

Кононова И.Н.¹, Стародубцева О.С.²,
Фархутдинова Р.Г.³, Кузина Т.В.¹

Оценка эффективности постдеструктивной реабилитации у пациенток с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями шейки матки

1 — ФГБУ «Научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, Екатеринбург, 2 — ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, 3 — ЦГБ № 24, женская консультация, Екатеринбург

Kononova I.N.¹, Starodubtseva O.S.², Farhutdinova R.G.², Kuzina T.V.¹

Evaluation of the effectiveness of post-destructive rehabilitation in patients with HPV-associated cervical disease

Резюме

Проведен анализ результатов реабилитационных мероприятий после деструктивного лечения пациенток с лейкоплакией шейки матки, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией. Установлено, что применение антибактериального препарата Эльжина на этапе реабилитации необходимо для предупреждения вторичного бактериального инфицирования и улучшения регенераторных процессов, а использование вагинального геля Биофам, в состав которого входит молочная кислота, гликоген и тимьяновое масло, обеспечивает комбинированные преимущества в колонизации влагалища лактобациллярной флорой и восстанавливает уровень pH что препятствует дальнейшему размножению условно-патогенной микрофлоры и способствует достоверному сокращению сроков эпителизации, уменьшению количества рецидивов.

Ключевые слова: лейкоплакия шейки матки, реабилитация, молочная кислота

Summary

The evaluating of the results of rehabilitation measures after destructive treatment in patients with cervical leukoplakia associated with papillomavirus infection has been analyzed. It has been established that the use of the antibacterial drug Elzhina at the stage of rehabilitation is necessary to prevent secondary bacterial infection and improve regenerative processes, and the use of the vaginal gel Biofam, which includes lactic acid, glycogen and thyme oil, provides a combined advantage in colonization of the vagina with a lactobacilli flora and restores the pH level, which prevents the further reproduction of opportunistic pathogenic microflora and contributes to a reliable the timing of epithelization, the reduction in the number of relapses.

Key words: cervical leukoplakia, rehabilitation, lactic acid

Введение

Проблема диагностики и лечения заболеваний шейки матки, ассоциированных с папилломавирусными инфекциями, обусловлена их неуклонным ростом и значительным удельным весом в структуре гинекологической заболеваемости [1,2]. В 65-82% случаев ВПЧ-ассоциированная цервикальная патология сопровождается нарушением микробиоценоза влагалища, обусловленного вирусно-бактериальными и иммунными дисфункциями [3, 4, 5].

Лейкоплакия шейки матки – это заболевание, которое характеризуется нарушением основных функций многослойного плоского эпителия и возникновением ороговения, сопровождающего воспалительный процесс, дисплазию, а также в 22,2-31,6% случаев - преинвазивную

и микроинвазивную карциному, что диктует необходимость адекватного лечения данного заболевания [6,7,8].

Применяемые для лечения заболеваний шейки матки, в том числе лейкоплакий, деструктивные методы приводят в 21 – 37% случаев к возникновению ближайших и отдаленных осложнений, поскольку отторжение струпа сопровождается местной воспалительной реакцией, изменением локального иммунитета и микробиоценоза влагалища [9; 10]. Дисбиотические нарушения состава микрофлоры и сохраняющиеся иммунные дисфункции поддерживают патологические процессы, способствуют длительному процессу заживления и создают реальную угрозу рецидивированию патологического процесса в шейке матки, с возможным развитием неоплазии [10; 11]. Это обусловило необходимость разработки методов

постдеструктивной реабилитации, включающих сочетанное применение антибактериального препарата для предупреждения вторичного бактериального инфицирования и улучшения регенераторных процессов, с последующим применением вагинального геля, содержащего молочную кислоту, для восстановления кислотности среды и профилактики рецидивирования процесса лейкоплакии. Реабилитационные мероприятия включали применение отечественного комплексного антибактериального препарата Эльжина, в состав которого входят орнидазол (500мг), эконазол (100мг) и преднизолон (3мг) [12] в сочетании с вагинальным гелем Биофам, состав которого включает молочную кислоту, гликоген и тимьяновое масло для восстановления уровня pH и обеспечения колонизации влагалища собственной лактобациллярной флорой. Выбор препарата Биофам для восстановления вагинального биотопа был основан на антисептическом действии тимьянового масла, создающего неблагоприятные условия для дальнейшего размножения анаэробных микроорганизмов, а также обеспечении оптимальных условий для восстановления собственной лактофлоры с помощью молочной кислоты и гликогена.

Цель исследования. Оценка эффективности постдеструктивной реабилитации при комбинированном лечении лейкоплакии шейки матки, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией.

Материалы и методы

Проведено обследование и лечение 76 женщин репродуктивного возраста с гистологически подтвержденным диагнозом «лейкоплакия шейки матки, ассоциированная с папилломавирусной инфекцией» на базе амбулаторно-поликлинического отделения ФГБУ НИИ ОММ и на базе женской консультации ЦГКБ № 24. Обследование пациенток включало: сбор анамнеза, оценку течения заболевания, гинекологический осмотр, расширенную кольпоскопию, цитологическое исследование, гистологическое исследование биоптатов шейки матки, ПЦР на вирус папилломы человека (ВПЧ), исследование вагинального микробиоценоза методом Фемофлор, а также уровня pH на постдеструктивном этапе. Проводилось исследование вагинального биотопа методом ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени (ПЦР-РВ) с использованием реагентов Фемофлор-16 (ООО «НПО ДНК-Технология») перед и после назначения реабилитации. Оценка микробиоценоза проводилась согласно технологии по применению теста Фемофлор: Нормоценоз (абсолютный нормоценоз) — вариант биоценоза, при котором доля нормофлоры в его составе была более 90%, количество *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma spp.*, *Candida spp.* менее 104 гз/мл.; условный нормоценоз — вариант биоценоза, при котором доля нормофлоры в его составе была более 90%, количество *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma spp.*, *Candida spp.* более 104 гз/мл.; умеренный (азробный или анаэробный) дисбиоз — вариант биоценоза, при котором доля лактобактерий в его составе определялась в пределах 20–80% и была увеличена доля азробов или анаэробов; выраженный (азробный, анаэробный или сме-

шанный) дисбиоз — вариант биоценоза, в составе которого доля азробов или анаэробов составляла более 20%, а доля лактобактерий снижалась менее 20% [13,14].

Критерии включения в исследование: нозологическая форма заболевания: лейкоплакия шейки матки, ассоциированная с папилломавирусной инфекцией; обязательные симптомы — патологическая кольпоскопическая картина, патологическая цитологическая картина, морфологические признаки гипер- и паракератоза шейки матки; возможные симптомы: зуд, жжение, дискомфорт в области влагалища и вульвы; длительность заболевания 1мес. - 1 год. Возраст 18 – 45 лет. Рост, вес без ограничений. Критерии исключения из исследования: сопутствующие заболевания: декомпенсированная экстрагенитальная патология, влияющая на течение инфекционного процесса и иммунный статус пациентки; беременность, кормление грудью.

Комплекс лечения был представлен применением деструктивного метода лечения лейкоплакии шейки матки в виде аргоноплазменной абляции шейки матки (АПАШМ) с последующим проведением реабилитационных мероприятий. После обследования и проведения деструкции пациентки были разделены на 3 группы. Распределение пациенток по группам проводилось рандомизированно — методом случайной выборки. Группы были стратифицированы между собой по всем признакам, характеризующим показатели заболевания: выделения, гиперемия, микроскопические показатели. Группы были сопоставимы по возрасту, паритету, гинекологическому и соматическому анамнезу, следовательно, группы были репрезентативны по изучаемым показателям. Средний возраст всех обследованных женщин составил $32 \pm 3,2$ года.

В 1-ю группу вошли 26 пациенток, которым с 5-го дня после проведения АПАШМ назначался препарат ЭЛЬЖИНА по 1 таб. 1 раз в день 9 дней (Схема №1). 2-ю группу составили 28 пациенток, которым с 5-го дня после проведения АПАШМ была назначена комбинированная терапия препаратами ЭЛЬЖИНА по 1 таб. 1 раз в день 9 дней, а также - введением вагинального геля БИОФАМ по 1 тюбику 1 раз в день в течение 5 дней (Схема №2). В 3-й группе (22 пациентки) применялась традиционная терапия: АПАШМ без проведения реабилитации.

Эффективность реабилитационной терапии оценивалась по следующим критериям: молекулярно-биологическое исследование содержимого влагалища, кислотность среды, наличие лактобациллярной флоры через 7, 14, 21 день после деструкции; сроки заживления через 21, 30 дней после деструкции; частота рецидивов, наличие ДНК ВПЧ через 60 дней, 6 месяцев после деструкции.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного пакета SPSS Statistics версии 20.0. Статистическая обработка исследуемого материала включала обработку всей базы данных с частотным анализом полей с дискретными непрерывными значениями (M - среднее арифметическое, m - ошибка средней арифметической (ошибка репрезентативности, 95%, CI - доверительные интервалы). Достоверность различий про-

Таблица 1. Структура микробиоценоза влагалища у пациенток с лейкоплакией на постдеструктивном этапе до и после реабилитации

Виды биоценоза	1 группа N=26		2 группа N=28		3 группа N=22	
	До Реабил.	После реабил.	До реабил.	После реабил.	До реабил.	После реабил.
	Абс (%)	Абс (%)	Абс (%)	Абс (%)	Абс (%)	Абс (%)
Абсолютный нормоценоз	0	5(19,2)	0	13(46,4)	0	0
Рабе. норм.	p1=0,003, p2=0,001, p3=0,999, p1-2=0,002, p1-3=0,004, p2-3=0,001					
Условный нормоценоз	1(3,8)	11 (42,3)	1 (3,6)	15(53,6)	1(4,5)	2(9,1)
Р усл. норм.	p1=0,001, p2=0,001, p3=0,89, P1-2=0,06, p1-3=0,005, P2-3=0,001					
Умеренный дисбиоз	11(42,3)	10(38,5)	12(42,9)	0	9(40,9)	13(59,1)
Р умэр. дисб.	p1=0,79, p2=0,001, p3=0,07, P1-2=0,001, p1-3=0,02, p2-3=0,001					
Выраженный дисбиоз	14(53,9)	0	15(53,6)	0	12(54,6)	7(31,8)
Р выр. дисб.	p1=0,001, p2=0,001, p3=0,06, p1-2=0,999, p1-3=0,001, p2-3=0,001					
Примечание: p – достоверность различий, p1, p2, p3 - внутригрупповые различия показателей до и после реабилитации, p1-2, p1-3, p2-3 – достоверность различий показателей после реабилитации, p1-2 – различия между показателями 1 и 2 групп, p1-3 – различия между показателями 1 и 3 групп, p2-3 – различия между показателями 2 и 3 групп						

веряли с помощью двустороннего критерия Фишера (при сравнении данных по частоте выявления) и критерия Манна-Уитни (для сравнения средних значений). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался $p < 0,05$. Оценка эффективности реабилитации проводилась с помощью показателей относительного снижения риска (ОСР): $ОСР = (Ч1 - Ч2) / Ч1$, при частоте осложнения заболевания в группе сравнения – Ч1, а частоте осложнения в основной группе – Ч2.

Результаты и обсуждение

Процедура АПАШМ выполнялась в условиях малой операционной в территориальной женской консультации врачом специализированного приема по патологии шейки матки. Продолжительность процедуры составила 11,2±0,5 секунды. По нашим наблюдениям сразу после воздействия аргоновой плазмы на шейке матки образовывался белесоватый струп, без участков оугливания. Раневой экссудат представлял собой светлые серозные выделения. Средняя длительность выделений из половых путей после процедуры АПА составила 7,2±0,2 дня.

После процедуры всем пациенткам давались рекомендации по гигиене послеоперационного периода и назначался контрольный осмотр через 7 дней. При контрольном осмотре у всех пациенток диагностирован сформировавшийся струп без кровоточивости, фибринозных или гнойных налетов. При изучении жалоб обследованных пациенток установлено, что в среднем в (70,1±8,9) % с 95% CI: [55,3+84,9] случаев пациентки жаловались на обильные жидкие выделения из половых путей, что проявлялось изменением цервика-вагинальной жидкости, появлением гиперемии слизистых влагалища. При проведении бактериоскопического исследования вагинального содержимого пациенток выявлено, что содержание лейкоцитов было повышенным, наблюдалось смещение флоры в сторону смешанной и кокковой,

с повышением индекса воспаления больше 1. Данные клинические проявления и результаты обследования на постдеструктивном этапе могли свидетельствовать о дезадаптации экосистемы влагалища при активном участии условно-патогенной микрофлоры, сопровождающейся иммунодефицитным состоянием, что подтверждалось отечественными и зарубежными исследованиями [15; 16].

Результы молекулярно-биологического исследования через 7 дней после АПАШМ демонстрировали преобладание смешанного аэробно-анаэробного компонента в структуре умеренных и выраженных дисбиозов у пациенток в 75 (83,3±6,7%) случаях соответственно. Значение pH вагинального содержимого у 78 (86,6%) пациенток превышало (от 5,0 до 6,0) показатели нормы. Это можно объяснить низким редокс-потенциалом и гипоксией тканей влагалища при высоком pH, а также продукцией аэробами протеаз, муциназы, гемолизина, янтарной кислоты. По мнению ряда авторов, это может приводить к структурным и функциональным повреждениям лейкоцитов, нарушению их фагоцитарной способности, снижению каталазной и пероксидазной активности вагинального отделяемого [17], что могло приводить к иммунопатологическим реакциям на местном уровне и способствовать длительному заживлению и рецидивированию заболевания.

Основными ассоциантами анаэробного компонента резидентной флоры являлись в клинически значимых титрах *Gardnerella vaginalis* и *Eubacterium* spp., *Mycoplasma hominis*., а также дрожжеподобные грибы рода *Candida*. Микроорганизмы могли воздействовать на цервикальный эпителий нитрозаминами, выделяющимися в процессе жизнедеятельности анаэробов, а также факторами агрессии, продуцируемыми грибами рода *Candida* на фоне усиленной адгезии к эпителиоцитам [18]. Таким образом, участие анаэробных ассоциантов с наибольшей величиной бактериальной репликации *Gardnerella vaginalis* в микроэкологии репродуктивного тракта у

пациенток с лейкоплакией на постдеструктивном этапе может являться неординарным причинно-следственным феноменом патогенного потенциала при развитии постдеструктивных патологических процессов, особенно в его сочетании с ВПЧ.

Поскольку деструктивные методы лечения, приводящие к образованию струпа с последующим его отторжением, сопровождались присоединением вторичной инфицированности раневой поверхности, необходимость реабилитационных мероприятий для ускорения репаративных процессов, устранения воспалительного компонента с восстановлением уровня pH и аутолактофлоры не вызвала сомнений. Поэтому этап реабилитации включал в себя назначение комбинированных препаратов, снижающих воспалительный компонент, ускоряющих репаративные процессы и восстанавливающих уровень pH.

Сравнительная характеристика структуры вагинального микробиоценоза после проведения различных методов реабилитации на постдеструктивном этапе у пациенток с лейкоплакией, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией, представлена в таблице №1.

Динамика жалоб через 21 день после деструкции продемонстрировала снижение частоты предъявляемых жалоб во всех группах. При этом пациентки 1-й группы, получившие реабилитацию комплексным антибактериальным препаратом, продемонстрировали отсутствие жалоб в 95,3% случаев. Однако, восстановление палочковой флоры через 21 день (в течение 5 дней после окончания терапии наблюдалось лишь у половины пациенток при сохранении у каждой 6-й пациентки кокковой флоры, у каждой 3-й – смешанной флоры, что объясняется размножением оппортунистической флоры на «пустом месте» после антибактериальной терапии. В этой группе пациенток pH влагалища после проведенной терапии отмечалось от 4,8 до 5,2, среднее значение составило 5,0. Восстановление лактобациллярной флоры отмечалось лишь у 37% пациенток через 2 недели после окончания терапии, что значительно выше, чем у пациенток 3-й группы, но значительно ниже данного показателя во 2-й группе ($U=5,687$ при $p=0,003$ и $U=8,325$ при $p=0,001$).

Контрольный визит через 21 день после деструкции, после окончания терапии у пациенток 2-й группы, получивших комбинированную 2-х этапную терапию, продемонстрировал отсутствие жалоб и побочных явлений в среднем у 98,7% обследованных пациенток. При этом уровень pH влагалища после введения вагинального геля Биофам с молочной кислотой снижался до значений 3,8 - 4,2 и составил 4,0 практически через 20 минут после введения геля. Контрольное измерение pH после завершения лечения в первую неделю и через 2 недели после окончания терапии (на 21 и 30 дни после деструкции) подтвердило сохранение кислой среды влагалища. Микроскопическое исследование продемонстрировало восстановление лактобациллярной микрофлоры на фоне введения молочной кислоты и снижения pH у абсолютного большинства пациенток. Отсутствие побочных явлений при быстром восстановлении аутолактофлоры

подтвердило данные отечественных и зарубежных исследователей о быстром физиологическом способе восстановления собственной лактобациллярной микрофлоры, препятствующей дальнейшему размножению условно-патогенной микрофлоры [19,20].

В группах, не получивших реабилитационную терапию, у каждой 3-й пациентки сохранялся дискомфорт во влагалище даже на 21 день после деструкции. В 75,3% случаев отмечался прежний характер патологических выделений из половых путей с неприятным запахом и по-прежнему измененным характером цервиковагинальной жидкости. Это объясняется тем, что без проведения реабилитационных мероприятий у 90,9% пациенток сохраняется умеренный и выраженный дисбиоз вагинального содержимого через 2-3 недели после деструкции, pH вагинального содержимого у данных пациенток имел щелочной характер и составлял в среднем 5,7.

Промежуточный визит рекомендовался через 30 дней, когда проводилась расширенная кольпоскопия с целью оценки эффективности проведенного лечения и реабилитации. Оригинальный сквамозный эпителий был выявлен у 66,6±0,4% пациенток 1-й группы, у 78,3% пациенток 2-й группы, в группе без реабилитации данные показатели составили 45,5±0,8% ($U1-2=4,67$ при $p1-2=0,005$, $U1-3=6,79$ при $p=0,002$, $U2-3=8,32$ при $p=0,001$). Нормальная зона трансформации на уровне внутреннего зева обнаружена в 66,6±0,3% случаев у пациенток 1-й группы, у 75,3% пациенток 2-й группы и у 43,5±0,7% пациенток 3-й группы ($U1-2=3,67$ при $p1-2=0,04$, $U1-3=5,28$ при $p=0,006$, $U2-3=6,33$ при $p=0,001$). При динамическом обследовании у 3-х женщин 3-й группы и у 1-й пациентки 1-й группы повторно обнаружена картина лейкоплакии, что явилось показанием для повторной АПА. При контрольном обследовании через месяц установлено полное выздоровление.

Рецидивирования процесса в течение 6 месяцев после лечения в 1-й группе не было. У пациенток 3-й группы рецидивы возникли у 3-х пациенток (10,0%)

Проведенное у пациенток 1-й, 2-й, 3-й групп обследование на ВПЧ через 90 дней в 75,0%, 88,3%, 67,5% случаев соответственно выявило отрицательный результат ($p1-2=0,04$, $p1-3=0,08$, $p2-3=0,02$ соответственно). Осложнения в виде длительного заживления наблюдались у 1 (2,5%) пациентки 3 группы с нарушением биоценоза влагалища и шейки матки; у 2 (5%) - неполного заживления раны с образованием участков атрофии эпителия.

Таким образом, показатель относительного снижения риска осложнений (ОСР) при использовании способа комплексного лечения составил 0,9; абсолютного снижения риска (АСР) осложнений составил 20,0%. ОСР рецидивирования = 1, АСР рецидивирования = 12,5%. Способ комплексной реабилитации с применением вагинального геля Биофам, содержащего молочную кислоту на постдеструктивном этапе лейкоплакии шейки матки, диссоциированной с папилломавирусной инфекцией, приводит к снижению осложнений в 4 раза, рецидивирования – в 8,5 раз.

Выводы

1. Деструктивный метод лечения лейкоплакии шейки матки сопровождается присоединением вторичной инфицированности раневой поверхности, что диктует необходимость применения реабилитационных мероприятий для ускорения репаративных процессов, устранения воспалительного компонента с восстановлением уровня pH и аутолактофлоры.

2. Для ускорения репаративных процессов, устранения воспалительного компонента с восстановлением pH влагалища и лактофлоры более целесообразно применение комплексной терапии: антибактериального препарата и вагинального геля, содержащего молочную кислоту. Комбинированное назначение отечественного трехкомпонентного антибактериального препарата Эльжина, в состав которого входят орнидазол (500мг), эконазол (100мг) и преднизолон (3мг), и вагинального геля Биофам является комбинацией выбора для снижения постдеструктивных патологических процессов

3. Наиболее физиологически оправданным способом для ацидификации влагалища и восстановления лак-

тобациллярной микрофлоры на постдеструктивном этапе явилось применение комплексного вагинального геля, содержащего молочную кислоту, гликоген и тимьяновое масло, способствующего ацидификации с первых минут применения препарата Биофам. Это важно для пациенток с лейкоплакиями шейки матки, ассоциированными с папилломавирусной инфекцией, для быстрого заживления в адекватных условиях профилактики рецидивирования и прогрессирования до развития неопластического процесса. ■

И.Н. Кононова, д.м.н., О.С. Стародубцева, к.м.н., Р.Г. Фархутдинова, Т.В. Кузина, ФГБУ «Научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, Екатеринбург, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, ЦГБ № 24, женская консультация, Екатеринбург. Автор, ответственный за переписку — Кононова Ирина Николаевна, +79043824116, irkonmed@mail.ru

Литература:

1. WHO/ICO Information Centre on HPV and Cancer. Russian Federation: Human Papillomavirus and Related Cancers. Fact Sheet 2016; [<http://www.hrvcentre.net/>].
2. Аксель Е.М. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы в России. Онкогинекология. 2015. №1. С. 6-15.
3. Кононова И.Н. Эпидемиология папилломавирусной инфекции в крупном промышленном городе. Охрана материнства и детства. Беларусь (Витебск). 2015; 1(25): 9-13.
4. Meijer C.J., Berkhof J., Castle P.E. et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer*. 2009; 124(3): 516-520. doi: 10.1002/ijc.24010.
5. Mitra A. L. Yun, D. Macintyre et al. Assessment of the vaginal microbiome with bacterial DNA pyrosequencing according to CIN grade and severity. Abstracts 15 World Congress for Cervical Pathology and Colposcopy. 2014:123-124.
6. Фролова И.И. Бабиченко И.И. Клинико-морфологические исследования дискератоза и неопластических изменений эктоцервикса при сопутствующей гинекологической патологии. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2013; 2(3): 19–24.
7. Прилепская В.Н. Лейкоплакия шейки матки в кн. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы: клинические лекции 2000; 84–93.
8. Бебнева Т.Н. Лейкоплакия шейки матки в кн. Патология шейки матки и генитальные инфекции 2015: 384.
9. Обоскалова Т.А., Кононова И.Н., Ворошилина Е.С., Кузина Т.В. Эффективность реабилитационных мероприятий после деструктивных методов терапии у пациенток с патологией шейки матки, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией. Акушерство и гинекология. 2012; 2:86-89.
10. Радзинский В.Е., Ординянц И.М., Лебедева М.А. Эффективность препарата локального действия для эпителизации шейки матки после радиоволновой эксцизии. Акушерство и гинекология. 2010; 3:58-60.
11. Atashili J., Poole C., Ndumbe P.M. et al. Bacterial vaginosis and HIV acquisition: a meta-analysis of published studies. *AIDS*. 2008; 22:1493–1501.
12. Кононова И.Н., Карева Е.Н. Локальная антибактериальная терапия при комплексном лечении пациенток с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями шейки матки. Акушерство и гинекология. 2018; 4: 103-107.
13. Шипицына Е.В., Мартикайнен З.М., Воробьева Н.Е. и др. Применение теста Фемофлор для оценки микробиоценоза влагалища. Журнал акушерства и женских болезней. 2009; LVIII (3): 44-50.
14. Баранова Е.Е., Батенева Е.И., Галкина И.С., Донников А.Е., Зорина В.В., Тумбинская Л.В., Шигорина Г.Г. ПЦР в реальном времени: новые возможности технологии в решении репродуктивных проблем. Москва. 2013; 63. www.dna-technology.ru.
15. Кононова И.Н., Ворошилина Е.С. Особенности местного иммунитета при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией. Российский иммунологический журнал. 2014; 8.3(17): 809-811.
16. Schafer ZT, Brugge JS. IL-6 involvement in epithelial cancers. *J Clin Invest*. 2007; 117(12):3660-3663.

17. Klomp JM., Boon ME., Van Haaften M. et al. Cytologically diagnosed *Gardnerella vaginalis* infection and cervical (pre)neoplasia as established in population-based cervical screening. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199:480–485.
18. Mitra A., Yun L., Macintyre D. et al. Assessment of the vaginal microbiome with bacterial DNA pyrosequencing according to CIN grade and severity. *Abstracts 15 World Congress for Cervical Pathology and Colposcopy.* 2014;123-124.
19. Карева Е.Н. Скрининг новых лекарственных средств на основе анализа специфического связывания химических соединений с рецепторами биологически активных веществ. *Практикум по молекулярной и клеточной фармакологии.* Москва. 2017; 54–80.
20. Watts DH., Fazzari M., Minkoff H. et al. Effects of bacterial vaginosis and other genital infections on the natural history of human papillomavirus infection in HIV-1-infected and high-risk HIV-1-uninfected women. *J Infect Dis.* 2005;191:1129–1139.