*. 2014 Mar; 30 (3): 205–8. DOI: 10.3109/09513590.2013.860120. Epub 2013 Dec 19. PMID: 24351072.
62. Nordio M, Basciani S, Camajani E. The 40:1 myo-inositol/D-chiro-inositol plasma ratio is able to restore ovulation in PCOS patients: comparison with other ratios. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019 Jun; 23 (12): 5512–5521. DOI: 10.26355/eur-rev\_201906\_18223. PMID: 31298405.
63. Le Donne M, Metro D, Alibrandi A, Papa M, Benvenia S. Effects of three treatment modalities (diet, myo-inositol or myo-inositol associated with D-chiro-inositol) on clinical and body composition outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019 Mar; 23 (5): 2293–2301. DOI: 10.26355/eur-rev\_201903\_17278. PMID: 30915778.
64. Dinicola S, Unfer V, Facchinetti F, Soulage CO, Greene ND, Bizzari M, Laganà AS, Chan SY, Bevilacqua A, Pkhaladze L, Benvenia S, Stringaro A, Barbaro D, Appetecchia M, Aragona C, Bezerra Espinola MS, Cantelmi T, Cavalli P, Chiu TT, Copp AJ, D'Anna R, Dewailly D, Di Lorenzo C, Diamanti-Kandarakis E, Hernández Marín I, Hod M, Kamenov Z, Kandaraki E, Monasta G, Montanino Oliva M, Nestler JE, Nordio M, Ozay AC, Papalou O, Porcaro G, Prapas N, Roseff S, Vazquez-Levin M, Vucenik I, Wdowiak A. Inositols: From Established Knowledge to Novel Approaches. *Int J Mol Sci*. 2021 Sep 30; 22 (19): 10575. DOI: 10.3390/ijms221910575. PMID: 34638926; PMCID: PMC8508595.
65. Carlomagno G, De Grazia S, Unfer V, Manna F. Myo-inositol in a new pharmaceutical form: a step forward to a broader clinical use. *Expert Opin Drug Deliv*. 2012 Mar; 9 (3): 267–71. DOI: 10.1517/17425247.2012.662953. PMID: 22339497.

Статья поступила / Received 07.02.2025  
Получена после рецензирования / Revised 14.02.2025  
Принята в печать / Accepted 17.02.2025

#### Сведения об авторах

**Громова Ольга Алексеевна**, д.м.н., проф., в н.с., научный руководитель<sup>1</sup>.  
РИНЦ SPIN-код: 6317–9833, AuthorID: 94901, Scopus Author ID: 7003589812,  
ORCID: 0000-0002-7663-710X, WOS ID J4946–2017

**Торшин Иван Юрьевич**, к.ф.м.н., к.х.н., с.н.с.<sup>1</sup>. Scopus Author ID: 7003300274,  
РИНЦ SPIN-код: 1375–1114, Author ID: 54104, ORCID: 0000-0002-2659-7998,  
WOS ID C-7683–2018

**Тетруашвили Нана Картлосовна**, д.м.н., зав. 2-м отделением акушерским  
патологии беременности<sup>2</sup>. E-mail: n\_tetruashvili@oparina4.ru

<sup>1</sup> ФГУ «Федеральный исследовательский центр „Информатика и управление“»  
Российской академии наук, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства,  
гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава  
России, Москва, Россия

**Автор для переписки:** Громова Ольга Алексеевна.  
E-mail: unesco.gromova@gmail.com.

#### About author

**Gromova Olga A.**, DM Sci (habil.), prof., leading researcher, scientific supervisor<sup>1</sup>,  
leading researcher<sup>2</sup>. Scopus Author ID: 7003589812, ORCID: 000-0002-7663-710X,  
WOS ID J4946–2017

**Torshin Ivan Yu.**, PhD in Applied Mathematics, PhD Chemical Sci, senior  
researcher<sup>1</sup>. Scopus Author ID: 7003300274, SPIN-код: 1375–1114, AuthorID: 54104,  
ORCID: 0000-0002-2659-7998, WOS ID C-7683–2018

**Tetruashvili Nana K.**, DM Sci (habil.), head of Dept of Pregnancy Loss Prevention  
and Therapy<sup>2</sup>. E-mail: n\_tetruashvili@oparina4.ru

<sup>1</sup> Federal Research Centre 'The Informatics and Management', Moscow, Russia

<sup>2</sup> National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology  
n.a.r academician V.I. Kulakov, Moscow, Russia

**Corresponding author:** Gromova Olga A. E-mail: unesco.gromova@gmail.com.

**Для цитирования:** Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К. Нутритивная под-  
держка ооцитогенеза, овulatorных менструальных циклов витаминами фолатного  
цикла (витаминами B1, B6, B12, активной формой B9) и витамирами витамина B8  
(М-ио- и D-хироинозитол в соотношении 40:1) при предгравидарной подготовке.  
Медицинский алфавит. 2025; (7): 51–60. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-7-51-60>

**For citation:** Gromova O.A., Torshin I. Yu., Tetruashvili N.K. Nutritional support of oocy-  
teogenesis, ovulatory menstrual cycles with folate cycle vitamins (vitamins B1, B6, B12,  
active form B9) and vitamin B8 vitamers (Myo- and D-chiroinositol in a ratio of 40:1)  
during pre-conception preparation. *Medical alphabet*. 2025; (7): 51–60. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-7-51-60>

