

# Преимущества использования комбинированного оральноего контрацептива с дроспиреноном в режиме 24+4 у подростков с избыточной массой тела

И.В.Кузнецова, П.А.Набиева

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России

## Резюме

Комбинированная оральная контрацепция известна как надежный способ предохранения от беременности, позволяющий получить дополнительную пользу в отношении здоровья и качества жизни. По надежности и основным характеристикам комбинированные оральные контрацептивы (КОК) существенно не различаются. В то же время существуют группы женщин с особыми медицинскими потребностями, у которых вопросы выбора гормональных препаратов с позиций безопасности и дополнительных преимуществ должны рассматриваться с особой тщательностью. Среди таких потенциальных пользователей с особыми потребностями, бесспорно, находятся подростки, а среди разнообразных проблем, снижающих приверженность контрацепции, – проблема вероятной прибавки массы тела. Учитывая предрасположенность к неконтролируемой прибавке массы тела, обусловленную свойственной для пубертата физиологической инсулинорезистентностью, девушкам, склонным к избыточной массе тела или уже имеющим избыточную массу, необходимо использовать препараты с оптимальным метаболическим профилем. Среди таких препаратов – комбинации, содержащие дроспиренон и микродозу этинилэстрадиола.

**Ключевые слова:** дроспиренон, комбинированные оральные контрацептивы, избыточная масса тела, ожирение, подростки.

IV.Kuznetsova, P.A.Nabiyeva

Summary

Key words

## Сведения об авторах

Кузнецова Ирина Всеволодовна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. НИО женского здоровья НОК Центр женского здоровья ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: ms\_smitb@list.ru

Набиева Парвин Асимовна – аспирант ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) признаны одной из самых эффективных обратимых форм контрацепции среди существующих в настоящее время. Кроме доказанного контрацептивного действия, они благоприятно влияют на менструальный цикл, делая менструальные кровотечения регулярными и менее интенсивными, а также устраняя симптомы дисменореи. Однако многие женщины, которым необходима контрацепция, прекращают прием оральных контрацептивов по причине возникновения побочных эффектов, в числе которых прибавка в массе тела, или по совету врача отказываются от КОК из-за возможных рисков, ассоциированных с ожирением и использованием гормональных препаратов.

## Избыточная масса тела

Между тем вопрос контрацепции при избыточной массе приобретает все большую актуальность. Ожирение – самое распространенное следствие нарушения питания в развитых странах, превратившееся за последние десятилетия в серьезную медицинскую и социальную проблему [1]. Оно сопровождается разнообразными эндокринными изменениями, в том числе нарушениями метаболизма андрогенов, эстрогенов, глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), инсулина, глюкозы, соматотропного гормона, факторов роста. Эндокринные изменения, связанные с избыточным количеством жировой ткани, играют немаловажную роль в нарушении функции яичников. В то же время применение КОК у женщин с избыточной массой может привести к неблагоприятным метаболическим послед-

ствиям. Патогенез взаимосвязи нарушений метаболизма и гормональных альтераций сложен и не до конца изучен. Одним из наиболее значимых его механизмов считается инсулинорезистентность (ИР).

Все типы ожирения сопровождаются накоплением липидов в скелетных мышцах как внутри мышечных волокон, так и между ними. Метаболиты свободных жирных кислот (ацил-КоА, диглицериды, церамид) увеличивают внутриклеточную концентрацию протеинкиназы С, которая блокирует фосфорилирование субстрата инсулинового рецептора на ранних этапах передачи сигнала и способствует ИР. В отличие от жира подкожной клетчатки этот тип жира, как и накапливающийся в полостях тела, обладает высокой метаболической активностью и становится причиной множественных нарушений. Именно поэтому висцеральное ожирение сопряжено с большим риском разных эндокринных и метаболических расстройств, в основе которых лежат ИР и, как ее следствие – гиперинсулинемия [2].

В свою очередь, стероидные гормоны влияют на развитие и функции жировой ткани. Эстрогены, вероятно, вместе с прогестероном усиливают отложение жира в подкожной клетчатке на бедрах и ягодицах (ожирение по женскому типу у женщин детородного возраста с сохранным менструальным циклом) и ускоряют пролиферацию адипоцитов. В экспериментах *in vitro* показано, что 17 $\beta$ -эстрадиол в физиологической концентрации способствует репликации ДНК и пролиферации клеток-предшественников адипоцитов, тогда как 17 $\beta$ -эстрадиол не влияет на этот процесс.

Ожирение по мужскому типу, ассоциированное у женщин с избыточным накоплением висцерального жира, наблюдается при нарушениях овариальной функции, что связывают с недостаточностью как эстрогенов, так и прогестерона. Прямой связи между уровнем андрогенов и андрогидным ожирением у женщин не обнаружено, а концентрация биологически активного тестостерона не влияет на показатель окружности талии. Более вероятно, что гиперандрогения у женщин развивается в результате ожирения по мужскому типу, нежели является причиной ожирения.

### Предрасполагающие факторы

К развитию гиперандрогении при ожирении предрасполагают ИР и компенсаторная гиперинсулинемия. Связывание инсулина с собственными рецепторами и рецепторами инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) в яичниках стимулирует синтез андрогенов *in vivo* и увеличивает чувствительность к лютеинизирующему гормону (ЛГ) *in vitro*. Накопление овариальных андрогенов тормозит рост доминантного фолликула и препятствует пиковым выбросам эстрадиола, ЛГ и овуляции. В результате возникают гипопрогестеронемия и условная недостаточность эстрогенов. Относительный дефицит эстрадиола, впрочем, быстро компенсируется жировой тканью, способной образовывать его из тестостерона с помощью ароматаз, экспрессированных в основном в строме жировой ткани. В синтезе эстрогенов участвуют также печень и другие органы. Основной источник для синтеза эстрогенов в периферических тканях – андростендион, интенсивность превращения которого в эстрон у женщин любого возраста прямо пропорциональна массе тела. Под действием ароматазы 0,74% андростендиона превращается в эстрон и около 0,15% тестостерона – в эстрадиол.

Взаимопревращение эстрогена и эстрадиола в жировой ткани было доказано *in vivo* и *in vitro*. У женщин детородного возраста около 5% эстрогена превращается в эстрадиол и около 15% эстрадиола – в эстрон, активность 17 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы, конвертирующей этот процесс, выше у женщин в сравнении с мужчинами. Синтез эстрадиола из эстрогена интенсивнее происходит в жировой клетчатке большого сальника, чем в подкожной клетчатке. Дегидроэпиандростерон и дегидроэпиандростерона сульфат неконкурентно ингибируют этот процесс, из чего следует, что надпочечниковые андрогены, вероятно, влияют на метаболизм эстрогенов.

В экспериментах *in vitro* показано, что у здоровых женщин доля свободного эстрадиола составляет 2–3%, а свободного тестостерона – 1,5–2%. На метаболизм и активность половых гормонов значительное влияние оказывает изменение уровня ГСПГ. При снижении концентрации белка повышается экскреция тестостерона и эстрадиола и увеличивается количество их свободных молекул. Скорость превращения тестостерона в андростендион и дигидротестостерон повышается при повышении доли свободного тестостерона и не зависит от его общего уровня.

Уровень ГСПГ зависит от многих факторов, в том числе концентрации стероидных и пептидных гормонов. Например, глюкокортикоиды способствуют уменьшению, а тиреоидные гормоны – увеличению его концентрации у здоровых людей. Назначение эстрогенов (особенно внутрь и особенно этинилэстрадиола) приводит к усилению синтеза ГСПГ в печени. Существуют возрастные особенности секреции ГСПГ. В детстве концентрация данного глобулина одинакова у мальчиков и девочек, а в период полового созревания заметно снижается у лиц мужского пола и в незначительной степени – женского. Вероятно, это связано с повышением уровня инсулина в подростковом возрасте, а также с усилением синтеза андрогенов, которые у мужчин способствуют дальнейшему снижению концентрации ГСПГ. У здоровых женщин содержание ГСПГ не зависит от уровня андрогенов. При ожирении у них уровень ГСПГ снижается, что может быть обусловлено гиперинсулинемией. У женщин детородного возраста независимо от массы тела доля свободного тестостерона прямо пропорциональна уровню инсулина натощак и после глюкозото-

лерантного теста. Частота импульсной секреции инсулина и его концентрация натощак также влияют на уровень ГСПГ.

Роль жировой ткани в осуществлении разных процессов, происходящих в репродуктивной системе, становится особенно наглядной при избыточной массе тела и ожирении, которое сопровождается у подростков ранним наступлением менархе. У детей и девочек препубертатного возраста ожирение повышает риск нарушений менструального цикла и ановуляции. При ожирении у девочек ускоряются рост и созревание скелета, вероятно, вследствие повышения уровня инсулина и ИФР-1, а также снижения уровня ИФР-связывающих белков (несмотря на низкое содержание соматотропного гормона). Инсулин и ИФР влияют на стероидогенез в яичниках и могут нарушать половое созревание. Гиперинсулинемия при ожирении у детей может иметь значение в развитии нарушений овуляции в препубертатном возрасте. Преждевременное адренархе и гиперандрогения в период полового созревания чаще приводят к гиперинсулинемии у женщин детородного возраста, выраженность которой прямо пропорциональна уровню свободных андрогенов. Существует прямая взаимосвязь уровня инсулина, размеров яичников и скорости синтеза андрогенов у девочек-подростков с гиперандрогенией. В свою очередь, гиперандрогения у подростков при ожирении и других метаболических нарушениях оказывает длительное негативное воздействие на репродуктивную функцию. За пределами репродуктивной системы сочетание гиперандрогении и ожирения у женщин также становится фактором риска нарушений здоровья, в частности, серьезно отягощая прогноз по развитию сердечно-сосудистых заболеваний [3].

При выраженном влиянии на эндокринный гомеостаз и функции репродуктивной системы ожирение не оказывает существенного воздействия на контрацептивную эффективность гормонов. Предположения о вероятном снижении противозачаточной активности комбинированных гормональных средств не нашло подтверждения в рандомизированных клинических исследованиях [4]. Но вопросы подбора наиболее безопасного контрацептивного средства, в оптимальном варианте положительно влияющего на здоровье подростка с ожирением, сохраняют актуальность.

### Выбор КОК: особенности дроспиренона

На сегодняшний день наилучшим выбором КОК для подростков с избыточной массой тела и ожирением, бесспорно, являются микродозированные лекарственные средства, содержащие дроспиренон. Это производное спиронолактона, сходное по структуре со спиронолактоном, имеет фармакологический профиль, максимально близкий к профилю натурального прогестерона. Прогестерону присуща, помимо главной, прогестагенной, небольшая антиандрогенная и антиминералокортикоидная активность, у дроспиренона все эти эффекты выражены в значительно большей степени [5, 6]. Доза дроспиренона 3 мг эквивалентна 25 мг спиронолактона, следовательно, дроспиренон может противодействовать вызванной эстрогеном стимуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, задействованной в накоплении висцерального жира.

Второе преимущество дроспиренона для женщин с ожирением (состояние, ассоциированное с гиперандрогенией) состоит в его антиандрогенной активности. Антиандрогенные прогестины в составе КОК – ципротерона ацетат, хлормадинона ацетат, диенгест и дроспиренон – конкурентно ингибируют рецепторы андрогенов в зависимых тканях, связывают 5 $\alpha$ -редуктазу, уменьшают конверсию тестостерона в активный метаболит дигидротестостерон. Помимо этого, антиандрогенные прогестины не препятствуют эстрогензависимому повышению уровня ГСПГ и не взаимодействуют с этим белком, так как переносятся альбумином и, следовательно, не вытесняют тестостерон из связи с ГСПГ [7]. Положительное влияние КОК, содержащих дроспиренон, на выраженность симптомов гипер-

андрогении сравнимо с таковым при использовании КОК, содержащих ципротерона ацетат [8, 9]. Лечебный эффект в отношении угревой сыпи доказан в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях, а также сравнительных исследованиях, в которых в качестве контроля использовалась местная топическая терапия [10, 11]. У больных с синдромом поликистозных яичников прием КОК с дроспиреноном снижает уровень ЛГ, общего и свободного тестостерона, повышает концентрацию ГСПГ, уменьшает размеры яичников [12].

На основе дроспиренона были разработаны контрацептивы, содержащие 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона, в их числе – препарат Димиа®. Препарат предназначен для орального однократного ежедневного приема в течение 24 дней (активные таблетки) с последующим четырехдневным безгормональным интервалом (таблетки плацебо) – режим 24+4. Удлиненная схема приема контрацептива и сокращенный безгормональный интервал приводят к более выраженному подавлению функции яичников, что увеличивает эффективность метода гормональной контрацепции [13], причем в подростковой популяции сравнительные исследования выявили более значимое влияние данного режима на подавление циклической овulatoryной активности при сопоставлении с наблюдениями на фоне применения других КОК и со взрослыми женщинами [14]. Индекс Перля микродозированного КОК в режиме 24+4 (Димиа®) в реальной практике составляет 1,29, уточненный индекс Перля (исключение ошибок пользователя) – 0,72. Эти результаты сравнимы с результатами, полученными при приеме низкодозированных КОК, принимаемых в традиционном режиме: 21 день активной терапии, после чего следует 7 дней безгормонального интервала.

Клинически значительных отклонений массы тела от исходного уровня во время приема КОК с дроспиреноном в режиме 24+4 (Димиа®) у женщин с исходно нормальной массой тела не наблюдается, но в некоторых исследованиях было замечено небольшое уменьшение массы тела при наблюдении в течение 1 года, варьирующее между 0,22±1,74 и 0,41±2,40 кг. При этом средние значения липидных параметров оставались в пределах нормальных лабораторных величин. Двойные слепые рандомизированные контролируемые испытания, посвященные оценке эффективности и безопасности КОК, содержащих дроспиренон, в сравнении с другими КОК, показали, что этот вид гормональной контрацепции способствует снижению массы тела [15–17], вероятно, обусловленной антиминералокортикоидной активностью прогестина. Прием КОК с дроспиреноном в течение 6–12 мес сопровождался снижением массы с последующей стабилизацией и отсутствием возвращения к исходным показателям. По некоторым данным, у 15,3% пациенток отмечается снижение массы тела к окончанию 6-го цикла приема на 3,5–4,5 кг, и только у 2,8% выявляется прибавка массы на 1,8–2,3 кг [8].

Было бы неразумным расценивать действие дроспиренона на массу тела в качестве лечебного эффекта. К тому же, собственного действия, нормализующего углеводный и жировой обмен у КОК с дроспиреноном, как и у других КОК, нет. Применение любых КОК при избытке массы тела сопровождается негативными тенденциями в метаболизме холестерина [18]. Нельзя говорить о возможности коррекции массы тела и метаболизма с помощью КОК, содержащих дроспиренон. Сравнение влияния метформина и КОК с дроспиреноном на углеводный и жировой обмен у девушек с ожирением и олигоменореей продемонстрировало лучшие результаты при назначении метформина [19]. Упомянув на положительные свойства дроспиренона, не стоит также отказываться от соблюдения гипокалорийной диеты с ограничением жиров и от повышения физической активности. Никакие медикаменты не смогут нормализовать метаболизм, если пациент не будет придерживаться правил здорового образа жизни. Известно, что назначение инсулиносенситайзеров и редукция массы тела приводят к снижению андрогенного биосинтеза. Однако обратное неверно: снижение уровня андрогенов, если оно достигается не с помощью коррекции метаболизма, не улучшает чувстви-

тельности тканей к инсулину и не влияет на массу тела. Это лишний раз подтверждает отсутствие значительного влияния андрогенов на жировой и углеводный обмен.

### Преимущества дроспиренонсодержащих препаратов

Метаанализ исследований по проблеме влияния КОК на массу тела подытожил накопленные на сегодняшний день наблюдения и подтвердил преимущества препаратов, содержащих дроспиренон, перед КОК, в состав которых входят другие прогестины [16]. Таким образом, КОК с дроспиреноном целесообразно рекомендовать с целью контрацепции женщинам, имеющим избыточную массу тела, в отсутствие противопоказаний к назначению комбинированной гормональной контрацепции.

Механизмы развития ожирения и влияния дроспиренона на редукцию массы тела продолжают изучаться. Относительно новым является представление о том, что у женщин с гиперандрогенией наблюдается повышенная частота нарушений пищевого поведения. Пищевая потребность относится к разряду первичных, гомеостатических, витальных потребностей животных и человека. Пищевая мотивация имеет черты наследственно детерминированного инстинктивного поведения и в то же время сопряжена с психологическими проблемами мотивированного поведения в целом, с социальными факторами. При ожирении нарушения пищевого поведения, какого бы генеза они ни были, носят разнообразный характер, чаще включая варианты эмоциональных и экстернатальных расстройств и сопровождаясь другими психопатологическими особенностями. Существует мнение, что аномальный эндокринный фон прямо влияет на развитие нарушений пищевого поведения – так, гиперандрогения ассоциирована с нервной булимией [17]. Эта гипотеза поддерживается наблюдением, что использование антагониста рецепторов андрогенов флутамида приводит к уменьшению симптомов у пациенток с булимией [18].

В реализации влияния антиандрогенов на центры пищевого поведения, предположительно, участвуют эндогенный холецистокинин и грелин. Холецистокинин – пептид, секретируемый кишечником в ответ на прием пищи, ингибирует пищевую активность у животных и людей. Грелин является пептидом, стимулирующим аппетит, и выделяется слизистой оболочкой желудка при голодании. При булимии уровень холецистокинина снижен, а уровень грелина повышен [19]. При использовании КОК с дроспиреноном женщинами с нарушенным и нормальным пищевым поведением наблюдается разная реакция секреции холецистокинина. У пациенток с булимией отмечается повышение уровня пептида, в то время как у здоровых женщин прием КОК сопровождается редукцией секреции холецистокинина. Секреция грелина на фоне использования КОК не меняется [20]. Вероятно, повышение аппетита и изменение пищевых привычек, отмечаемые некоторыми женщинами на фоне применения КОК, связаны именно со снижением уровня холецистокинина. Такая реакция на КОК может привести к прибавке массы тела, но при использовании КОК с дроспиреноном эта тенденция нивелируется антиминералокортикоидным эффектом препарата. У женщин с нарушенным пищевым поведением реакция на прием КОК с дроспиреноном принципиально иная, и снижение массы тела в случае ее исходного избытка может быть объяснена с позиций модификации пищевого поведения, приводящей к уменьшению потребления пищи.

Ответственность за такую модификацию можно разделить между антиандрогенным и антиминералокортикоидным эффектами дроспиренона. Андрогены стимулируют аппетит, и у женщин с синдромом поликистозных яичников обнаруживается редукция постпрандиальной секреции холецистокинина, ассоциированная с повышенным уровнем тестостерона [21]. Гиперандрогения рассматривается как один из факторов нарушения пищевого поведения у женщин, следовательно, антиандрогенный потенциал прогестина может оказывать лечебное действие у этой категории больных. Антиминералокортикоидный эффект дрос-



24 + 4  
**ДИМИА**<sup>®</sup>

20 мкг этинилэстрадиола  
3 мг дроспиренона

*Сгладить  
гормональные  
колебания*

НОВИНКА  
**24+4**  
№3



**ОПТИМАЛЬНОЕ СОЧЕТАНИЕ ДЛЯ ПЛАНОВОЙ  
КОНТРАЦЕПЦИИ У МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН  
20 мкг этинилэстрадиола 3 мг дроспиренона  
в режиме 24+4**

- Микродоза ЭЭ
- Дополнительное лечебное воздействие дроспиренона (косметический эффект + лечение ПМС)
- Удобство режима приема
- **Новая форма выпуска 24+4 №3**



ГЕДЕОН РИХТЕР

пиренона на пищевое поведение изучен в меньшей степени, но, вероятно, и он вносит свой вклад в контроль пищевого поведения.

## Заключение

Не познанные до конца центральные эффекты КОК, содержащих дроспиренон, могут оказаться особенно полезными в регуляции менструальной функции у подростков с избыточной массой тела, так как известно, что эта возрастная категория отличается частым формированием нейроэндокринной дисфункции с вовлечением вегетативной нервной системы, обусловленным незрелостью гипоталамических структур и высокой вегетативной лабильностью. Наличие избыточной массы тела еще более отягощает аномальный нейровегетативный фон подростков [22]. Эффекты коррекции психоэмоционального и нейровегетативного статуса могут внести позитивный вклад в снижение кардиометаболического риска.

Таким образом, применение микродозированного КОК с дроспиреноном в режиме 24+4 (Димиа®) у подростков с ожирением обосновано не только с позиций контрацепции, но и с целью улучшения и сохранения общего и репродуктивного здоровья.

### Список использованной литературы

1. Christakis NA, Fowler JH. The spread of obesity in a large social network over 32 years. *N Engl J Med* 2007; 357: 370–9.
2. Чазова ИЕ, Мычка ВБ. Метаболический синдром. М.: Медиа Медика, 2004.
3. Assessment of Cardiovascular Risk and Prevention of Cardiovascular Disease in Women with the Polycystic Ovary Syndrome: A Consensus Statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95 (5): 2038–49. Doi: 1210/jc.2009–2724.
4. Kaunitz AM, Misbell DR, Foegh M. Increase in US Pearl Index (PI) over time not due to obesity in a recent large contraceptive study. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2012; 17 (Suppl. 1): S34.
5. Lemay A, Poulin Y. Oral contraceptives as anti-androgenic treatment of acne. *J Obstet Gynaecol Can* 2007; 24 (7): 559–67.
6. Oelkers W, Helmerhorst EM, Wuttke W. Effect of an oral contraceptives containing drosiprenone on the renin-angiotensin-aldosterone system in healthy female volunteers. *Gynecol Endocrinol* 2006; 14: 204–13.
7. Sitruk-Ware R. Pharmacological profile of progestins. *Maturitas* 2008; 61 (1–2): 151–7.
8. Басова ОН, Волков ВГ. Опыт применения комбинированного орального контрацептива, содержащего дроспиренон. *Материалы X юбилейного Всероссийского научного форума «Мать и дитя»*. 2009; с. 259–60.
9. Набока МВ, Иванюк ВН. Клиническая эффективность комбинированного орального контрацептива с антиандрогенным эффектом в комплексной терапии узловой болезни. *Материалы X юбилейного Всероссийского научного форума «Мать и дитя»*. 2009; с. 368–9.
10. Савельева ИС. Контрацепция у подростков: лечебные аспекты. *Гинекология*. 2004; 2 (6): 185–8.
11. Sondheimer SJ. Oral contraceptives: mechanism of action, dosing, safety, and efficacy. *Cutis* 2008; 81 (1): 19–22.
12. Vrbikova J, Cibula D. Combined oral contraceptives in the treatment of PCOS. *Hum Reprod Update* 2005; 11 (3): 277–91.
13. Dinger J, Minh TD, Buttman N et al. Effectiveness of oral contraceptive pills in a large US cohort comparing progestogen and regimen. *Obstet Gynecol* 2011; 117: 33–40.
14. Dinger J. Comparative effectiveness of combined oral contraceptives in adolescents. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2011; 37: 118.
15. Bertolini S, Elicio N, Cordera R et al. Effects of three low-dose oral contraceptive formulations on lipid metabolism. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007; 66 (4): 327–32.
16. Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA et al. Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 1: 39–45.
17. Krattenmacher R. Drosiprenone: pharmacology and pharmacokinetics of unique progestogen. *Contraception* 2006; 41: 875–86.
18. Сумятина ЛВ. Метаболические эффекты микро- и низкодозированных гормональных контрацептивов у женщин с избыточной массой тела и умеренным ожирением. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2006.
19. Андреева ВО, Шабанова ЛЮ, Московкина АВ. и др. Сравнительная оценка эффективности применения метформина и комбинированных оральных контрацептивов в лечении девушек-подростков с ожирением и олигоменореей. *Материалы X юбилейного Всероссийского научного форума «Мать и дитя»*. 2009; с. 250–1.
20. NaessOn S, Carlström K, Garoff L et al. Polycystic ovary syndrome in bulimic women – an evaluation based on the new diagnostic criteria. *Gynecol Endocrinol* 2006; 22: 388–94.
21. Sundblad C, LandOn M, Eriksson T et al. Effects of the androgen antagonist flutamide and the serotonin reuptake inhibitor citalopram in bulimia nervosa: a placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25: 85–8.
22. Monteleone P, Fabrazzo M, Tortorella A et al. Circulating ghrelin is decreased in non-obese non-binge eating women, but not in patients with bulimia nervosa. *Psychoneuroendocrinology* 2005; 30: 243–50.
23. NaessOn S, Carlström K, Byström B et al. Effects of antiandrogenic oral contraceptive on appetite and eating behavior in bulimic women. *Psychoneuroendocrinology* 2007; 32: 548–54.
24. Hirschberg AL, NaessOn S, Stridsberg M et al. Impaired cholecystokinin secretion and disturbed appetite regulation in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2004; 19: 58–9.
25. Болотова НВ, Калинин СЮ, Лазебникова СВ. и др. Использование сочетанных физиотерапевтических методик для лечения ожирения у девочек. *Доктор.Ру. Эндокринология*. 2010; 7 (58): 56–60.

————— \* —————