

Использование микродозированного контрацептива при гинекологической, экстрагенитальной патологии и при их сочетании

Л.Ю. Карахалис, ORCID: 0000-0003-1040-6736, e-mail: lomela@mail.ru

Ю.С. Пономарева, ORCID: 0000-0003-1040-6736, e-mail: oleg25101979@yandex.ru

Н.С. Иванцев, ORCID: 0000-0003-4381-5958, e-mail: nari_80@mail.ru

Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4

Резюме

Современные контрацептивы отличаются способностью оказывать дополнительное неконтрацептивное действие. Благодаря сочетанию микродозированного количества этинилэстрадиола и высокоселективного гестагена во влагалищном кольце его можно использовать у пациенток с сочетанной (и гинекологической, и соматической) патологией.

Ключевые слова: контрацепция, неконтрацептивные эффекты, влагалищное кольцо, синдром поликистозных яичников, эндометрий

Для цитирования: Карахалис Л.Ю., Пономарева Ю.С., Иванцев Н.С. Использование микродозированного контрацептива при гинекологической, экстрагенитальной патологии и при их сочетании. *Медицинский совет*. 2019;(13):50-54. doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-50-54.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

The use of micro-dose contraceptive at gynecological, extragenital pathology and in case of their combination

Lyudmila Yu. Karakhalis, ORCID: 0000-0003-1040-6736, e-mail: lomela@mail.ru

Yuliya S. Ponomareva, ORCID: 0000-0003-1040-6736, e-mail: oleg25101979@yandex.ru

Naira S. Ivantsiv, ORCID: 0000-0003-4381-5958, e-mail: nari_80@mail.ru

Kuban State Medical University; Krasnodar, 4, Mitrofana Sedina Str., Krasnodar, 350063, Russia

Abstract

Besides the contraception the modern contraceptives have non-contraceptive effects. The ability to use the vaginal ring in patients with combined pathology as gynecological as somatic is important due to the micro-dosed of ethinyl estradiol and highly selective gestagen.

Keywords: contraception, non-contraceptive effects, vaginal ring, polycystic ovarian syndrome, endometrium

For citation: Karakhalis L.Yu., Ponomareva Y.S., Ivantsiv N.S. The use of micro-dose contraceptive at gynecological, extragenital pathology and in case of their combination. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(13):50-54. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-50-54.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Сегодня ожирение рассматривают как всемирную эпидемию. Имеется большая доказательная база, свидетельствующая, что ожирение активизирует сопутствующую соматическую патологию: сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, сокращает продолжительность жизни и снижает ее качество [1–6]. Сочетание ожирения с синдромом поликистозных яичников (СПЯ) является достаточно распространенным явлением среди молодых пациенток.

СПЯ сегодня характеризуется не только нарушением репродуктивного здоровья, развитием метаболических нарушений и сахарного диабета, но и вовлечением в патологический процесс сердечно-сосудистой системы, что приводит к развитию эндотелиальной дисфункции и цело-

му ряду неблагоприятных проявлений [7–10]. Имеются исследования, которые указывают на связь между генитальным эндометриозом и СПЯ у 10% пациенток [11, 12]. Проведенный в 2016 г. М. Kori et al. метаанализ подчеркнул тенденцию к активации онкогенеза при СПЯ и генитальном эндометриозе, что ставит еще одну задачу, направленную на лечение СПЯ и предотвращение злокачественных процессов в репродуктивной системе [13]. Гормональные нарушения, характерные для СПЯ, ведут к нарушению микробиома влагалища, что проявляется бактериальным вагинозом (БВ) у пациенток репродуктивного возраста и клиникой генитоуринарного синдрома в перименопаузальном периоде [14, 15]. Кроме этого, важное место у пациенток с СПЯ занимает вопрос будущей беременности, т. к. материнский СПЯ коррелирует с более высоким риском госпитализации

потомства по поводу неврологических (9,4% vs 6,9%, относительный риск (ОР) 1,17, 95% ДИ 1,03–1,33) и метаболических нарушений (7,9% vs 5,3%, ОР 1,43, 95% ДИ 1,26–1,65) [16], возрастают риски аутизма у детей [17].

Все вышеизложенное указывает на связь целого ряда гинекологических заболеваний и экстрагенитальной патологии. Согласно клиническим рекомендациям [18] лечение СПЯ заключается в назначении комбинированных гормональных контрацептивов (КГК), при этом необходимо ввиду избыточного веса или ожирения избегать высоких доз эстрогенов, входящих в состав контрацептива, минимизировать их дозу в связи с возможным сочетанием СПЯ у 10% пациенток с генитальным эндометриозом [11, 19], но при этом профилактировать БВ путем введения в организм дополнительных доз эстрогенов для улучшения микробиоты влагалища. При выборе препарата для контрацепции у таких пациенток должен учитываться целый ряд моментов: желательнее, чтобы гестаген был высокоселективным, имел в своем составе микродозу эстрогенов. Кроме этого, его использование не должно быть связано с половым актом и ежедневным приемом, при этом можно было бы при необходимости отказаться от его использования и он предохранял бы от рецидивов БВ.

Предназначенный для имитации 28-дневного менструального цикла (МЦ) с кровотечениями отмены во время плацебо-периода режим приема КГК 21 активная / 7 плацебо-таблеток в течение 1 мес. не претерпел значимых изменений. Однако проведенные опросы показали, что женщины хотели бы использовать такой режим, который бы не требовал ежедневного приема таблеток, но при этом у них должен быть выбор – возможность прекратить использование контрацептива в любое удобное время. Таким КГК является влагалищное кольцо НоваРинг®. Согласно инструкции действие одного кольца рассчитано на один МЦ в режиме: в течение 3 нед. используется кольцо интравагинально, после недельного перерыва вводят новое кольцо. Первое введение кольца возможно в 1–5-й дни МЦ (при введении на 2–5-й день МЦ в первые 7 дней применения кольца рекомендуется использование барьерных методов контрацепции); если осуществляется переход с таблетированных КГК, кольцо вводится в последний день обычного интервала между циклами; при использовании прогестинов – в любой день; после удаления внутриматочных систем или имплантатов – в день удаления¹. Одно кольцо содержит 2,7 мг этинилэстрадиола и 11,7 мг этоногестрела. В сутки высвобождается 15 мкг этинилэстрадиола и 120 мкг этоногестрела. Необходимо помнить, что этоногестрел, как и этинилэстрадиол, хорошо всасываются слизистой влагалища, максимальная концентрация этоногестрела достигается примерно через 7 дней использования, этинилэстрадиола – через 3 дня. При этом биодоступность этоногестрела составляет около 100% (выше, чем при пероральном использовании), этинилэстрадиола – примерно 56% (сопоставима с таковой при пероральном использовании). Этоногестрел – производное 19-нортестостерона (гонаны), в органах-мишенях с высоким сродством связы-

вается с рецепторами прогестерона, подавляя овуляцию и повышая вязкость секрета шейки матки, имеет самый высокий индекс селективности^{2,3}, обладает прогестагенным и антиэстрогенным действием, слабым андрогенным эффектом. Имеются данные о снижении риска возникновения рака эндометрия и яичников на фоне применения препаратов, содержащих данную комбинацию [20].

Цель исследования: показать приемлемость, безопасность и возможность использования при сочетанной патологии влагалищного кольца НоваРинг.

Материал и методы: обследовано 47 женщин репродуктивного возраста, которые не менее 2-х лет использовали с целью контрацепции влагалищную систему НоваРинг. Определяли в динамике биохимические показатели при помощи анализатора Cobas Integra, Cobas Emira (Roche, Швейцария) и коагулометрического анализатора KC 10A Amelung-Coagulometer (Германия). Ультразвуковое исследование (УЗИ) проводили на аппарате Voluson E6 (США) на 5–7-й дни МЦ или менструальноподобной реакции. Диагностику БВ проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для решения поставленных задач мы провели исследование, которое продемонстрировало состояние эндометрия у 47 женщин репродуктивного возраста на фоне не менее чем 2-летнего использования влагалищного кольца НоваРинг. Средний возраст обследованных составил $36,7 \pm 3,8$ года. До начала использования кольца толщина эндометрия на 5–7-й день МЦ составляла $7,4 \pm 0,2$ мм. Через 2 года – $3,1 \pm 0,1$ мм (рис. 1, 2). При этом объем яичников уменьшился практически в два раза. Это продемонстрировано на примере использования влагалищного кольца в течение 3 лет и 2 мес: с 11.2015 г. по 03.2019 г. Перед началом использования толщина эндометрия была 7,8 мм, объем правого яичника – $15,27 \text{ см}^3$ с фолликулами 7–9 мм № 10; левого – $18,1 \text{ см}^3$ с фолликулами 8–11 мм № 10. Через 3 года и 3 мес. толщина эндометрия составила 3 мм, объем правого яичника был $5,1 \text{ см}^3$ с фолликулами 2–5 мм № 7–8; левого – $5,7 \text{ см}^3$ с фолликулами 2–5 мм № 8–9.

Нами также была оценена приемлемость использования влагалищного кольца в сравнении с пероральными таблетками у тех женщин, которые имели опыт использования комбинированных оральных контрацептивов (КОК) в прошлом: таких женщин было 32 из 47 (68,1%). Вопросы и ответы отражены в таблице 1.

Против использования контрацептивов не высказалась ни одна из опрошенных. Все пациентки, которые ранее использовали КОК, предпочли влагалищное кольцо (100%), при этом 65,6% были не против использовать и КОК в будущем. А 34,4% опрошенных категорически высказались против перорального использования контрацептивных таблеток, отдав предпочтение влагалищному кольцу.

² Kloosterboer H.J., Vonk-Noordegraaf C.A., Turpijn E.W. Selectivity in progesterone and androgen receptor binding of progestogens used in oral contraceptives. *Contraception*. 1988;38(3):325–332. doi: 10.1016/0010-7824(88)90104-7.

³ Никитин С.В. К вопросу о современных прогестагенах и комбинированных оральных контрацептивах. *Гинекология*. 2003;5(5):212–217.

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата НоваРинг®.

● **Таблица 1.** Приемлемость использования влагалищного кольца и КОК

● **Table 1.** Acceptability of a vaginal ring and COC

Да кольцо абс/%	Нет кольца абс/%	Да КОК абс/%	Нет КОК абс/%	Против абс/%
32/100	0	21/65,6	11/34,4	0

Использование у пациенток с СПЯ влагалищного кольца возможно при метаболических нарушениях и сахарном диабете, в работе отмечено его минимальное влияние на углеводный и липидный обмен, так, «изменения уровня гликированного гемоглобина носили достоверно незначительный характер» [21]. Использование пролонгированного режима применения кольца снижает вероятность возможного пропуска таблетки, уменьшает объем менструальной кровопотери, и женщины считают его наиболее приемлемым [21]. Нами также проведено изучение показателей углеводного и липидного профиля на фоне использования НоваРинг за 2-летний период (табл. 2).

Анализ полученных данных (липидов крови, показателей углеводного обмена и свертывающей системы) не выявил достоверных различий на фоне использования влагалищного кольца с целью контрацепции. Таким обра-

● **Рисунок 1.** Исходное состояние матки (М-эхо 7,8 мм)

● **Figure 1.** The baseline state of the uterus (M-echo 7,8 mm)



● **Рисунок 2.** Состояние матки через 3 года (М-эхо 3 мм)

● **Figure 2.** The state of the uterus after three years (M-echo 3 mm)



● **Таблица 2.** Уровень углеводного обмена и липидный профиль на фоне использования влагалищного кольца

● **Table 2.** Carbohydrate metabolism level and lipid profile associated with vaginal ring use

Показатель	До назначения НоваРинг n = 47	После 2 лет использования НоваРинг n = 47	p
Глюкоза, ммоль/л	4,9 ± 0,78	4,87 ± 0,99	>0,05
Гликозилированный гемоглобин, %	5,1 ± 0,2	5,2 ± 0,4	>0,05
Инсулин, мкЕд/мл	8,3 ± 1,52	9,2 ± 1,76	>0,05
Индекс Саго	0,45 ± 0,002	0,51 ± 0,003	>0,05
Индекс НОМО	1,87 ± 0,32	1,92 ± 0,22	>0,05
Холестерин, ммоль/л	4,82 ± 0,88	4,79 ± 0,93	>0,05
Триглицериды, ммоль/л	1,44 ± 0,65	1,56 ± 0,73	>0,05
Х-ЛПНП, ммоль/л	3,73 ± 0,72	4,01 ± 0,33	>0,05
Х-ЛПВП, ммоль/л	1,57 ± 0,41	1,61 ± 0,23	>0,05
Фибриноген, г/л	3,7 ± 0,3	3,9 ± 1,2	>0,05
Антитромбин III, %	91,2 ± 3,7	88,8 ± 5,9	>0,05

зом, с учетом научных литературных данных [21], а также нашего клинического опыта, подтвержденного биохимическими анализами, влагалищное кольцо НоваРинг не приводит к нарушениям углеводного, липидного профиля, а также не оказывает отрицательного влияния на гемостаз.

Большое количество исследований в последние годы продемонстрировало важность микроорганизмов в нормальной физиологии. Влагалищная микробиота помогает защитить женский половой тракт от заболеваний. БВ проявляется в связи с факторами, нарушающими нормальную кислотность влагалища и соотношение нормальной влагалищной микробиоты. Он оказывает серьезное влияние на заболеваемость, включая воспалительные заболевания тазовых органов, неблагоприятные исходы беременности, повышенную восприимчивость к болезням, передаваемым половым путем, и бесплодие [22]. Известно, что низкий уровень эстрогенов вызывает структурные и химические изменения в урогенитальном тракте, при этом местное использование эстрогенов может частично обратить вспять эти изменения [23]. Использование влагалищной системы НоваРинг продемонстрировало, что в течение 2-летнего использования контрацептива не было рецидивов БВ у пациенток, которые имели до этого клинические его проявления и получали терапию до начала использования кольца (табл. 3, 4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Влагалищная гормональная система, используемая с контрацептивной целью, имеет многофакторное положительное влияние на организм женщины: несомненно, как и другие контрацептивы, она предотвращает возникновение злокачественных процессов в репродуктивной системе [20], поддерживает гормональный гомеостаз, может быть использована тогда, когда содержащиеся

● **Таблица 3.** Результаты ПЦР-диагностики до начала использования кольца

● **Table 3.** PCR results prior to using the ring

Параметр исследования	Результат	Референсный интервал
ДНК Bacteria (общее количество бактерий)	$3,17 \times 10^6$	Более 10^6 (материал адекватный)
ДНК <i>Lactobacillus sp.</i>	$1,1 \times 10^3$	Более 10^6
ДНК <i>Gardnerella vaginalis</i>	0	Не превышает концентрацию ДНК <i>Lactobacillus sp.</i>
ДНК <i>Atopobium vaginae</i>	0	Не превышает концентрацию ДНК <i>Lactobacillus sp.</i>
Заключение: соотношение концентрации ДНК микроорганизмов соответствует дисбиозу неутонченной этиологии		

20 или 30 мкг этинилэстрадиола контрацептивы применимы ограниченно. Кроме этого, влагалищное кольцо способствует профилактике рецидивирования БВ, оказывая благоприятное влияние на микроценоз влагалища, что продемонстрировано в нашем исследовании и в исследованиях других авторов [24]. Но самое главное –

● **Таблица 4.** Результаты ПЦР-диагностики через 2 года использования влагалищного кольца

● **Table 4.** PCR results after using the vagina ring for two years

Параметр исследования	Результат	Референсный интервал
ДНК Bacteria (общее количество бактерий)	$4,86 \times 10^7$	Более 10^6 (материал адекватный)
ДНК <i>Lactobacillus sp.</i>	$4,41 \times 10^7$	Не менее концентрации ДНК Bacteria
ДНК <i>Gardnerella vaginalis</i>	0	Не превышает концентрацию ДНК <i>Lactobacillus sp.</i>
ДНК <i>Atopobium vaginae</i>	0	Не превышает концентрацию ДНК <i>Lactobacillus sp.</i>
Заключение: на основании соотношений концентраций ДНК микроорганизмов бактериальный вагиноз не установлен		

это высокая контрацептивная надежность влагалищного кольца, предохраняющего от нежелательной беременности.

Поступила / Received 24.07.2019
Отрецензирована / Review 29.08.2019
Принята в печать / Accepted 29.08.2019

Список литературы

1. Степанова Р.Н., Смолечкова Н.Н., Косова А.С. Ожирение – фактор, ассоциированный с высоким риском реализации преэклампсии, акушерских и перинатальных осложнений беременности (обзор литературы). *Ученые записки Орловского государственного университета*. 2013;3:316–22. Режим доступа: <http://oreluniver.ru/public/file/archive/201303.pdf>.
2. Чабанова Н.Б., Матаев С.И., Василькова Т.Н., Шевлюкова Т.П. Роль системного воспаления в развитии осложнений беременности у женщин с ожирением. 2017;(10):12–8. doi: 10.18565/aig.2017.10.12–18.
3. Marshall N.E., Guild C., Cheng Y.W., Caughey A.B., Halloran D.R. Maternal superobesity and perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(5):417.e1–6. doi: 10.1016/j.ajog.2012.02.037.
4. Ковалева Ю.В. Роль ожирения в развитии нарушений менструальной и репродуктивной функции. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2014;14(2):43–51. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21568180>.
5. Reynolds R.M., Allan K.M., Raja E.A., Bhattacharya S., McNeill G., Hannaford P.C., Sarwar N., Lee A.J., Bhattacharya S., Norman J.E. Maternal obesity during pregnancy and premature mortality from cardiovascular event in adult offspring: follow-up of 1 323 275 person years. *BMJ*. 2013;347:f4539. doi: 10.1136/bmj.f4539.
6. Maggard M.A., Yermilov I., Li Z., Maglione M., Newberry S., Suttrop M., Hilton L., Santry H.P., Morton J.M., Livingston E.H., Shekelle P.G. Pregnancy and fertility following bariatric surgery: a systematic review *JAMA*. 2008;300(19):2286–96. doi: 10.1001/jama.2008.641.
7. Гавраилова Д. Диабет 2-го типа и синдром поликистозных яичников (СПКЯ). *Вестник по педагогике и психологии Южной Сибири*. 2014;(3):60–73. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/v/diabet-2-go-tipa-i-sindrom-polikistoznyh-yaichnikov-spkya>.
8. Гафарова Е.А. Клинико-лабораторные проявления СПКЯ в зависимости от фенотипических особенностей и уровня витамина D в крови. *Практическая медицина*. 2016;(1):80–84. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-laboratornye-proyavleniya-spkya-v-zavimosti-ot-fenotipicheskikh-osobennostey-i-urovnya-vitamina-d-v-krovi>.
9. Каражанова Л.К., Жунуспекова А.С. Гипергомоцистеинемия как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний (обзор литературы). *Наука и здравоохранение*. 2016;(4):130–144. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/gipergomotsisteinemiya-kak-faktor-riska-serdechno-sosudistyh-zabolevaniy-obzor-literatury>.
10. Pasquali R., Stener-Victorin E., Yildiz B.O., Duleba A.J., Hoeger K., Mason H., Homburg R., Hickey T., Franks S., Tapanainen J.S., Balen A., Abbott D.H., Diamanti-Kandarakis E., Legro R.S. PCOS Forum: research in polycystic ovary syndrome today and tomorrow. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;74(4):424–433. doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03956.x.
11. Bhattacharya S., Johnson N., Tijani H.A., Hart R., Pandey S., Gibreel A.F. Female infertility. *BMJ Clin Evid*. 2010;2010:0819. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21406133>.
12. McGovern P.G., Legro R.S., Myers E.R., Barnhart H.X., Carson S.A., Diamond M.P., Carr B.R., Schlaff W.D., Coutifaris C., Steinkampf M.P., Nestler J.E., Gosman G. Utility of screening for other causes of infertility in women with «known» polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. 2006;87(2):442–444. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.06.050.
13. Kori M., Gov E., Argy K.Y. Molecular signatures of ovarian diseases: Insights from network medicine perspective. *Syst Biol Reprod Med*. 2016;62(4):266–82. doi: 10.1080/19396368.2016.1197982.
14. Panay N., Palacios S., Bruyniks N., Particco M., Nappi R.E.; EVES Study investigators. Symptom severity and quality of life in the management of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women. *Maturitas*. 2019;124:55–61. doi: 10.1016/j.maturitas.2019.03.013.
15. Allen R.H., Cwiak C.A., Kaunitz A.M. Contraception in women over 40 years of age. *CMAJ*. 2013;185(7):565–573. doi: 10.1503/cmaj.121280.
16. Doherty D.A., Newnham J.P., Bower C., Hart R. Implications of polycystic ovary syndrome for pregnancy and for the health of offspring. *Obstet Gynecol*. 2015;125(6):1397–1406. doi: 10.1097/AOG.0000000000000852.
17. Hergüner S., Harmanci H., Hergüner A., Toy H. Autistic traits in women with polycystic ovary syndrome. *Res Autism Spectr Disord*. 2012;6(3):1019–1022. doi: 10.1016/j.rasd.2012.01.003.
18. Адамьян Л.В., Андреева Е.Н., Гаспарян С.А., Геворкян М.А., Григорян О.Р., Гринева Е.Н., Густарова Т.А., Дедов И.И., Демидова Т.Ю., Зайдиева Я.З., Карахалис Л.Ю., Лизиева Л.Е., Га, Сипридонова Н.Е., Л.В., Тарасова М.А., Уварова Е.В., Филиппов О.С., Хамошина М.С., Чернуха Г.Е., Шереметьева Е.В., Ярмолинская М.В., Соболева Е.Л., Ярмолинская М.И. Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (Современные подходы к диагностике и лечению). Клинические рекомендации (протокол лечения). Москва: Министерство здравоохранения РФ, 2015. 22 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26714379>.
19. Безруков А.Г., Пономарев В.В., Пенжоян Г.А., Карахали Л.Ю., Стебло Е.И., Донченко Е.А. Причины бесплодия, ассоциированного с наружным генитальным эндометриозом и синдромом поликистозных яичников. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018;25(2):29–34. doi: 10.25207/1608-6228-2018-25-2-29-34.
20. Medical eligibility criteria for contraceptive use - 5th ed. Geneva: World Health Organization; 2015. 14 s. Available at: https://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/Ex-Summ-MEC5/en.
21. Григорян О.Р., Андреева Е.Н., Дедов И.И. Влияние на углеводный обмен и анализ приемлемости пролонгированных режимов вагинальной рилизинг-системы «НоваРинг» у женщин с сахарным диабетом 1-го типа в репродуктивном периоде. *Проблемы репродукции*. 2013;(2):29–36. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19088564>.
22. Ma B., Forney L.J., Ravel J. Vaginal microbiome: rethinking health and disease. *Annu Rev Microbiol*. 2012;66:371–89. doi: 10.1146/annurev-micro-092611-150157.
23. Lüthje P., Hirschberg A.L., Brauner A. Estrogenic action on innate defense mechanisms in the urinary tract. *Maturitas*. 2014;77(1):32–36. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.10.018.
24. Доброхотова Ю.Э., Затицкая Н.Г. Гормональный статус и микробиоценоз влагалища. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2008;(3):7–9. Режим доступа: <https://www.gynecology.ru/jour/article/view/208/222>.

References

- Stepanova R.N., Smolechkova N.N., Kosova A.S. Obesity à factors associate with high risk implementation preeclampsia, obstetric and perinatal complication of pregnancy (review). *Uchenye zapiski Orlovskogo Gosudarstvennogo universiteta = Scientific notes of Orel state university*. 2013;3:316-22. (In Russ.) Available at: <http://oreluniver.ru/public/file/archive/201303.pdf>.
- Chabanova N.B., Mataev S.I., Vasilkova T.N., Shevlyukova T.P. Role of systemic inflammation in the development of pregnancy complications in obese women. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2017;(10):12-8. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2017.10.12-18.
- Marshall N.E., Guild C., Cheng Y.W., Caughey A.B., Halloran D.R. Maternal superobesity and perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(5):417.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2012.02.037.
- Kovaleva Iu.V. Role of obesity in the development of menstrual and reproductive dysfunctions. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2014;14(2):43-51. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21568180>.
- Reynolds R.M., Allan K.M., Raja E.A., Bhattacharya S., McNeill G., Hannaford P.C., Sarwar N., Lee A.J., Bhattacharya S., Norman J.E. Maternal obesity during pregnancy and premature mortality from cardiovascular event in adult offspring: follow-up of 1 323 275 person years. *BMJ*. 2013;347:f4539. doi: 10.1136/bmj.f4539.
- Maggard M.A., Yermilov I., Li Z., Maglione M., Newberry S., Suttrop M., Hilton L., Santry H.P., Morton J.M., Livingston E.H., Shekelle P.G. Pregnancy and fertility following bariatric surgery: a systematic review. *JAMA*. 2008;300(19):2286-96. doi: 10.1001/jama.2008.641.
- Gavrailova D. Diabetes mellitus type 2 and polycystic ovary syndrome. *Vestnik po pedagogike i psikhologii Yuzhnoy Sibiri = The bulletin on pedagogics and psychology of Southern Siberia*. 2014;(3):60-73. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/diabet-2-gotipa-i-sindrom-polikistoznyh-yachnikov-spkya>.
- Gafarova E.A. Clinical and laboratory manifestations of PCOS depending on phenotypic characteristics and vitamin D blood level. *Prakticheskaya meditsina = Practical medicine*. 2016;(1):80-84. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-laboratornye-proyavleniya-spkya-v-zavisimosti-ot-fenotipicheskikh-osobnostey-i-urovnya-vitamina-d-v-krovi>.
- Karazhanova L.K., Zhunuspekova A.S. Hyperhomocysteinemia as a risk factor of cardiovascular diseases (Literature review). *Nauka i zdorovookhraneniye = Science & Healthcare*. 2016;(4):130-144. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/giperhomocysteinemiya-kak-faktor-riska-serdechno-sosudistykh-zabolevaniy-obzor-literatury>.
- Pasquali R., Stener-Victorin E., Yildiz B.O., Duleba A.J., Hoeger K., Mason H., Homburg R., Hickey T., Franks S., Tapanainen J.S., Balen A., Abbott D.H., Diamanti-Kandarakis E., Legro R.S. PCOS Forum: research in polycystic ovary syndrome today and tomorrow. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;74(4):424-433. doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03956.x.
- Bhattacharya S., Johnson N., Tijani H.A., Hart R., Pandey S., Gibreel A.F. Female infertility. *BMJ Clin Evid*. 2010;2010:0819. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21406133>.
- McGovern P.G., Legro R.S., Myers E.R., Barnhart H.X., Carson S.A., Diamond M.P., Carr B.R., Schlaff W.D., Coutifaris C., Steinkampf M.P., Nestler J.E., Gosman G. Utility of screening for other causes of infertility in women with «known» polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. 2006;87(2):442-444. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.06.050.
- Kori M., Gov E., Arga K.Y. Molecular signatures of ovarian diseases: Insights from network medicine perspective. *Syst Biol Reprod Med*. 2016;62(4):266-82. doi: 10.1080/19396368.2016.1197982.
- Panay N., Palacios S., Bruyniks N., Particco M., Nappi RES; EVES Study investigators. Symptom severity and quality of life in the management of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women. *Maturitas*. 2019;124:55-61. doi: 10.1016/j.maturitas.2019.03.013.
- Allen R.H., Cwiak C.A., Kaunitz A.M. Contraception in women over 40 years of age. *CMAJ*. 2013;185(7):565-573. doi: 10.1503/cmaj.121280.
- Doherty D.A., Newnham J.P., Bower C., Hart R. Implications of polycystic ovary syndrome for pregnancy and for the health of offspring. *Obstet Gynecol*. 2015;125(6):1397-1406. doi: 10.1097/AOG.0000000000000852.
- Hergüner S., Harmancı H., Hergüner A., Toy H. Autistic traits in women with polycystic ovary syndrome. *Res Autism Spectr Disord*. 2012;6(3):1019-1022. doi: 10.1016/j.rasd.2012.01.003.
- Adamyant L.V., Andreeva E.N., Gasparyan S.A., Gevorkyan M.A., Grigoryan O.R., Grineva E.N., Gostavara T.A., Dedov I.I., Demidova T.Yu., Zaydieva Ya.Z., Karakhalis L.Yu., Lizieva L.E., G.A., Sipridonova N.E., L.V., Tarasova M.A., Uvarova E.V., Filippov O.S., Khamoshina M.S., Chernukha G.E., Sheremet'eva E.V., Yarmolinskaya M.V., Soboleva E.L., Yarmolinskaya M.I. *Polycystic ovary syndrome in reproductive age (Modern approaches to diagnosis and treatment)*. Clinical guidelines (treatment protocol). Moscow: Ministry of Health of the RF, 2015. 22 p. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26714379>.
- Bezrukov A.G., Ponomarev V.V., Penzhoyan G.A., Karakhalis L.Y., Stoble E.I., Donchenko E.A. The causes of infertility, associated with external genital endometriosis and polycystic ovary syndrome. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2018;25(2):29-34. (In Russ.) doi: 10.25207/1608-6228-2018-25-2-29-34.
- Medical eligibility criteria for contraceptive use - 5th ed. Geneva: World Health Organization; 2015. 14 s. Available at: https://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/Ex-Summ-MEC-5/en.
- Grigorian O.R., Andreeva E.N., Dedov I.I. The influence of vaginal releasing system nuvaring on carbohydrate metabolism in women of reproductive age with diabetes mellitus type 1. *Problemy reproduktivnoy = Russian Journal of Human Reproduction*. 2013;(2):29-36. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19088564>.
- Ma B., Forney L.J., Ravel J. Vaginal microbiome: rethinking health and disease. *Annu Rev Microbiol*. 2012;66:371-89. doi: 10.1146/annurev-micro-092611-150157.
- Lüthje P., Hirschberg A.L., Brauner A. Estrogenic action on innate defense mechanisms in the urinary tract. *Maturitas*. 2014;77(1):32-36. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.10.018.
- Dobrokhotova Yu.E., Zatikyan N.G. Hormonal status and vaginal microbiocenosis. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktivnoy = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2008;(3):7-9. (In Russ.) Available at: <https://www.gynecology.su/jour/article/view/208/222>.

Информация об авторе:

Карахалис Людмила Юрьевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; ORCID: 0000-0003-1040-6736; e-mail: lomela@mail.ru.

Пономарева Юлия Сергеевна, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; ORCID: 0000-0002-7183-3531; e-mail: oleg25101979@yandex.ru.

Иванцов Наира Саркисовна, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; ORCID: 0000-0003-4381-5958; e-mail: nari_80@mail.ru.

Information about the authors:

Lyudmila Yu. Karakhalis, Dr. of Sci.(Med.), Professor, Professor of Chair for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Continuing Education and Professional Retraining of Specialists, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kuban State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Mitrofana Sedina Str., Krasnodar, 350063, Russia ORCID: 0000-0003-1040-6736; e-mail: lomela@mail.ru.

Yuliya S. Ponomareva, a postgraduate student of Chair for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Continuing Education and Professional Retraining of Specialists, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kuban State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Mitrofana Sedina Str., Krasnodar, 350063, Russia ORCID: 0000-0002-7183-3531; e-mail: oleg25101979@yandex.ru.

Naira S. Ivantsiv, a postgraduate student of Chair for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Continuing Education and Professional Retraining of Specialists, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kuban State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Mitrofana Sedina Str., Krasnodar, 350063, Russia ORCID: 0000-0003-4381-5958; e-mail: nari_80@mail.ru.