

На правах рукописи

ПОНОМАРЕВА ЮЛИЯ СЕРГЕЕВНА

**МИКРОБИОТА ВЛАГАЛИЩА У ПАЦИЕНТОК ВОЗРАСТА
ПЕРИМЕНОПАУЗЫ, КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва– 2022 год

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации .

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор – **Карахалис Людмила Юрьевна**

Официальные оппоненты:

Минкина Галина Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета;

Юренева Светлана Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ведущий научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии;

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «__» _____ 2022 г., на заседании диссертационного совета 72.1.010.01 при Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области (101000, Москва, ул. Покровка, д. 22а).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте (<http://moniiag.ru>) Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области.

Автореферат разослан «__» _____ 2022 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук
профессор

Зайдиева Янсият Зайдилаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность темы исследования

Организм человека заселяется микроорганизмами с рождения, а гендерные взаимоотношения происходят непосредственно во влагалище. Влагалищная микробиота защищает от целого ряда заболеваний, меняясь в различные фазы жизни женщины. Использование различных средств для восстановления ее нормальной флоры в последние годы чрезвычайно популярно (R.S. Aurimma et al., 2021; C.J. Gibson, et al., 2020). Бактериальная система подразделяется на 6 типов, в 4-х доминируют *Lactobacillus*. Типы бактерий у перименопаузальных и постменопаузальных женщин не похожи. В постменопаузе имеется 7,8-кратное повышение бактерий, классифицированных как типы состояний (ТС) IV-A/ТС IV-B, проявляющееся 25-кратным превышением ТС IV-A над *L. crispatus* – ТС I (R.M. Brotman, et al., 2014, 2018; R.S. Aurimma et al., 2021).

Локальная и системная терапия эстрогенами позволяет восстановить *Lactobacillus*-доминирующую микрофлору, улучшить эпителиальную дифференциацию и интеграцию урогенитального тракта [Л.А. Ашрафян и соавт., 2021; И.А. Аполихина и соавт., 2020; В.Е. Балан, 2019; R. Sánchez-Vorrego, et al., 2014], однако по ведению пациенток в перименопаузе данные ограничены. Исследования продемонстрировали важность микробов для нормальной физиологии, здоровый синергизм вовлекает многие гормональные, метаболические и другие механизмы. Однако, когда достигается нормальное соотношение, может возникнуть заболевание, так как не установлены все детали взаимодействия «организм-микроорганизм» [A. Pines, 2015; S. Reardon, 2014].

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на целый ряд исследований, сегодня мы не имеем достаточных знаний об изменении микробиоты в различные стадии перименопаузального

перехода, влиянии гормонов, микронутриентов и витаминов на эти изменения и взаимосвязь с рядом гинекологических заболеваний, сексуальной активностью в менопаузе [Y. Khamis, et al., 2021; И.В. Кузнецова, 2020; Е.Г. Еприкян и соавт., 2018]. Исследования, посвященные изменению микробиоты влагалища в перименопаузальном переходе, отсутствуют.

Таким образом, для решения этих вопросов необходимо выявить имеющиеся различия в стадиях перименопаузы не только клинические, но и диагностические, на основании чего определить комплекс корректирующих мероприятий, направленных на улучшение качества жизни и поддержание вагинального здоровья в переходный период.

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

Задачи исследования

1. Определить состояние микробиоты влагалища путем изучения типов бактериальной системы в перименопаузе.

2. Изучить изменения рН, индекса вагинального здоровья, индекса созревания эпителия влагалища, видовой состав аэробов и анаэробов у пациенток в перименопаузе.

3. Выявить особенности гормонального фона у пациенток в перименопаузе (ФСГ, ЛГ, Ингибин В, ТТГ, эстрадиол) и уровня витаминов (В₉, В₁₂, D, С) и микронутриентов.

4. Провести корреляционный анализ полученных данных, на основании которого выработать программу определения стадии периода перименопаузы и ведения пациенток в зависимости от стадии менопаузального перехода.

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

Научная новизна исследования

Впервые в настоящем исследовании путем сравнения в динамике клиничко-лабораторных показателей, проведена дифференциация на стадии

перименопаузы: ранний и поздний переход, менопауза; выявлен тотальный дефицит витамина D₃, выраженный недостаток витаминов B₉, B₁₂, уровней цинка, фосфора и кальция, особенно в раннем переходе в менопаузу; проведено деление пациенток перименопаузального возраста по ТС, что облегчает их ведение и позволяет дифференцированно подходить к назначению локальной терапии; доказано, что длительность локальной терапии зависит от нормализации количества и качества лактобактерий во влагалищном биотопе; создана математическая модель ведения пациенток в перименопаузе в соответствии со стадией перехода путем использования нейронных сетей и векторов опоры.

Теоретическая и практическая значимость работы

Показано, какие витамины и минералы необходимо восполнять в период перименопаузы, что позволило дифференцированно подходить к их выбору. Для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, вазомоторных нарушений, нормализации сна и показателей углеводного обмена, с периода раннего перехода в менопаузу необходимо назначать витаминно-минеральные комплексы. Выраженный дефицит витамина D₃ необходимо купировать высокими его дозами. Проведение локальной терапии зависит от стадии перименопаузы и требует в раннем переходе локально использовать эстриол, в позднем - эстриол и лактобактерии, в менопаузе совместно с эстриолом локально препараты лактобактерий и прогестерона, что определяется по типам состояний. Клинико-лабораторные показатели в раннем и позднем переходе в менопаузу нормализуются через 3 месяца лечения, в менопаузе через 6 месяцев. Простой интерфейс созданной и апробированной математической программы определения стадии перименопаузального перехода с использованием нейронных сетей и опорных векторов, позволяет дифференцированно лечить пациенток этого возраста.

Методология и методы исследования

Проведено проспективное нерандомизированное контролируемое исследование на базе ГБУЗ «ККБ №2» МЗ Краснодарского края в 2017-2021 г.

г. В соответствии с критериями включения/исключения отобрано 109 пациенток с жалобами на симптомы вагинальной атрофии. В соответствии со STRAW+10 они были разделены на 3 группы: 1 группа (ранний переход в менопаузу), n=34; 2 группа (поздний переход в менопаузу), n=39; 3 группа (ранняя постменопауза), n=36. Клинико-лабораторное обследование, оценка вагинального биотопа, сравнительный анализ позволил создать модель для ЭВМ с использованием нейронных сетей и опорных векторов.

Положения, выносимые на защиту:

1. Созданная математическая модель прогнозирования при помощи нейронных сетей и векторов опоры позволяет с высокой степенью достоверности (100%) дифференцировать стадии перименопаузы.

2. Для всех пациенток перименопаузального возраста характерна корреляция между *Lactobacillus spp.* и количеством витамина В₁₂, R=0,246; в раннем переходе в менопаузу (1 группа) между *L. jensenii* и уровнем витамина С: R= -0,382; в позднем переходе в менопаузу (2 группа) между *Lactobacillus spp.* и витамином D₃: R=0,404 и между *Lactobacillus spp.* и PAI 1: R= -0,397. В 3 группе (менопауза) между *Lactobacillus spp.* и витамином В₁₂: R=0,499 и *Lactobacillus spp.* и PAI 1: R= -0,355.

3. Индивидуально подобранная терапия увеличивает частоту выделения штаммов *L. crispatus* и *L. gasseri* и снижает выделения штаммов *L. iners* и *L. jensenii*, последние из которых способствуют развитию БВ: в 1 группе в 3 раза увеличилась доля пациенток с *L. crispatus* и в 2,7 раза уменьшилась с *L. gasseri*, среди пациенток 1 группы исчезли штаммы *L. iners* и в 5 раз снизилась доля пациенток с *L. jensenii*. Во 2 группе доля пациенток с *L. crispatus* увеличилась в 3,5 раза, с *L. gasseri* – в 2 раза. Доля пациенток с *L. iners* снизилась в 2,5 раза и с *L. jensenii* в 4 раза. В 3 группе появились у пациенток штаммы *L. crispatus* и *L. gasseri*, а доля пациенток с *L. iners* и с *L. jensenii* снизилась соответственно в 1,3 раза и 2,7 раза.

4. После курса терапии для всех пациенток в перименопаузальном периоде характерна корреляция между *L. gasseri* после лечения и уровнем витамина С,

R=0,198. Значимые корреляции после лечения были только среди пациенток 3 группы (менопауза) между уровнем витамина B₁₂ и *L. iners* после лечения: R= -0,360 и *L. jensenii* после лечения: R= -0,402. Восполнение дефицита витаминов, особенно С и B₁₂, позитивно отражается на вагинальном здоровье.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность результатов подтверждается количеством включенных пациенток, использованием современных методов исследования, соответствующих цели и задачам. Различия считали статистически достоверными при значении $p < 0,05$. Выводы и практические рекомендации подкреплены данными, представленными в работе, закономерно вытекают из результатов исследования, подтверждая положения, выносимые на защиту.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автор лично разработал дизайн, сформулировал цель и задачи, провел сбор анамнеза, анализ клинической картины, состояния влагалищного биотопа, результатов лабораторных исследований. Создана база данных для статистической обработки материала, на основании чего сделаны выводы, сформулированы практические рекомендации.

Апробация работы и внедрение результатов в практику

Результаты внедрены в практическую работу ГБУЗ «ККБ №2» МЗ Краснодарского края, в работу профильных кафедр ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ России, подтверждены актами внедрения. Основные результаты представлены на: Межрегиональной научно-практической конференции «Амбулаторная акушерско-гинекологическая помощь в сохранении репродуктивного здоровья», г. Краснодар, 2018 г.; XIX Всероссийском научно-образовательном Форуме «Мать и дитя», г. Москва, 2018 г.; IV международной научно-практической конференции прикаспийских государств, г. Астрахань, 2019 г.; XIII региональном научно-образовательном форуме «Мать и дитя», г. Казань, 2020; XXI Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и дитя», г. Москва, 2020 г.; Межрегиональной научно-практической онлайн-конференция

«Амбулаторная акушерско-гинекологическая помощь в сохранении репродуктивного здоровья», г. Краснодар, 2021 г.

Апробация диссертации проведена на совместном заседании кафедр акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ России 20.09.2021 г., протокол № 2.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 8 печатных работ, в том числе 4 статьи в изданиях, вошедших в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Объем и структура диссертации

Диссертация написана на русском языке, состоит из введения, 5 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа изложена на 157 страницах машинописного текста, содержит 36 таблиц, 43 рисунка и 2 диаграммы. Список литературы включает 51 источник на русском и 162 источника на иностранных языках.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Проведен проспективный анализ 109 пациенток 40-55 лет с жалобами на симптомы вагинальной атрофии: зуд, жжение, сухость слизистой влагалища, диспареуния, дизурия, разделенные на 3 группы: 1 группа (n=34) – ранний переход в менопаузу; 2-я (n=39) – поздний переход в менопаузу; 3-я (n=36) – менопауза. Изучали общий, репродуктивный анамнез, индекс массы тела (ИМТ), определяли наиболее значимые факторы развития перименопаузальных симптомов. Изучены биохимические анализы, включая показатели коагулограммы (фибриноген, антитромбин III, PAI 1), углеводного обмена (глюкоза), уровня витаминов B₉, D₃, B₁₂, C, уровня кальция ионизированного (Ca^{иониз}), цинка, магния (Mg), фосфора, железа (Fe), ферритина. На 2-3 день МЦ или при его отсутствии произвольно, определяли ФСГ, ЛГ, ТТГ, эстрадиол, Ингибин В. Определяли уровень эритроцитов, лейкоцитов, гемоглобина, гематокрита, СОЭ. Качественный и количественный состав микрофлоры

влагалища определяли при помощи Фемофлор®16, состав лактобактерий - методом масс-спектрометрии. Оценивали рН ВЖ; определяли ИСЭВ (норм выше 65%) и ИВЗ: от 1 балла (высшая степень атрофии) до 5 баллов (отсутствие атрофии). На 2-3 день МЦ или произвольно оценивали ЧАФ по УЗИ, состояние срединного М-эхо (норма не превышала 4 мм в постменопаузе, 7 мм в период перехода в менопаузу). Всем проведена маммография, PАР-тест. Статистический анализ проведен в среде пакета STATISTICA 10 (Tibco, USA) и Microsoft Excel 2016.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст пациенток составил 42-53 года: 1 группа 45,56±1,76 лет; 2 группа 48,31±1,98 лет; 3 группа 50,17±1,30 лет. Выявлена сильная корреляция между возрастом и стадиями перименопаузы: $R=0,818$, что согласуется со STRAW+10. ИМТ в 1 группе составил 25,86±2,97 кг/м²; во 2-ой 26,0±2,75 кг/м²; в 3-ей 27,88±3,19 кг/м², при разнице между 1-3 ($p^{1-3}=0,017$) и 2-3 ($p^{2-3}=0,040$) группами. Корреляция между ИМТ и стадиями перименопаузы была умеренная: $R=0,268$.

В группах совпадала длительность менструации, МЦ, число беременностей, родов и аборт в анамнезе, отличался возраст менархе: 1 группа 12,03±1,0 лет; 2-я - 13,0±1,21 лет; 3-я - 13,81±1,31 лет ($p^{1-2}=0,005$; $p^{1-3}=0,000$; $p^{2-3}=0,045$). Между возрастом менархе и стадиями перименопаузы имеется умеренная корреляция: $R=0,532$.

Между группами выявлена значимая разница в частоте ССЗ, $p=0,000$; при умеренной корреляции: $R=0,435$. Выявлена разница в частоте избыточного веса и ожирения: $p^{1-2}=0,023$; $p^{1-3}=0,019$; $p^{2-3}=0,007$; умеренная корреляция составила: $R=-0,256$. Определена разница в частоте заболеваний ЖКТ между 1-2 ($p^{1-2}=0,037$) и 1-3 ($p^{1-3}=0,034$) группами. Все группы отличались по частоте заболеваний нервной системы: $p^{1-2}=0,037$; $p^{1-3}=0,034$; $p^{2-3}=0,000$ с умеренной корреляцией: $R=0,340$. Разница в частоте инфекций мочевыводящих путей, фиброзно-кистозной мастопатии и анемии отсутствовала ($p>0,05$). Не достигнута разница между группами в частоте гинекологической патологии,

$p > 0,05$. Однако, между числом пациенток с гиперплазиями эндометрия и стадиями перименопаузы достигнута слабая корреляция: $R=0,192$.

Сравнение частоты отсутствия клинической симптоматики вагинальной атрофии (ВА) между группами, выявило значимые отличия (табл. 1).

Таблица 1 – Отсутствие клинических проявлений ВА в группах

Отсутствие клинических проявлений	1 группа, n=34		2 группа, n=39		3 группа, n=36		p
	абс	%	абс	%	абс	%	
Зуда	19	55,88	21	53,85	16	44,44	$p^{1-2}=0,000$ $p^{1-3}=0,000$ $p^{2-3}=0,008$
Жжения	20	58,82	14	35,90	7	19,44	$p^{1-2}=0,000$ $p^{1-3}=0,000$ $p^{2-3}=0,000$
Сухости	22	64,71	14	35,90	10	27,78	$p^{1-2}=0,000$ $p^{1-3}=0,000$ $p^{2-3}=0,000$
Диспареунии	22	64,71	13	33,33	9	25,0	$p^{1-2}=0,000$ $p^{1-3}=0,000$ $p^{2-3}=0,000$
Дизурии	22	64,71	23	58,97	17	47,22	$p^{1-2}=0,000$ $p^{1-3}=0,000$ $p^{2-3}=0,004$

Степень выраженности клинических проявлений оценивалась как легкая, средняя и тяжелая. Чаще были жалобы на жжение (62,39%), диспареунию (59,63%), сухость слизистой влагалища (57,80%), реже на зуд (48,62%) и дизурические расстройства (43,12%). Выявлена умеренная корреляция между стадиями перименопаузы и зудом ($R=0,252$), жжением ($R=0,457$), сухостью ($R=0,460$), диспареунией ($R=0,466$) и дизурией ($R=0,270$). Отсутствовала разница в уровне эритроцитов, при слабой корреляции со стадиями перименопаузы ($R=0,218$). Выявлены отличия в уровне гемоглобина между 2-3 группами ($p=0,010$), СОЭ между 1-3 группами ($p=0,036$), при её умеренной корреляции ($R=0,245$) со стадиями перименопаузы.

Определена значимая разница уровня PAI 1 у пациенток 1-3 ($p=0,000$) и 2-3 ($p=0,004$) групп (табл. 2) и ферритина между 1-2 группами ($p=0,037$) с умеренной корреляцией между стадиями перименопаузы и PAI 1: $R=0,402$; уровнем фибриногена: $R=0,231$ и слабой с ферритином: $R=0,197$. Исследования [З.А. Абусаева и соавт., 2006; M. Jastrzebska et al., 2003] показали, что PAI 1 коррелирует с частотой инфаркта миокарда, гипертонической болезни, обуславливая необходимость определения PAI 1 в раннем и позднем переходе в менопаузу при семейной предрасположенности к ССЗ. Выявленные отличия в 3 группе уровня PAI 1 от 1-2 групп, позволяет считать его маркером развития ССЗ в период перехода в менопаузу.

Таблица 2 – Сравнение показателей крови между клиническими группами

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

Разница уровня гемоглобина между 1-2 группами не достигнута, а в уровне ферритина имеется разница между 1-2 группами ($p=0,037$), для исключения фолиеводефицитной и В₁₂-дефицитной анемии изучено содержание витаминов В₉ и В₁₂ наряду с другими показателями (табл. 3). Во всех группах выявлен близкий к нижней границе уровень Fe при отсутствии

разницы между группами ($p > 0,05$); ниже нормальных значений уровень Mg (нижний квартиль во 2 группе 0,75 мМоль/л; в 3-ей 0,74 мМоль/л), что является фоном для развития ССЗ. В группах (табл. 3) были пациентки со сниженным уровнем цинка менее 10,4 мкмоль/л; минимальными уровнями витамина С (0,1 нг/мл), витамина В₉: в 3 группе 4,6 нг/мл; при снижении в 1 (2,6 нг/мл) и 2 (3,0 нг/мл) группах.

Таблица 3 – Витамины и микронутриенты в клинических группах

Показатели	Группа 1, n=34 M±m Me [25%;75%]	Группа 2, n=39 M±m Me [25%;75%]	Группа 3, n=36 M±m Me [25%;75%]	p
Fe, мкмоль/л	13,24±5,23 12,0 [8,0;18,0]	15,1±4,81 14,0 [12,0;20,0]	13,12±4,68 12,0 [9,0;17,0]	$p^{1-2}=0,315$ $p^{1-3}=1,000$ $p^{2-3}=0,246$
Магний, мМоль/л	0,79±0,03 0,78 [0,77;0,8]	0,82±0,11 0,78 [0,75;0,89]	0,77±0,06 0,77 [0,74;0,80]	$p^{1-2}=1,000$ $p^{1-3}=0,245$ $p^{2-3}=0,140$
Фосфор, ммоль/л	1,06±0,21 1,07 [0,89;1,24]	1,09±0,16 1,07 [0,96;1,21]	0,96±0,17 0,89 [0,84;1,04]	$p^{1-2}=1,000$ $p^{1-3}=0,009$ $p^{2-3}=0,000$
Цинк, мкмоль/л	12,01±2,02 12,0 [10,1;13,0]	12,89±1,77 12,7 [11,7;14,6]	12,12±1,64 11,85 [10,8;13,6]	$p^{1-2}=0,107$ $p^{1-3}=1,000$ $p^{2-3}=0,205$
Витамин D ₃ , нг/мл	22,97±7,59 21,5 [17,0;30,0]	27,36±7,70 27,0 [21,0;33,0]	26,34±8,68 24,0 [20,5;32,0]	$p^{1-2}=0,084$ $p^{1-3}=0,654$ $p^{2-3}=1,000$
Витамин С, нг/мл	0,96±0,66 0,8 [0,3;1,6]	1,06±0,62 0,80 [0,5;1,7]	0,89±0,59 0,7 [0,4;1,45]	$p^{1-2}=1,000$ $p^{1-3}=1,000$ $p^{2-3}=0,604$
Витамин В ₉ , нг/мл	8,92±4,15 9,0 [5,0;12,0]	9,93±3,33 10,0 [6,8;12,6]	9,47±2,97 9,2 [6,9;12,0]	$p^{1-2}=0,651$ $p^{1-3}=1,000$ $p^{2-3}=1,000$
Витамин В ₁₂ , пг/мл	264,62±118,95 226,0 [176,0;358,0]	298,49±98,07 264,0 [218,0;345,0]	341,14±108,63 329,5 [246,0;431,5]	$p^{1-2}=0,419$ $p^{1-3}=0,005$ $p^{2-3}=0,224$
Са ^{иониз} , ммоль/л	1,18±0,05 1,17 [1,15;1,21]	1,22±0,05 1,21 [1,18;1,27]	1,17±0,03 1,17 [1,16;1,18]	$p^{1-2}=0,014$ $p^{1-3}=0,820$ $p^{2-3}=0,000$

Недостаток цинка, витаминов С и В₉ ведут к смене настроения, бессоннице, забывчивости, снижают антиоксидантный статус организма, чаще проявляясь в раннем переходе в менопаузу. Низкий уровень фосфора в 3 группе, минимальный (0,44 ммоль/л при нижней границе 0,81 ммоль/л) в 1-ой (табл. 3), влияет на здоровье суставов, зубов, сердца и мозга. Корреляция между фосфором и стадиями перименопаузы была умеренной: $R = -0,292$. Особое внимание заслуживает уровень витамина D₃. При отсутствии отличий между 1-3 ($p^{1-3}=0,654$), 2-3 ($p^{2-3}=1,000$) и 1-2 ($p^{1-2}=0,084$) группами, средние показатели и медианы во всех группах находились в зоне недостаточного уровня витамина D₃: ниже 30,0 нг/мл (рис. 1): min уровень в 1 группе был 8,0 нг/мл; во 2-ой 12,0 нг/мл; в 3-ей 16,0 нг/мл- выраженный дефицит.

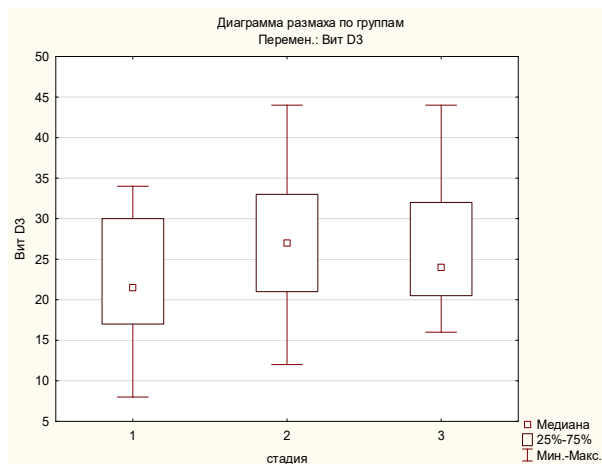


Рисунок 1 – Уровень витамина D₃ (нг/мл) в группах исследования

Уровень витамина В₁₂ отличался между 1-3 группами: $p^{1-3}=0,005$, но во всех группах имелись пациенты с его недостатком, ниже 191 пг/мл (табл. 3). Выявлена умеренная корреляция между витамином В₁₂ и стадиями перименопаузы: $R=0,306$. Снижение гемоглобина при нормальных показателях Fe, скорее всего обусловлено недостатком витаминов В₉; В₁₂. Уровень Са^{иониз} отличался между 1-2 ($p^{1-2}=0,014$) и 2-3 ($p^{2-3}=0,000$) группами, во 3-х группах были пациенты с низким его уровнем (ниже 1,16 ммоль/л), с min в 1 группе (рис. 2).

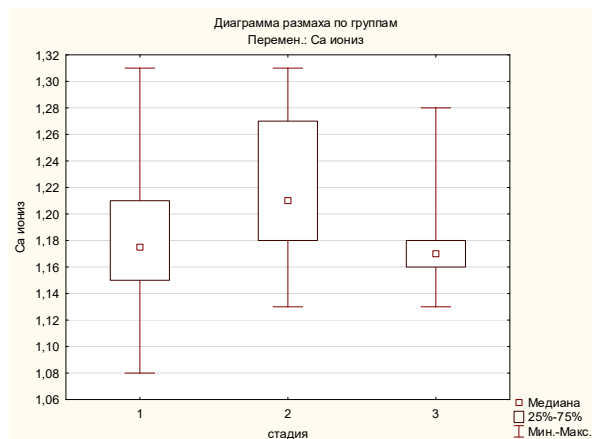


Рисунок 2 – Концентрация Са^{иониз} (ммоль/л) в группах исследования

Уровень ФСГ значимо отличался в 1-3 ($p^{1-3}=0,000$) и 2-3 ($p^{2-3}=0,000$) группах, без отличия в 1-2: $p^{1-2}=0,558$ (рис. 3), корреляция ФСГ со стадиями перименопаузы была умеренной: $R=0,702$. Показатели ЛГ отличались между всеми группами: $p^{1-2}=0,004$, $p^{1-3}=0,000$, $p^{2-3}=0,000$ (рис. 3), корреляция со стадиями была высокой: $R=0,859$.

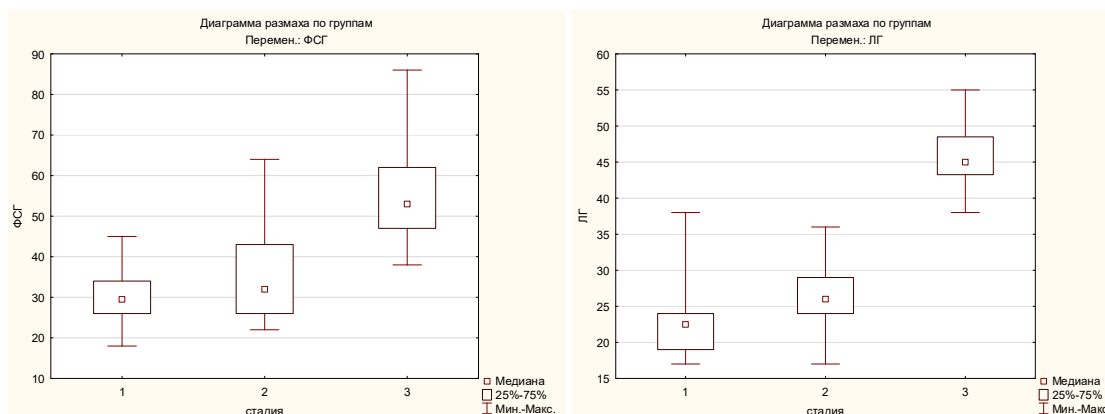


Рисунок 3 – Концентрация ФСГ (мМЕ/мл) и ЛГ (мМЕ/мл) в группах

Показатели эстрадиола не отличались между 2-3 группами ($p=1,000$) при отличии между 1-2 ($p=0,000$) и 1-3 ($p=0,000$) группами (рис. 4), корреляция уровня эстрадиола со стадиями была умеренной: $R=-0,469$. Отсутствие отличий между 2-3 группами, демонстрирует одинаковый гормональный статус, что делает вопрос о контрацепции при наступлении менопаузы после 50 лет в течение года актуальным.

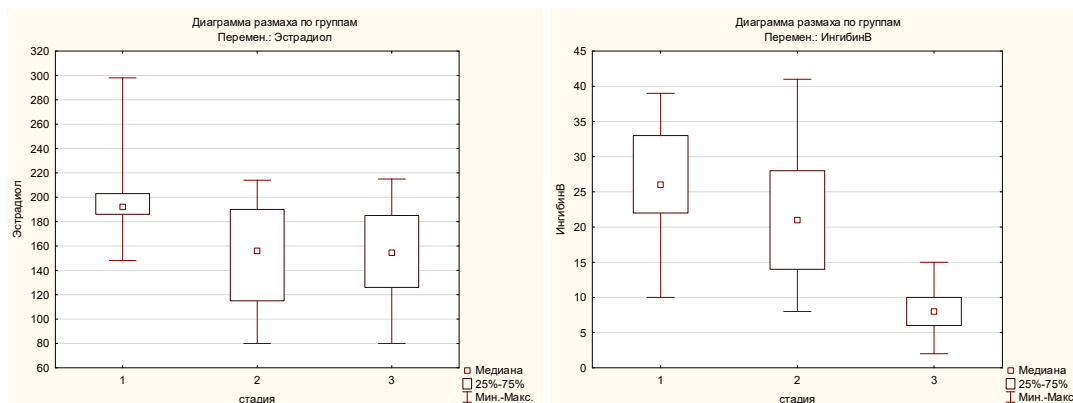


Рисунок 4 – Уровни эстрадиола (pMоль/л) и Ингибина В (пг/мл) в группах

Снижение функции яичников коррелирует с уменьшением концентрации Ингибина В [M. Namwanje et al., 2016], который участвует в формировании костной ткани, гемомезе, иммунной защите [З.К. Абдулкадырова и соавт., 2019]. Уровень Ингибина В между 1-3 и 2-3 группами значительно отличался $p=0,000$ (рис. 4), коррелируя со стадиями: $R= -0,723$.

Используя Фемофлор®16 исследовали микробиоту влагалища. Выявлена разница между 1-2 ($p=0,043$) и 1-3 ($0,009$) группами в уровне условного патогена *Ureaplasma parvum*, при этом и среднее арифметическое, и медиана не превышали $\times 10^3$, а корреляция *Ureaplasma parvum* со стадиями перименопаузы была умеренная: $R=0,286$ (рис. 6). Выявлены отличия между 1-2 ($p=0,000$) и 1-3 ($p=0,000$) группами в уровне условного патогена *Mycoplasma hominis* (рис. 5), корреляция уровня которой со стадиями была умеренной: $R=0,352$.

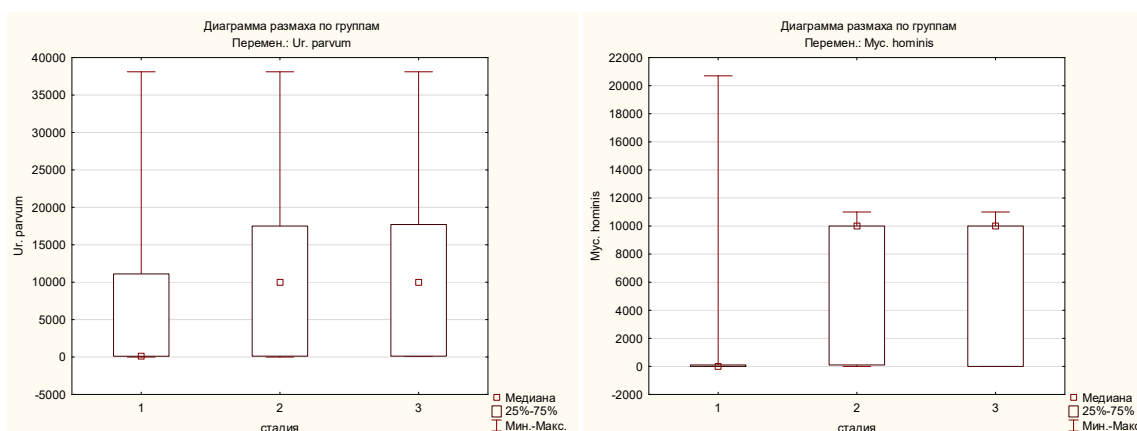


Рисунок 5 – Уровни *Ureaplasma parvum* и *Mycoplasma hominis* в группах

Обнаружена разница между 1-2 ($p=0,000$) и 1-3 ($p=0,000$) группами в уровне *Staphylococcus spp* - компонента нормальной флоры, но может привести к вагиниту, корреляция *Staphylococcus spp* со стадиями была умеренной: $R=0,448$. Имелась разница в уровне ДНК *Bacteria* между 1-2 ($p=0,000$) и 1-3 группами ($p=0,005$), корреляция ДНК *Bacteria* со стадиями умеренная: $R=-0,295$. Исследование уровня *Lactobacillus spp.* продемонстрировало разницу между 1-3 ($p=0,000$) и 2-3 ($p=0,000$) группами, корреляция *Lactobacillus spp.* со стадиями была умеренной: $R=0,450$. Уровень ЛБ в 1 группе был 10^6 , во 2 и 3-ей – 10^3 . Отсутствовала разница в уровне *Gardnerella vaginalis* между всеми группами, но концентрация её, рассматриваемая как этиологическая причина развития бактериального вагиноза, во всех группах была выше 10^7 , что на фоне низкого уровня ЛБ сопряжено с клиникой дисбиоза. Концентрация *Atopobium vaginae* (анаэроб, ведущий к развитию бактериального вагиноза) между группами не отличалась, $p>0,05$. Виды и частота выделения ЛБ представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Виды и доля выделенных ЛБ у пациенток клинических групп

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

Типы состояний (ТС) I в 1 группе был у 26,47%, во 2-ой у 5,13%, при отсутствии в 3 группе пациенток со штаммом *L. crispatus*; ТС II в 1 группе был у 47,06%, во 2-ой у 33,33%, при отсутствии в 3 группе пациенток со штаммом *L. gasseri*; ТС III в 1 группе с превалированием *L. iners* был у 11,76% и *L. jensenii* у 14,71%; во 2 группе с *L. iners* было 23,08% и *L. jensenii* 17,95%. В 3 группе пациенток с *L. iners* и *L. jensenii* было 41,67%. Из их числа

превалировали штаммы *L. iners* у 16,67% и *L. jensenii* у 13,89%; ТС IVA во 2 группе был у 15,38% и в 3 группе у 36,11%; ТС IVB во 2 группе у 5,13% и в 3 группе у 33,33%. Полученные данные сравнили с рН ВЖ, ИСЭВ, ИВЗ (табл. 5).

Анализ показателей рН ВЖ в перименопаузе демонстрирует значимые отличия между группами: $p^{1-2}=0,000$; $p^{1-3}=0,000$; $p^{2-3}=0,002$ и повышение его от стадии раннего перехода к позднему переходу и менопаузе (табл. 5). Значимые отличия выявлены в показателе ИСЭВ. При его помощи проводится гормональная цитологическая диагностика [С.В. Юренева и соавт., 2016; R.J. Baber et al., 2016]. Нормальным считается показатель выше 65%, что характерно исходно для 1 группы, во 2 группе отмечено его снижение: как среднего арифметического $62,0\pm 3,0\%$, так и $Me=62,0\%$. Для 3 группы характерны низкие показатели ИСЭВ $47,58\pm 8,40\%$ и $Me=47,5\%$, что подтверждает дефицит эстрогенов и развитие ВА.

Таблица 5 – Показатели рН ВЖ, ИСЭВ и ИВЗ в группах исследования

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

ИВЗ показал значимую разницу между 1-2 ($p=0,000$) и 1-3 ($p=0,000$) группами, при отсутствии отличий между 2-3 группами ($p=1,000$). В 1 группе ИВЗ был 4 балла (незначительная атрофия, хорошая эластичность слизистой, тонкий, но не рыхлый эпителий, умеренная влажность). Между 1-2 и 1-3 группами имеется значимая разница, $p=0,000$ (табл. 5). Во 2 и 3 группах ИВЗ был 3 балла (средняя степень эластичности, возможна кровоточивость при

соскабливании, минимальная влажность). Между рН ВЖ и стадиями перименопаузы имеется сильная корреляция: $R=0,837$, как и между стадиями перименопаузы и ИСЭВ: $R=-0,839$. Между ИВЗ и стадиями перименопаузы имеется умеренная корреляция: $R=-0,605$.

Проведенные исследования легли в основу создания математической модели прогнозирования, в которой использованы 7 качественных показателей, 3 из которых: жжение, сухость, диспареуния принимаются по четырём значениям (нет, легкая, средняя и тяжелая степень), оставшиеся 4 показателя: *L. crispatus*, *L. gasseri*, ССЗ, нервные заболевания принимаются по 2 значениям (да, нет). Использовали также 16 количественных показателей: возраст, возраст менархе, *Mycoplasma hominis*, *Staphilococcus spp.*, ДНК *Bacteria*, *Lactobacillus spp.*, показатели уровня фосфора, уровни В₁₂, ФСГ, ЛГ, Эстрадиола, Ингибина В, рН ВЖ, ИСЭВ, ИВЗ, РА1 1. Схематично архитектура сети изображена на рисунке 7. По сохраненным кодам описанных методов на языке С# (C Sharp) 2015 разработана программа с простым и удобным для пользователя интерфейсом, необходима операционная система не ниже Windows 7.0. Как пример, показан интерфейс программы расчета по данным больной 1 (рис. 6).

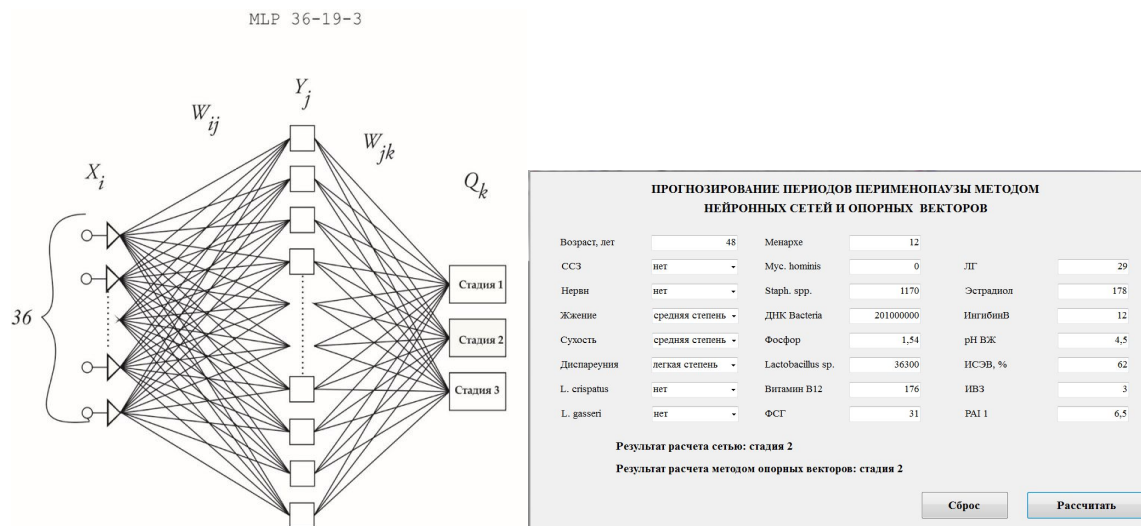


Рисунок 6 – Графическое представление топологии выбранной сети MLP 36-19-3 и интерфейс прогнозирования периодов перименопаузы

Получив инструмент для прогнозирования, в соответствии с выявленными нарушениями проведена терапия, направленная на купирование

вагинальных симптомов, восстановление недостатка уровня витаминов и микронутриентов. При локальной терапии учитывали недостаток уровня гормонов и отсутствие достаточного количества ЛБ. При ТС I и II назначали препарат, содержащий 0,5 мг эстриола; при ТС III к локальному введению эстриола добавляли препарат ЛБ для вагинального введения *L. casei rhamnosus Doderleini*, при ТС IVA и ТС IVB назначали локально препарат, содержащий *L. casei rhamnosus Doderleini* не менее 2×10^7 КОЕ, в сочетании с 0,2 мг микронизированного эстриола и 2 мг микронизированного прогестерона. Для восполнения дефицита витамина D₃ назначали колекальциферол 10000 МЕ (0,25 мг): при исходном уровне витамина D₃ ниже 20 нг/мл доза составляла 50 000 МЕ один раз в неделю 8 недель, при недостаточности витамина D₃ 20-29 нг/мл 50 000 МЕ один раз в неделю 4 недели и для поддержания уровня витамина D₃ выше 30 нг/мл 10 000 МЕ 1 раз в неделю с контролем содержания магния и кальция, при исходном их недостатке отмечена нормализация. Недостаток витаминов группы В, снижение Fe, ферритина и цинка компенсировали приемом дозы витаминно-минерального комплекса, содержащего также хром, в течение 3-6 месяцев. Это позволило повысить качество жизни, путем нормализации показателей: в 1 группе повысились эритроциты (p=0,018), гемоглобин (p=0,008), ферритин (p=0,000), Fe (p=0,000), Mg (p=0,000), цинк (p=0,000), кальций (p=0,024), витамины D₃ (p=0,000), B₉ (p=0,000), B₁₂ (p=0,003), C (p=0,000); во 2 группе увеличился уровень гемоглобина (p=0,002), ферритина (p=0,001), Fe (p=0,000), Mg (p=0,000), цинка (p=0,007) и витаминов D₃ (p=0,000), B₉ (p=0,000), C (p=0,03); в 3 группе – ферритина (p=0,000), Fe (p=0,003), Mg (p=0,000), цинка (p=0,05) и витаминов D₃ (p=0,000), B₉ (p=0,000), C (p=0,003). Достигнута значимая разница в показателях рН ВЖ, ИСЭВ, ИВЗ на фоне лечения: p=0,000. Уровень рН ВЖ в 1 группе снизился с $4,56 \pm 0,09$ до $4,25 \pm 0,14$; во 2-ой с $4,83 \pm 0,12$ до $4,48 \pm 0,09$ и в 3-ей с $5,0 \pm 0,13$ до $4,53 \pm 0,11$. Произошло увеличение ИСЭВ: в 1 группе с $66,32 \pm 3,2\%$ до $76,03 \pm 3,7\%$; во 2-ой с $61,95 \pm 3,1\%$ до $72,31 \pm 3,9\%$; в 3-ей с $47,58 \pm 8,4\%$ до $69,67 \pm 4,4\%$. Уровень ИВЗ в 1 группе увеличился с $4,09 \pm 0,45$ до $4,97 \pm 0,17$; во 2-

ой с $2,87 \pm 0,57$ до $4,54 \pm 0,51$; в 3-ей с $2,97 \pm 0,61$ до $4,06 \pm 0,63$. Произошло значимое изменение концентраций *Lactobacillus spp.* ($p=0,000$) в 1 группе; во 2 группе количество ЛБ увеличилось с 10^3 КОЕ до 10^7 КОЕ ($p=0,000$), а в 3 группе концентрация их не изменилась. После курса терапии значимая разница между группами достигнута в уровнях ДНК *Bacteria*: $p^{1-2}=0,000$; $p^{1-3}=0,000$; $p^{2-3}=0,032$ и *Lactobacillus spp.*: $p^{1-2}=0,000$; $p^{1-3}=0,000$; $p^{2-3}=0,011$ (рис. 7).

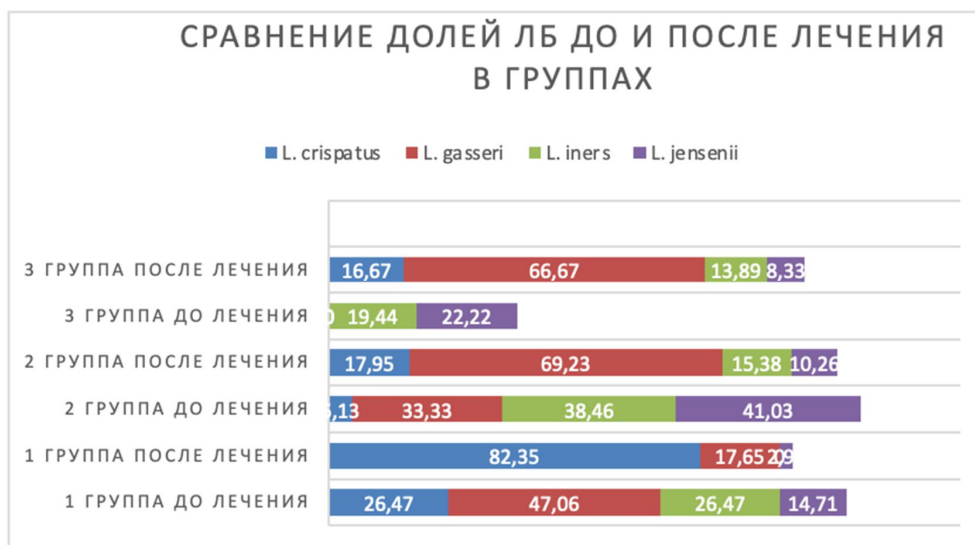


Рисунок 7 – Доля ЛБ до и после лечения в группах

Клинически это проявилось зудом легкой степени у 13,8%, средней степени у 1,8% в 3 группе, тяжелая степень отсутствовала. Жжение легкой степени было у 12,8%, средней и тяжелой степени отсутствовало. Сухость легкой степени была у 13,8%; диспареуния легкой степени у 20,2%; дизурия легкой степени у 78,9%, средней степени у 17,4%, тяжелой степени у 11,11% в 3 группе. На этом фоне произошло изменение ТС (рис. 8). Программа прогнозирования, полученные клинико-лабораторные данные, позволили индивидуализировать лечение и разработать программу ведения пациенток в перименопаузе (рис. 9).

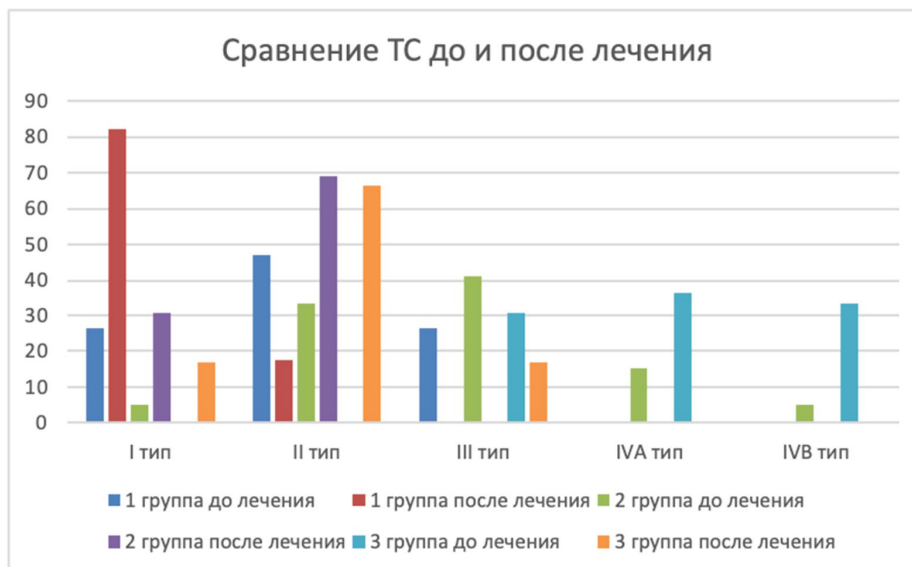


Рисунок 8 – Изменение типов состояний на фоне терапии

После терапии для всех пациенток в перименопаузе характерна слабая корреляция между *L. gasseri* после лечения и уровнем витамина С: $R=0,198$. Умеренная корреляция после лечения была среди пациенток 3 группы между уровнем витамина В₁₂ и *L. iners* после лечения: $R= -0,360$ и витамина В₁₂ и *L. jensenii* после лечения: $R= -0,402$. Восполнение дефицита витаминов, особенно витаминов С и В₁₂, позитивно отражается на вагинальном здоровье.

Остальные связи были слабыми, статистически незначимыми, либо вовсе отсутствовали. Витаминно-минеральные комплексы, витамин D₃ вместе с локальной терапией эстриолом, прогестероном и лактобактериями повышают качество жизни и улучшают состояние вагинального здоровья.

ПРОГРАММА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРИОДА

Прогнозирование периодов перименопаузы методом нейронных

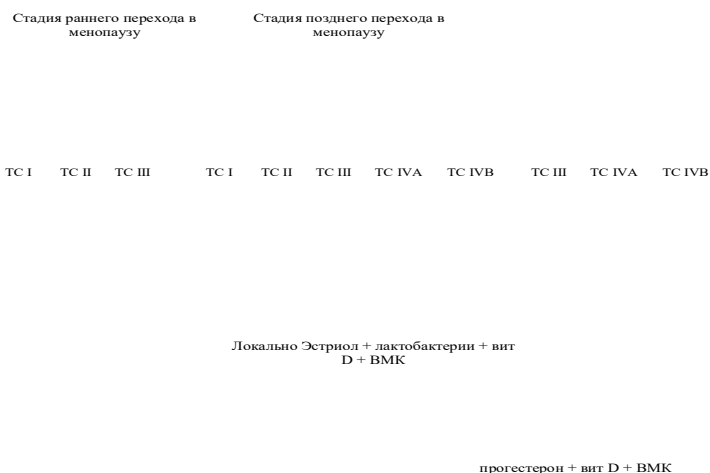


Рисунок 9 – Программа ведения пациенток в перименопаузе

ВЫВОДЫ

1. Состав микробиоты влагалища в раннем переходе в менопаузу значительно отличается от аналогичного состава в позднем переходе и в менопаузе: в концентрации *Ureaplasma parv.* $p^{1-2}=0,043$ и $p^{1-3}=0,009$, $R=0,286$; *Mycoplasma hom.* $p^{1-2}=0,000$ и $p^{1-3}=0,000$, $R=0,352$; *Staphilococcus spp* $p^{1-2}=0,000$ и $p^{1-3}=0,000$, $R=0,448$; ДНК *Bacteria* $p^{1-2}=0,000$ и $p^{1-3}=0,005$, $R= -0,295$. Концентрации *Lactobacillus spp* отличались между группами: $p^{1-3}=0,000$ и $p^{2-3}=0,000$, $R=0,450$. Распределение по типам состояния показало: ТС I и II был в 1 и 2 группах, ТС III во всех группах, ТС IV A и ТС IV B во 2 и 3 группах.

2. Все группы значимо отличались по уровню рН ВЖ ($p^{1-2}=0,000$; $p^{1-3}=0,000$; $p^{2-3}=0,002$); ИСЭВ ($p^{1-2}=0,000$; $p^{1-3}=0,000$; $p^{2-3}=0,000$); ИВЗ ($p^{1-2}=0,000$; $p^{1-3}=0,000$). Уровень рН ВЖ повышался от 1 группы к 3-ей, ИСЭВ снижался от 66,32(3,22) в 1 группе до 47,58(8,40) в 3 группе, был ниже нормы во 2 и 3 группах. ИВЗ в 1 группе был 4,09(0,45), во 2-ой и 3-ей, соответственно 2,87(0,57) и 2,97(0,61), что соответствует росту патологических состояний от первой стадии перименопаузы к третьей.
3. Перименопауза характеризуется повышением ТТГ, что требует УЗИ щитовидной железы с ЦДК; недостатком витамина D₃ - 25,65(8,15) нг/мл при min в 1 группе 8,0 нг/мл; низким уровнем Mg во 2 (0,75 ммоль/л) и 3 (0,74 ммоль/л) группах; во всех группах низким уровнем цинка (10,4 мкмоль/л: 1 группа 9,3 мкмоль/л; 2 – 9,8 мкмоль/л; 3 – 9,7 мкмоль/л); с min витамина С – 0,1 нг/мл и витамина B₉ в 3 группе - 4,6 нг/мл при низких показателях в 1 (2,6 нг/мл) и 2 (3,0 нг/мл) группах; низким фосфором в 1 группе (0,44 ммоль/л), сниженным витамином B₁₂ (min в 1 группе 98,0 пг/мл, 2 – 176 пг/мл, 3 – 127,0 пг/мл); Ca^{иониз} (min в 1 группе 1,08 ммоль/л, 2 – 1,13 ммоль/л, 3 – 1,13 ммоль/л).
4. Корреляционный анализ способствовал построению прогностической модели выбора стадии перименопаузы методом нейронных сетей и опорных векторов с наибольшим коэффициентами корреляции между стадиями перименопаузы и клиникой: сухость, R=0,460; жжение, R=0,457; диспареуния, R=0,466; а также рН ВЖ, R=0,837; ИСЭВ, R= -0,839; ИВЗ, R= -0,605; PAI 1, R=0,402, уровнями гормонов (ФСГ, R=0,702; ЛГ, R=0,859; эстрадиола, R= -0,469; Ингибина В, R= -0,723) и частоты выделенных штаммов *L. crispatus*, R= -0,349 и *L. gasseri*, R= -0,429.
5. Внедрение разработанной программы прогнозирования периодов перименопаузы с целью индивидуализации проводимой терапии привело к повышению качества жизни до 82,6% в переходный период через 3 месяца терапии: в 1 группе у 94,1%; во 2 группе у 87,2%; в 3 группе у

66,7% при отсутствии полного купирования симптомов дизурии во всех группах.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В раннем переходе в менопаузу необходимо всем пациенткам определять уровень витамина D₃, витаминов B₉, B₁₂, C, а также цинк и фосфор.
2. Поздний переход в менопаузу ассоциируется со снижением уровня ЛБ, поддерживающих стабильные показатели микробиоты влагалища: *L. crispatus* и *L. gasseri*. Назначение эстриола в ранний переход в менопаузу; эстриола и лактобактерий в поздний переход в менопаузу; лактобактерий в сочетании с эстриолом и прогестероном в менопаузу поддерживает вагинальное здоровье пациенток.
3. Витаминно-минеральные комплексы - важный компонент терапии в перименопаузальном периоде, направленный на нормализацию углеводного и липидного спектра крови, восполнение дефицита витаминов группы B, Fe, ферритина.
4. Перименопауза характеризуется дефицитом витамина D₃, что требует его назначения с возраста поздней репродукции.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Карахалис, Л.Ю. Влияние возраста на влагалищную атрофию и микробиоту влагалища / Л.Ю. Карахалис, Ю.С. Пономарева, Н.С. Иванцев, Г.А. Пенжоян, А.В. Филиппович // Актуальные вопросы современной медицины. Материалы IV международной научно-практической конференции прикаспийских государств (г. Астрахань, 24-26 октября 2019 г.). - С. 99-100.
2. Карахалис, Л.Ю. Использование микродозированного контрацептива при гинекологической, экстрагенитальной патологии и при их сочетании / Л.Ю. Карахалис, Ю.С. Пономарева, Н.С. Иванцев // **Медицинский Совет. – 2019. - №13. – С.50-54;**

3. Карахалис, Л.Ю. Коррекция микробиоты влагалища при сочетанной патологии / Л.Ю. Карахалис, Ю.С. Пономарева, В.С. Петренко, С.И. Петренко, Л.Ю. Багдасарян // **Акушерство и гинекология. - 2020. - №12. – С.177-184;**
4. Карахалис, Л.Ю., Повышение эффективности лечения заболеваний, вызванных вирусом простого герпеса / Л.Ю. Карахалис, Е.И. Стебло, Ю.С. Пономарева, Т.С. Кононенко, В.С. Петренко, С.И. Петренко // **Проблемы репродукции. - 2020. - Т. 26, №2. - С. 79-86;**
5. Карахалис, Л. Ю. Коррекция вагинальной микробиоты у пациенток раннего и позднего перехода в менопаузу / Л.Ю. Карахалис, Ю.С. Пономарева, Н.С. Иванцев // **Медицинский совет. -2020. - №3. – С.118-123;**
6. Карахалис, Л. Ю. Типы состояний влагалища в перименопаузе в зависимости от стадии / Л.Ю. Карахалис, Ю.С. Пономарева // **Материалы Пленума Правления РОАГ и XIV регионального научно-образовательного форума «Мать и дитя». – 2021. – С.72;**
7. Акиньшина В.А., Пономарева Ю.С., Карахалис Л.Ю., Халафян А.А. Прогнозирование периодов перименопаузы методом нейронных сетей. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ 2021617838, 20.05.2021 г. Заявка №2021616769 от 28.04.2021;
8. Акиньшина В.А., Пономарева Ю.С., Карахалис Л.Ю., Халафян А.А. Прогнозирование периодов перименопаузы методом опорных векторов. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ 2021617858, 20.05.2021 г. Заявка №2021616568 от 28.04.2021.