

ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

4. Никонов А.П., Асцатурова О.Р. Инфекции в акушерстве и гинекологии. Практическое руководство по диагностике и антимикробной химиотерапии. М., 2003.
5. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. Руководство для практических врачей. Под ред. В.И.Кулакова, В.Н.Серова. М.: Литтерра, 2005, с. 724–7.
6. Савельева И.С. Инфекционно-воспалительные поражения женских половых органов и дисменорея. Современные аспекты этиопатогенеза, диагностики и лечения хронических воспалительных заболеваний внутренних половых органов. РМЖ. 1999; 7: 3.
7. Серов В.Н., Тихомиров А.Л. Современные принципы терапии воспалительных заболеваний женских половых органов. Методическое пособие. М., 2002.
8. Справочник по акушерству, гинекологии и перинатологии. Под ред. Г.М.Савельевой. М.: МИА, 2006.
9. Страчунский Л.С. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. 2002.
10. Стратегия в области репродуктивного здоровья. Материалы ВОЗ. Женева, 2006.
11. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И. Комплексное лечение смешанных генитальных инфекций. Гинекология. 2004; 6 (6).
12. Abele-Horn M, Scholz M et al. U. urealyticum colonization as risk factor for chorioamnionitis and preterm delivery. Acta Obstet Gyn Scand 2000; 79: 973–8.
13. Abele-Horn M, Wolff C et al. Association of U. urealyticum biovars with clinical outcome for neonates, obstetric patients and gynecological patients with PID. J Clin Microbiol 1997; 35: 1199–202.
14. Department of health and human services, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2006, August 4. Morbidity and Mortality Weekly Report Recommendations and Reports 2006; 55: RR-11.
15. Dino Petrin, Kiera Delgaty, Renuka Bhatt, Gary Garber. Clin Microbiol Rev 1998; 4.
16. Jeffrey F. Peipert, Genital Chlamydial Infections. NEJM 2003; 15.
17. Sorvillo F, Smith L, Kerndt P et al. Trichomonas vaginalis, HIV, and African-Americans. CDC 2001; 7 (6).
18. Waites KB, Katz B, Schelonka RL. Mycoplasmas and Ureaplasmas as Neonatal Pathogens. Clin Microb 2005; 18 (4): 757–89.
19. Wiesenfeld HC, Hillier SL et al. Genital Infections and endometritis. Obstet Gynecol 2002; 100 (3): 456–63.

Роль эстриола в поддержании биоценоза влагалища

Т.Н.Бибнева, А.Б.Летуновская

ФГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова
Минздравсоцразвития РФ, Москва

Резюме

В обзоре рассмотрены вопросы нормального биоценоза влагалища, его изменения в связи с возрастом и фазой менструального цикла, а также причины и механизмы его нарушений. Вагинальную флору может нормализовать препарат Гинофлор Э, содержащий Lactobacillus acidophilus и эстриол.

Ключевые слова: биоценоз влагалища, эстриол, Гинофлор.

Estradiol and a maintenance of vaginal biocenosis

T.N.Bebneva, A.B.Letunovskaja

Federal State Institution V.I.Kulakov State Research Centre for obstetrics, gynecology and perinatology of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Moscow

Summary

The review covers such issues as normal vaginal biocenosis, its changes in connection with age and a phase of menstrual cycle, the reasons and mechanisms of its disbalance as well as approach to treatment with Gynoflor, containing Lactobacillus acidophilus and estriol.

Key words: vaginal biocenosis, estriol, Gynoflor.

Сведения об авторах

Бибнева Тамара Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. научно-поликлинического отделения ФГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова Минздравсоцразвития РФ

Летуновская Анна Борисовна – врач акушер-гинеколог ФГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова Минздравсоцразвития РФ

Влагалище представляет собой микроэкосистему, особенности которой определяются анатомическим строением, гистологической структурой слизистой оболочки, биологическими свойствами влагалищной жидкости, вагинальной микрофлорой. Функционирование и слаженное взаимодействие всех звеньев микроэкосистемы обеспечивается деятельностью иммунной, эндокринной систем и зависит от факторов как внутренней, так и внешней среды.

Микрофлора

Качественный и количественный состав влагалищной микрофлоры подвержен различным изменениям, так, например, в течение менструального цикла в связи с колебаниями секреции половых гормонов дни доминирования

лактобацилл сменяются днями преобладания гарднерелл и бифидобактерий. Изменения вагинального биотопа и pH содержимого влагалища наблюдаются во время менструации за счет излития менструальной крови, а также после полового акта из-за щелочной реакции спермы. На состав микрофлоры влагалища, как качественный, так и количественный, могут оказывать воздействие особенности туалета половых органов, степень половой активности, а также всевозможные способы контрацепции.

Эпителлий

Состояние эпителия прежде всего определяется уровнем стероидных гормонов (в первую очередь эстрогенов), влияние которых опосредовано через фермент – лактатдегидрогеназу. На протяжении всей жизни женского орга-

ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

низма в эпителии происходят изменения, обусловленные колебаниями секреции яичниковых гормонов, фазами менструального цикла, беременностью. Наибольшая толщина влажной эпителии отмечается при максимальном уровне эстрогенов – у женщин репродуктивного периода в середине менструального цикла. При этом в цитоплазме клеток содержится большое количество гликогена. Тонкая слизистая, характерная для девочек нейтрального периода и женщин в постменопаузе, обусловлена резким снижением выработки половых гормонов яичниками.

Особенности

Влагалищная микрофлора строго индивидуальна, меняется в различные периоды развития женского организма. Понятие нормы отличается не только в связи с возрастом, но и в связи с принадлежностью к разным этническим группам и даже географическому месту обитания. Особенностью нормальной микрофлоры половых путей здоровых женщин репродуктивного возраста является многообразие видового состава, представленного широким спектром микроаэрофилов, факультативных и облигатных анаэробных микроорганизмов (соотношение анаэробы/аэробы в репродуктивном периоде составляет 10:1).

В репродуктивном возрасте состав вагинального отделяемого многокомпонентен, определяется присутствием транссудата стенок влагалища, отторгаемых эпителиальных клеток, слизи цервикального канала, эндометриальной и трубной жидкости. Концентрация различных компонентов вагинальной среды колеблется в зависимости от дня менструального цикла, однако среди микрофлоры доминируют лактобактерии. Общая микробная обсемененность влагалища здоровой женщины репродуктивного возраста достигает 10^8 – 10^9 КОЕ/мл. Во влагалище могут обитать до 400 видов бактерий. Как и другие микроценозы, вагинальная микрофлора включает постоянно обитающую (облигатную, автохтонную, резидентную, индигенную) флору, характеризующую вагинальный биотоп здоровой женщины, и транзитную (аллохтонную), представленную случайно занесенными из окружающей среды условно-патогенными и/или патогенными микроорганизмами [2, 7, 12, 14].

Несмотря на строгую индивидуальность, постоянная микрофлора влагалища на 90–95% представлена лактобактериями, относящимися к микроанаэрофилам, уровень которых в 1 мл вагинального секрета достигает 10^7 – 10^9 КОЕ/мл [3, 10, 14]. У отдельно взятой здоровой женщины влагалище может быть колонизировано 1–4 видами из 18 существующих штаммов *Lactobacillus*, хотя какой-либо постоянной характерной их комбинации до настоящего времени выделить не удалось. Несмотря на видовое многообразие, абсолютное большинство лактобактерий (96%) способно продуцировать перекись водорода и молочную кислоту – защитные факторы поддержания стабильности биоценоза влагалища [12, 15].

Типичным представителем нормальной микрофлоры влагалища являются также бифидобактерии, относящиеся к строгим анаэробам. У здоровых женщин они высеваются значительно реже, чем лактобациллы (не более чем в 12% случаев). Наиболее постоянными представителями бифидофлоры в вагинальной экосистеме считаются *Bifidobacterium bifidum*, *B. breve*, *B. adolescentis*, *B. longum*. Являясь активными кислотопродуцентами, они способны вырабатывать бактериоцины (антимикробные агенты), лизоцим и спирты, тем самым участвуя в поддержании стабильности вагинального микробиоценоза [10, 23].

Традиционными представителями нормальной микрофлоры влагалища являются также пептострептококки в количестве, не превышающем 10^3 – 10^4 КОЕ/мл. В большом количестве их довольно часто обнаруживают при гнойно-септических заболеваниях органов малого таза и бактериальном вагинозе. В зависимости от штамма, частота их выделения у здоровых женщин варьирует в широких пределах: от 32% (*P. prevotii*) до 80–88% (*P. sacchar*) [2, 10, 14].

Транзитные микроорганизмы, на долю которых приходится 3–5% микрофлоры, заселяющей вагинальный биотоп, представлены более 20 видами анаэробов. Среди них особое внимание уделяют *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* spp. и *Candida* spp. (это наиболее частые этиологические факторы развития дисбиотических состояний). Количество *G. vaginalis* в норме составляет 10^6 КОЕ/мл. В большом количестве гарднереллы способны вызывать дисбиоз влагалища за счет таких факторов патогенности, как муколитические ферменты и гемолизин, а также выраженной адгезивной активности на влажной эпителии. *Mobiluncus* spp. выделяется не более чем у 5% здоровых женщин репродуктивного возраста (до 10^4 КОЕ/мл), при дисбиотических состояниях частота его обнаружения повышается до 30–50%. Высокая частота обнаружения гарднерелл и мобилункуса у сексуально активных женщин позволяет рассматривать эти микроорганизмы в качестве этиотропных факторов бактериального вагиноза [1, 10, 12, 17].

Дрожжеподобные грибы рода *Candida* spp. могут присутствовать во влагалище здоровых женщин, особенно сексуально активных, в концентрациях до 10^4 КОЕ/мл. В каждом третьем случае обнаруживается *C. albicans*. Под воздействием определенных факторов, в частности эстрогенов, специфические адгезины гриба и соответствующие им рецепторы эпителиоцитов влагалища активируются, в результате чего грибы *Candida* проявляют свои патогенные свойства, вызывая дисбиоз. Чем ниже pH вагинальной среды, тем больше их сродство к эпителию влагалища. Наиболее характерно это для *C. albicans*, в меньшей степени – для *C. glabrata* [5, 10, 21, 24].

Гормональный статус

На состояние микрофлоры влагалища женщин в сочетании со многими другими факторами большое влияние оказывает гормональный статус организма в целом (оптимальное соотношение эстрогенов и прогестерона). Установлено, что гормональные нарушения в организме женщины создают благоприятный фон для развития воспалительного процесса в нижних отделах гениталий [7, 16].

Слизистая оболочка влагалища реагирует на различные гормоны, но к эстрогенам она более чувствительна. Резистентность влагалища к инфекции во многом определяется насыщенностью организма эстрогенами, которые стимулируют пролиферацию многослойного плоского эпителия и повышают продукцию гликогена в поверхностных клетках. Непрерывно слущивающиеся эпителиальные клетки подвергаются цитолизу с высвобождением гликогена, который служит идеальным субстратом для жизнедеятельности и роста лактобактерий. При снижении уровня эстрогенов нарушается процесс образования гликогена, ухудшаются условия для жизнедеятельности лактобактерий, количество которых уменьшается. Это приводит к снижению колонизационной резистентности слизистой оболочки влагалища и шейки матки, увеличению количества факультативной микрофлоры, что создает благоприятные условия для развития и хронизации воспалительного процесса.

Второй путь влияния гормонов на защитные механизмы влагалища обеспечивается способностью прогестагенов снижать содержание сиаловой кислоты в слизи цервикального канала, что ведет к изменению ее биохимических свойств. Слизь становится более вязкой и резистентной для проникновения сперматозоидов и микроорганизмов.

Первичность гормональных нарушений при развитии воспалительного процесса подтверждается тем, что выраженность дисбиотических явлений в шейке матки и во влагалище мало зависит от этиологии воспалительного процесса, а в большей степени связана с характером гормональных нарушений. При гормональном дисбалансе обсемененность влагалища и цервикального канала условно-патогенными микроорганизмами обратно пропорциональна содержанию в них лакто- и бифидобактерий. Улучшение состояния микрофлоры цервикального канала и влагалища происходит при проведении противовоспалительной терапии и восстановлении резидентной микрофлоры до физиологической нормы. При этом восстановле-

ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Рис. 1. По результатам *in vitro* экспериментов было доказано, что штамм *L. Acidophilus* KS 400, используемый в препарате Гинофлор Э, обладает способностью вырабатывать перекись водорода и молочную кислоту. В течение 6–12 ч инкубации концентрация молочной кислоты в питательной среде возросла на 5 мг/мл, а показатель pH в культуре уменьшился на 2 единицы.

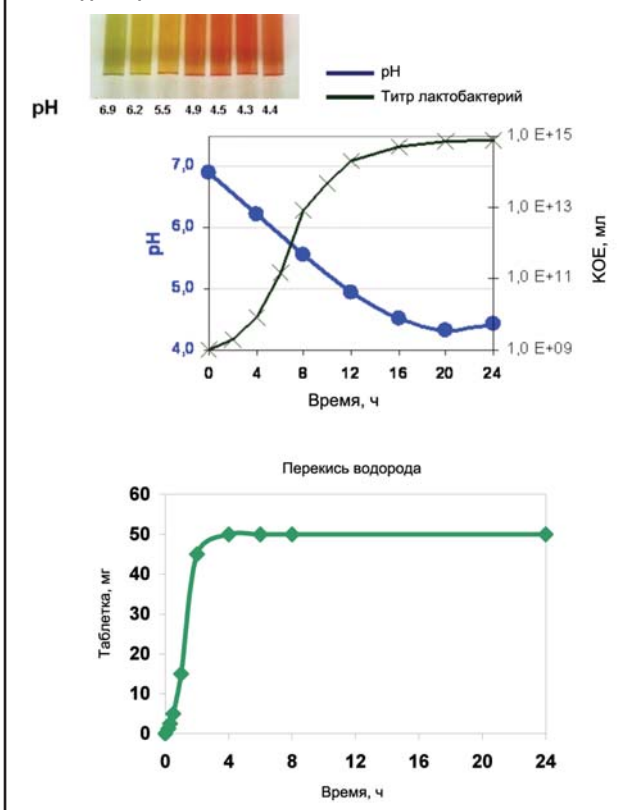
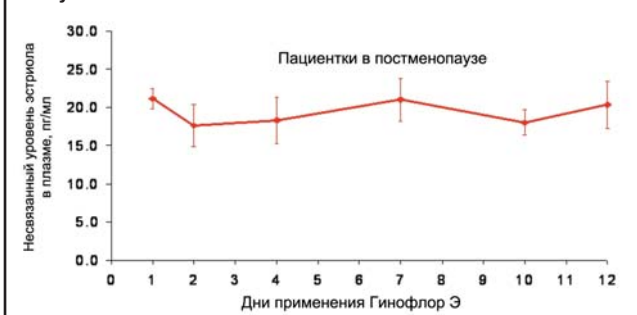


Рис. 2. После 12-го дня применения вагинальных таблеток в процессе лечения Гинофлором Э (1 раз в день) максимальная концентрация несвязанного эстриола в плазме крови не отличается от исходной, что свидетельствует об отсутствии системного всасывания.



ние лактобактерий происходит легче, чем бифидобактерий. Таким образом, состояние гормонального фона женщины является основополагающим в поддержании стабильности микробиоценоза, поскольку прямая взаимосвязь уровня эстрогенной насыщенности вагинального эпителия и концентрации гликогена обеспечивает энергетический субстрат для постоянной микрофлоры, в первую очередь лактобактерий [15].

Дисбаланс

Несмотря на существующие эволюционно сложившиеся механизмы противoinфекционной защиты нижнего отдела полового тракта женщины, имеется достаточно факторов, способных нарушать их баланс за счет, в том числе, чрезмерной вегетации и инвазии в вагинальный эпителий транзитной микрофлоры. Среди них медикаментозные

(нерациональная антибиотикотерапия, длительное применение комбинированных гормональных препаратов, внутриматочных спиралей и спермицидов с целью контрацепции) и анатомические факторы (несостоятельность мышц тазового дна), особенности гигиены (частые спринцевания и влажные тампоны), нарушения эндокринного статуса, преимущественно по типу гипоестрогении, иммунодефицитные состояния, частая смена половых партнеров. Возникающие на этом фоне дисбиотические состояния в виде патологической обсемененности, бактериального вагиноза и вагинита являются последовательными звеньями единого процесса, свидетельствующего о дисбалансе в экосистеме влагалища.

Патологическая обсемененность характеризуется преобладанием в вагинальном биотопе транзитных микроорганизмов без клинических проявлений; выявление ее возможно только лабораторными методами. На данной стадии транзитная микрофлора только адгезируется на клетках поверхностного слоя вагинального эпителия. При бактериологическом исследовании вагинальных выделений на фоне высокого титра анаэробов (10^5 – 10^7 КОЕ/мл) определяются и умеренные концентрации лактобацилл – 10^5 – 10^7 КОЕ/мл [1, 2, 5, 10]. Бактериальный вагиноз у каждой второй женщины клинически проявляется в виде зуда и жжения в области вульвы, диспареунии, обильных выделений из половых путей белого или серого цвета с неприятным «рыбным» запахом, обусловленным выделением летучих аминов – продуктов метаболизма анаэробов. При микроскопии преобладают анаэробы на фоне полного исчезновения или присутствия единичных лактобактерий. Наиболее достоверным признаком считается обнаружение при бактериоскопии так называемых ключевых клеток, которые представляют собой грамвариабельные палочки, адгезированные на поверхностном и промежуточном эпителии. При бактериологическом исследовании отмечаются резко сниженная концентрация лактобактерий (менее 10^4 КОЕ/мл) и значительный рост основных факторов заболевания *G. vaginalis* (10^7 – 10^9 КОЕ/мл), *Mobiluncus* spp. (более $10,0$ КОЕ/мл), *Bacteroides* spp. (более 10^5 КОЕ/мл), *Mycoplasma hominis* (более 10^4 КОЕ/мл) [8, 10, 23]. Оба варианта дисбиоза не сопровождаются воспалительной реакцией и могут встречаться у практически здоровых женщин. Если эти состояния не нарушают качество жизни женщины, они не нуждаются в медикаментозной коррекции.

Клинические проблемы

Вопросы своевременной диагностики, лечения и профилактики воспалительных заболеваний наружных половых органов весьма актуальны в наше время, так как несвоевременное выявление и неадекватное лечение приводит к хронизации процесса, что ухудшает прогноз в отношении генеративной функции женщин и является не только медицинской, но и социально-экономической проблемой.

В настоящее время хорошо изучен характер нарушения биоценоза при бактериальном вагинозе, представляющий снижение количества лакто- и бифидобактерий (особенно образующих перекиси) с бурной пролиферацией бактерий *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis* и прежде всего анаэробов (*Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Mobiluncus* spp., *Fusobacterium* spp. и др.). При этом происходит повышение pH вагинального содержимого.

Анаэробы начинают активно синтезировать летучие амины, имеющие неприятный, так называемый аминовый, запах гнилой рыбы.

Клиническое значение бактериального вагиноза в настоящее время неоспоримо, поскольку нарушение микроэкологии влагалища значительно повышает риск возникновения воспалительных заболеваний половых органов, в том числе послеродовых, самопроизвольного аборта, преждевременных родов, хориоамнионита, внутриутробного инфицирования плода, послеоперационных инфекционных осложнений.

Результаты международных клинических исследований показали, что лечение бактериального вагиноза антибакте-

риальными препаратами и антисептиками успешно в 75–80%, однако в течение 6 мес около 40–50% пациенток вновь испытывают симптомы бактериального вагиноза.

Эксперты были единодушны в том, что рациональная фармакотерапия бактериального вагиноза должна включать, помимо антибиотиков и антисептиков, препараты для восстановления нормального биоценоза влагалища.

Вагинит (простой или ассоциированный с бактериальным вагинозом) сопровождается воспалительной реакцией вследствие активации иммунного ответа. При микроскопическом исследовании при вагините во всех полях зрения выявляются лейкоциты и макрофаги (более 10 клеток), эпителий влагалища представлен клетками поверхностного и промежуточного слоев; при выраженном воспалительном процессе встречаются клетки параэпителиального слоя. Доминирующим биотопом является условно-патогенная анаэробная флора, причем чаще преобладает один какой-либо вид в высоком титре (10^5 – 10^8 КОЕ/мл). Лактобактерии отсутствуют полностью либо количество их скудно (менее 10^3 КОЕ/мл). В случае обнаружения трихомонад, диплококков, грибов, микоплазм, уреоплазм, хламидий, вирусов, микобактерий туберкулеза и дифтерийной палочки воспалительное заболевание влагалища относят к группе вагинитов, клинические проявления и методы лечения которых специфичны. Вне зависимости от этиологического агента основными проявлениями заболевания остаются патологические выделения, зуд, жжение в области вульвы, диспареуния и тянущие боли внизу живота [19, 20].

Нарушение физиологической вагинальной флоры происходит главным образом вследствие местного или системного лечения противомикробными средствами, в результате серьезных системных заболеваний, использования неправильных методов гигиены и лечения вагинальных инфекций. Антибактериальная терапия зачастую наносит вред нормальной вагинальной флоре. Обычно она восстанавливается в течение 2 нед после окончания лечения. В этот период женщина максимально предрасположена к рецидиву инфекции или повторному инфицированию. Для того чтобы надлежащим образом минимизировать этот риск, рекомендована восстановительная терапия лактобактериями по окончании курса противомикробной терапии.

Гинофлор Э

С этой целью был разработан препарат, содержащий в своем составе *Lactobacillus acidophilus* (H_2O_2 -продуцирующие штаммы) и эстриол. Являясь основными представителями нормальной микрофлоры влагалища, лактобактерии создают кислую среду, препятствуя попаданию в генитальный тракт и размножению условно-патогенных микробов, снижают риск рецидива. Поскольку лактобактерии способны закрепиться только на созревшем вагинальном эпителии, восстановление флоры без стимуляции роста эпителия не приведет к желаемому результату. Эстриол, входящий в состав препарата, действует только местно, не вызывая системного эффекта. Это связано с тем, что рецепторы к этому производному эстрогена находятся только во влагалище.

В связи с этим для профилактики повторных воспалительных поражений влагалища абсолютно необходимо одновременное восстановление как вагинального эпителия, так и микрофлоры.

Как только Гинофлор Э вступает во взаимодействие с вагинальным секретом, таблетка начинает расщепляться, высвобождая лиофилизированные бактерии и эстриол. Эксперименты *in vitro* показали, что в течение нескольких часов после применения препарата лактобациллы возобновляют свой метаболизм и снижают величину pH (рис. 1) [26, 27].

Позитивные эстрогенные эффекты, вызванные эстриолом, начинают проявляться быстро, и на протяжении курса лечения (6–12 дней) состояние пролиферативного зрелого вагинального эпителия постепенно улучшается.

Всасывание эстриола при применении вагинальных таблеток Гинофлора Э было исследовано у здоровых женщин в постменопаузе с атрофическим влагалищным эпителием.

ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

После одного интравагинального применения Гинофлора Э наблюдалось незначительное повышение концентрации несвязанного эстриола (биологически активной формы) в плазме в сравнении с базовым уровнем. Через 8 ч концентрация несвязанного эстриола возвращалась к нормальному уровню (рис. 2).

По данным G.Reid, A.Bucking, после повторного и 12-дневного применения Гинофлора Э (1 раз в день) уровень несвязанного эстриола в плазме не превышал его базальную концентрацию [25].

Благодаря низкой дозе эстриола (0,03 мг), местному его применению и ограниченной продолжительности лечения (6–12 дней), в организме женщины не происходит накопления эстриола и системные эффекты эстрогена маловероятны.

Экзогенный эстриол даже в малой дозе приводит к восстановлению пролиферирующего и зрелого эпителия и таким образом обеспечивает запас гликогена для питания *Lactobacillus*.

Так, терапевтический эффект Гинофлора заключается в восстановлении вагинальной микрофлоры путем введения экзогенных лактобацилл и улучшении состояния вагинального эпителия за счет наличия в составе препарата эстриола. Результатом этого является восстановление естественной защиты влагалища от условно-патогенной флоры, что предотвращает ближайший рецидив заболевания [26].

Таким образом, понимание особенностей нормоценоза вагинальной экосистемы и механизмов его регуляции позволяет правильно интерпретировать состояние дисбиоза, вырабатывать адекватную тактику ведения пациенток и предлагать профилактические мероприятия, направленные на прерывание цепи нарушений в экосистеме влагалища.

Литература

1. Анкирская АС., Муравьева ВВ. Клиническая микробиология. 2001; 3 (2): 190–4.
2. Белобородова Л.Г. Антибиотики и химиотерапия. 2002; 8: 20–8.
3. Блинова ЛП. Микробиология. 2003; 3: 109–13.
4. Буданов ПВ., Баев ОР. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2002; 1 (2): 73–6.
5. Венцовский БМ., Товстановская ВА, Янковский ДС. и др. Здоровье женщины. 2002; 3: 2–7.
6. Глушинова НА. Бюллетень сибирской медицины. 2003; 4: 50–8.
7. Долгушина ВФ., Долгушин ИИ. Инфекционная патология влагалища. В кн: Генитальные инфекции и патология шейки матки. 2004; 144–51.
8. Кафарская РИ., Коришнова О.Ф., Ефимов БА. и др. Журнал микробиологии. 2002; 6: 91–9.
9. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. СПб., 2001.
10. Коришнов ВМ., Гудиева ЗА, Ефимов БА. и др. Журнал микробиологии. 1999; 4: 74–8.
11. Коришнов ВМ., Володин НН, Ефимов БА. и др. Микробиология влагалища. Коррекция микрофлоры при вагинальных дисбактериозах. М., 1999.
12. Прилепская ВН, Назарова НМ. Новые технологии в контрацепции: гормональные рилизинг-системы. Гинекология. 2005; 7 (1): 41–4.
13. Рудакова ЕБ. Влагалищный дисбиоз и патология шейки матки. Патология шейки матки. Генитальные инфекции. 2006; 1: 52–5.
14. Радзинский ВЕ, Бондаренко КВ, Соколов МА. и др. Провоспалительные цитокины и их роль в генезе привычного невынашивания беременности. Гинекология. 2004; 6 (6): 43–6.
15. Савицкая КИ., Воробьев АА, Молочков НВ. Вестник РАМН. 2003; 9: 48–52.
16. Тихомиров АЛ, Олейник ЧГ. Бактериальный вагиноз. Методическое пособие. М., 2005; 4–14.
17. Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г., Сарсания С.И. Бактериальный вагиноз – современные представления, комплексное лечение. Методические рекомендации. М., 2005; с. 5–7, 11–9.
18. Шаршенов АК, Рыбалкина ЛД, Рыськельдиева В.Т. и др. Гинекологическая заболеваемость и нарушение репродуктивной функции у женщин в зависимости от метода регуляции рождаемости. Гинекология. 2005; 6: 308–10.
19. Archer et al. An open-label noncomparative study to evaluate the vagina and cervix of NuvaRing users. Fertil Steril 2002; 78 (Suppl 1): S25.
20. Dieben TO, Roumen FJ, Apter D. Efficacy, cycle control and user acceptability of a novel combined contraceptive vaginal ring. Obstet Gynecol 2003; 100: 585–93.
21. Novak A, de la Loge C, Abetz L et al. The combined contraceptive vaginal ring NuvaRing: an international study of user acceptability. Contraception 2003; 67: 187–94.
22. Roumen FJME, Boon ME, van Velzen D et al. The cervico-vaginal epithelium during 20 cycles use of a combined contraceptive vaginal ring. Hum Reprod 1996; 11: 2443–48.
23. Roumen FJME, Apter D, Mulders TMT et al. Efficacy, tolerability and acceptability of a novel contraceptive vaginal ring releasing etonogestrel and ethinylestradiol. Hum Reprod 2001; 16: 469–75.
24. Veres S et al. A comparison between the vaginal ring and oral contraceptives. Obstet Gynecol 2004; 104 (3): 555–63.
25. Reid G, Bucking A. The potential for probiotics to prevent bacterial vaginosis and preterm labor. Amer J Obstet Gynecol 2005; 189: 1202–08.
26. AO/WHO. Joint FAO/WHO Working Group report on food guidelines for the evaluation of probiotics in food. 2002 April. 30 May. London Ontario, Canada.
27. Donders GG, Bosmans E, Dekeersmaecker A, et al. Pathogenesis of abnormal vaginal bacterial flora. Am J Obstet Gynaecol 1991; 169: 441–3.

*