

DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-3-157-162

## Дисбиоз влагалища как междисциплинарная проблема. Взгляд с позиций гинеколога и иммунолога. Методы, пути и перспективы решения

### РЕЗЮМЕ

Развитие клинической практики и лечение заболеваний в современных условиях невозможны без использования системного подхода, т. е. комплекса методов, рассматривающих организм пациента в единстве и взаимодействии его органов и систем. Системный подход довольно давно стал неотъемлемым условием успешной диагностики, лечения и профилактики многих заболеваний. Причем настолько давно, что в некоторых случаях приобрел формализованный, условный характер. В то же время узкая специализация существенно изменила суть медицинской практики, а потому наиболее сложными для лечения и профилактики являются состояния, которые требуют междисциплинарного подхода. Одной из таких проблем, дисбиозу влагалища, и была посвящена беседа корреспондента «РМЖ» с сотрудником клиничко-диагностического отделения лечебно-реабилитационного отдела ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России гинекологом к.м.н. Т.Н. Бебневой и аллергологом-иммунологом ФГБУ «Поликлиника № 3» к.м.н. А.А. Дышковым.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** дисбиоз влагалища, бактериальный вагиноз, вульвовагинальный кандидоз, папилломавирусная инфекция, мукозальный иммунитет, топические иммуномодуляторы, глицирризиновая кислота.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Дисбиоз влагалища как междисциплинарная проблема. Взгляд с позиций гинеколога и иммунолога. Методы, пути и перспективы решения (интервью с Т.Н. Бебневой и А.А. Дышковым). РМЖ. Мать и дитя. 2020;3(3):157–162. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-3-157-162.

## Vaginal dysbiosis is an interdisciplinary issue. Perspectives from a gynecologist and immunologist. Methods, options, and prospects for addressing

### ABSTRACT

The advances in clinical practice and the treatment for various disorders in the current context are not possible without using a systemic approach, i.e., a set of methods that view a patient with respect to the whole and, in particular, the interactions between the organs and systems. Systemic approach is a prerequisite for the successful diagnosis, treatment, and prevention of many diseases. However, this approach is used for such a long time that sometimes it becomes a formal and conditional one. Meanwhile, narrow specialization has greatly changed the essence of medical practice. Therefore, the conditions which require an interdisciplinary approach are the most complex diseases to manage and prevent. We have interviewed T.N. Bebneva, Cand. of Sci. (Med.), the gynecologist of the Clinical Diagnostic Department of the Treatment and Rehabilitation Division of the National Medical Research Center of Endocrinology, and A.A. Dyshkovets, Cand. of Sci. (Med.), the allergist of the Polyclinics No. 3, on vaginal dysbiosis.

**KEYWORDS:** vaginal dysbiosis, bacterial vaginosis, vulvovaginal candidiasis, papillomavirus infection, mucous immunity, topical immunomodulators, glycyrrhizinic acid.

**FOR CITATION:** Vaginal dysbiosis is an interdisciplinary issue. Perspectives from a gynecologist and immunologist. Methods, options, and prospects for addressing (interview with T.N. Bebneva and A.A. Dyshkovets). Russian Journal of Woman and Child Health. 2020;3(3):157–162. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-3-157-162.

Актуальность проблемы дисбиозов урогенитального тракта определяется не только наиболее высокой их распространенностью в практике акушера-гинеколога и неблагоприятным влиянием на течение и исходы беременности, но и сложностью ее решения в рамках одной медицинской специальности.

Если рассматривать общую тенденцию в современной клинической практике, то, как правило, мы наблюдаем три основных подхода. Первый, определяемый медицинскими стандартами и федеральными рекомендациями, довольно консервативен и в большей степени опирается на лечение обострений (манифестаций) воспалительного процесса, вызванного патогенной

и условно-патогенной микрофлорой. Второй, так же как и первый, реализуется исключительно акушерами-гинекологами с привлечением средств и методов, включающих в себя лекарственные средства и пособия, направленные на нормализацию микрофлоры, химического гомеостаза слизистых оболочек, и топические иммуномодуляторы. И наконец, третий, довольно редко встречающийся подход — комплексное ведение пациентки группой специалистов (гастроэнтеролога, эндокринолога, аллерголога-иммунолога и проктолога) с учетом индивидуальных особенностей возникновения, течения заболевания и приоритета этиологических и патогенетических факторов данной группы нозологий.

Согласно мировой статистике, бактериальный вагиноз (БВ) занимает одно из первых мест среди заболеваний влагалища. Встречаемость его в популяции колеблется от 12% до 80% в зависимости от контингента обследованных женщин. Частота выявления заболевания у беременных достигает 37–40%. Та же картина характерна и для вульвовагинального кандидоза (ВВК): приблизительно 75% женщин переносят в течение жизни по крайней мере один эпизод этого заболевания, а у 40–50% из них развивается хотя бы один рецидив. Установить диагноз и провести лечение обострения — несложная задача для клинициста. Однако через некоторое время пациентка с высокой вероятностью возвращается к врачу с той же самой проблемой.

Что же является причиной длительного торпидного течения, распространенности в популяции и частого рецидивирования дисбиозов влагалища, в т. ч. и на фоне персистирующих вирусных инфекций урогенитального тракта?

С этим вопросом корреспондент «РМЖ» обратился к специалистам, занимающимся данной проблемой: сотруднику клинко-диагностического отделения лечебно-реабилитационного отдела ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России гинекологу к.м.н. Тамаре Николаевне Бебневой и аллергологу-иммунологу ФГБУ «Поликлиника № 3» к.м.н. Андрею Анатольевичу Дышковцу.

**Принято считать, что проблема дисбиоза влагалища в большинстве случаев связана с частой сменой половых партнеров, частыми половыми контактами и т. д. А что еще может быть причиной развития этой патологии?**



**Т.Н. Бебнева:** Прежде всего следует определить, что относится к дисбиозам влагалища. Этот собирательный термин включает в себя БВ, ВВК и неспецифический вагинит, который в последнее время называют аэробным вагинитом. При этом БВ занимает среди них лидирующие позиции. Одно из недавно проведенных исследований, в которое вошли 53 662 женщины, было посвящено изучению причин развития БВ. Среди факторов риска были выделены количество половых партнеров более 4 (58% обследованных), аборт в анамнезе (53,8%). Распространенность БВ была ниже среди пациенток, которые часто меняли белье (два раза в день; 36,9%), чем среди тех, кто менял его редко (раз в 2–4 дня; 57,6%), среди женщин, которые проводили гигиенические мероприятия чаще (40,2% против 53,9%).

Высокая частота вагинальных половых актов, беременность в анамнезе, курение сигарет, оральный и анальный секс увеличивали риск развития БВ. В 50% случаев БВ встречался у женщин, у которых в анамнезе уже был эпизод БВ. Повышенный риск БВ наблюдался у женщин, имеющих половые контакты с женщинами. Как видно, основной причиной все-таки являются сексуальные связи и большое число половых партнеров.

Что касается ВВК, то это мультифакторное заболевание, в развитии которого участвуют несколько компонентов: дисбаланс микробиоты влагалища, pH влагалища, гор-

мональная составляющая, сексуальная активность, предрасполагающие факторы, генетика и особенности штаммов гриба рода *Candida*. К предрасполагающим факторам следует отнести и снижение защитных сил организма. Отмечу, что после анаэробного бактериального вагиноза ВВК считается второй по распространенности вагинальной инфекцией, поражающей 75–80% женщин. Кстати, БВ и ВВК часто сочетаются, это еще раз косвенно указывает на нарушения в системе иммунной защиты слизистой оболочки влагалища. Здесь самое время передать слово иммунологу для более детального освещения причин и следствий, лежащих в основе этих нарушений.

**А.А. Дышковец:** Вполне справедливо будет утверждать, что почти во всех процессах воспалительного характера в организме человека иммунная система принимает то или иное участие. В частности, это касается и обсуждаемой нами сегодня проблемы. Говоря о БВ, клинические иммунологи рассматривают эту патологию скорее в глобальном плане, чем в узкоспециализированном.



Возникновение целого ряда заболеваний вульвы, влагалища и шейки матки, вызванных патогенной и условно-патогенной микрофлорой, но обретающих новые свойства на фоне изменений экологических и социальных условий существования человека в современном мире, — одна из серьезнейших проблем, с которыми пришлось столкнуться в конце XX — начале XXI столетия. С известной долей уверенности причинами такого положения, помимо промискуитета, можно назвать и изменчивость микроорганизмов, диагностическую и лечебную агрессию, скученность населения, протезирование функции иммунной системы вакцинами, сыворотками, гормонами, модуляторами, эволюционную неподготовленность населения к научно-технической революции, снижение качества жизни и здоровья, постарение, неполноценное питание, усиление миграционных процессов.

**Какова роль локального и системного иммунитета при воспалительных заболеваниях влагалища?**

**А.А. Дышковец:** Результаты ряда исследований дают основание считать, что хронические воспалительные заболевания вульвы, влагалища и шейки матки сопровождаются не только изменениями в клеточном и гуморальном звеньях иммунной системы и митохондриальной оксидативной системе, но и нарушениями биоценоза влагалища и мукозальных факторов резистентности, зависимых, в свою очередь, от микрофлоры толстого кишечника, эндокринного статуса и кровообращения в области малого таза, обеспечивающих нормальный гомеостаз этой зоны организма. Помимо нормальной микрофлоры влагалища важную роль в поддержании противоинойфекционной защиты органов репродуктивной системы женщины имеет локальный иммунитет слизистых оболочек, основным эффекторным звеном которого служит система иммуноглобулинов (Ig). Во влагалищном содержимом и в слизи цервикального канала выявлены Ig всех классов (A, G, M), однако преобладающим является IgA.

### Являются ли вирусно-бактериальные ассоциации следствием нарушений иммунной защиты или, наоборот, их причиной?

**Т.Н. Бебнева:** В настоящее время в научной среде активно изучаются и обсуждаются причины персистенции инфекции, вызванной вирусом папилломы человека (ВПЧ). Так вот одной из причин признан БВ. Разнообразие вагинальной микробиоты влагалища в сочетании с уменьшением относительной численности *Lactobacillus spp.* — фактор риска инфицирования и персистенции ВПЧ, а также развития предрака и рака шейки матки. Считается, что сиалидазы и другие вырабатываемые условно-патогенной флорой ферменты при БВ разрушают клетки многослойного плоского эпителия, таким образом создавая условия для инфицирования и персистенции ВПЧ-инфекции. Нельзя не сказать и о таком важном моменте, как эктопия шейки матки, которая является вариантом нормы, но в то же время и очень уязвимой зоной как для бактериальной, так и для вирусной инфекции, что способствует развитию хронического цервицита и препятствует нормальной эпителизации.

Сроки эпителизации могут значительно варьировать в зависимости от эндокринного статуса, приема комбинированных оральных контрацептивов, хронических воспалительных процессов, частоты половых контактов с разными партнерами. Подростки и молодые женщины имеют большую площадь эктопии по сравнению с женщинами более позднего репродуктивного возраста, и под цилиндрическим эпителием находится большое число резервных клеток, являющихся мишенью для ВПЧ.

**А.А. Дышковец:** Следует признать, что БВ может возникать вследствие нарушений мукозального иммунитета, биоценоза влагалища и сбоя в работе оксидативной системы, а также самостоятельно стать причиной нарушений, приводящих к переходу субклинических форм персистирующих вирусных инфекций урогенитального тракта в клинические. Если мы говорим о персистирующих вирусных инфекциях, вызванных ВПЧ и герпесвирусами, то здесь ситуация гораздо сложнее, чем при бактериальной инфекции, так как данные типы вирусов имеют способность уходить из-под контроля иммунной системы. Поясню это на примере папилломавирусной инфекции.

Основными механизмами защиты организма в условиях «уклонения» ВПЧ от иммунного ответа могут быть: наличие антител (секреторный IgA — sIgA) в цервикальной слизи к основному белку капсида L1 (мукозальный иммунитет); стимуляция клеточных компонентов, участвующих в распознавании и эффекторных реакциях (адаптивный клеточный иммунитет); выработка цитокинов кератиноцитами (врожденный клеточный иммунитет).

Среди цитокинов основными являются:

- ♦ трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), который является элементом обратной регуляции иммунного ответа, и прежде всего воспалительной реакции;
- ♦ фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) — один из самых важных факторов защиты от внутриклеточных паразитов, включая вирусы;
- ♦ интерлейкины (IL), например IL-1, которые обеспечивают мобилизацию воспалительного ответа;
- ♦ интерфероны I типа (IFN- $\alpha$  и IFN- $\beta$ ), оказывающие цитопатический эффект, и II типа (IFN- $\gamma$ ) — обеспечивающие поляризацию иммунного ответа Th1/Th2 (Т-клеточный иммунный ответ / В-клеточный (гуморальный) ответ).

При сочетании БВ с ВПЧ-инфекцией значительно снижается вероятность естественной элиминации вирусных частиц и возрастает риск развития ассоциированной патологии, в т. ч. и экзофитных кондилом, интраэпителиальной дисплазии, плоскоклеточной интраэпителиальной неоплазии. При этом нарушение влагалищного микробиоценоза также может привести к активации неопластических процессов в цервиковагинальной зоне.

Большинство инфекционных агентов, способных вызывать длительное вялотекущее хроническое воспаление, «избегают» контроля иммунной системы, создавая ситуацию неполноценного иммунного ответа. Данная картина характерна для персистенции ВПЧ и вируса простого герпеса, а также вирусно-бактериальных ассоциаций. При этом не стоит забывать, что с каждым рецидивом (тех инфекций, у которых существует рецидивный сценарий) степень нарушения функций иммунной системы может нарастать. Вопрос об инфекционных ассоциациях ставился относительно инфекций, передаваемых половым путем, очень давно, как причине неэффективности антибактериальной терапии. В настоящее время появились дополнительные объяснения торпидности подобных состояний. К ним относят:

- ♦ формирование бактериально-лимфоцитарных пленок при БВ. Это один из механизмов защиты бактерий от окружающей среды, в т. ч. и иммунной системы. Биопленка — единый многоклеточный организм с присущим ему циклом развития и кооперативным поведением составляющих его особей, что координируется системой *Quorum sensing*, основанной на социальном поведении членов микробного сообщества;
- ♦ возникновение интерферонорезистентности при длительном применении системных препаратов интерферона и индукторов интерферона.

Исследования, касающиеся роли бактериальных ассоциаций, до сих пор не дают ответов на существующие и вновь возникающие вопросы.

**С учетом вышесказанного является ли основной концепцией в лечении БВ, ВВК и других дисбиотических состояний использование не только антибактериальных и противогрибковых препаратов, но и препаратов, улучшающих состояние иммунной защиты?**

**Т.Н. Бебнева:** В случае диагностики одного из вышеперечисленных дисбиозов, но при этом в сочетании с вирусной инфекцией, целесообразно после коррекции последних рекомендовать противовирусные препараты. Одним из таких препаратов является глицирризиновая кислота, которая обладает рядом эффектов: противовирусным действием на разные типы ДНК и РНК вирусов *in vitro* и *in vivo* (*Varicella zoster*; вирус простого герпеса 1 и 2 типов; цитомегаловирус, различные типы ВПЧ, в т. ч. онкогенные). Активированная глицирризиновая кислота прерывает репликацию вирусов на ранних стадиях, вызывает выход вириона из капсида, тем самым не допуская его проникновение в клетки. Кроме того, обладает противовоспалительной активностью, сочетающейся со стимулирующим влиянием на гуморальные и клеточные факторы иммунитета. Важно также отметить ее регенерирующее действие, обусловленное улучшением репарации кожи и слизистых шейки матки и влагалища. Учитывая, что рецидивы БВ встречаются в 30% случаев в первые 3–6 мес. после лечения, важно понимать необходимость назначения препаратов, которые обладают вышеперечисленными свойствами.

**А.А. Дышковец:** Концепция применения системных иммуномодуляторов «по умолчанию» для БВ неприемлема. Важен дифференцированный подход и разделение средств иммунокоррекции с учетом их точек приложения и выраженности системного действия. Концепция иммунокорригирующей терапии БВ должна опираться прежде всего на комплексный подход с выделением в общем алгоритме поэтапных приоритетов этиотропного лечения, подключения к терапии смежных специалистов при появляющихся к этому объективных показаниях.

В связи с вышесказанным перед клиницистом возникают два вопроса: о необходимости коррекции и выборе метода коррекции описанных нарушений слизистых влагалища и шейки матки у пациенток с персистирующими и манифестирующими вирусными инфекциями на фоне дисбиоза влагалища. Справедливости ради стоит отметить, что многопричинность патологических процессов, возникающих параллельно или последовательно и усугубляющих течение БВ, априори обуславливает сложность выбора средств коррекции, так как по-настоящему универсальных средств с достаточным уровнем доказательности на сегодняшний день не существует. Использование средств системной иммунокоррекции требует взвешенного и обоснованного подхода. Большинство иммуномодуляторов для парентерального и энтерального приема имеют ряд существенных ограничений и недостаточную доказательную базу по вышесказанным нозологиям. Поэтому в большинстве случаев целесообразно использовать лекарственные средства топической направленности, т. е. действующие непосредственно в очаге воспаления, а применение системных средств тщательно обосновывать.

В настоящее время принято выделять следующие группы топических лекарственных средств.

1. *Биотерапевтические препараты:* биомассы лакто- или бифидобактерий в активном или лиофилизированном состоянии (ацилакт, лактобактерин, бифидумбактерин, бифидин). Ограничением биотерапевтических препаратов, используемых в настоящее время в акушерстве и гинекологии для коррекции состояния микрофлоры влагалища, является то, что они содержат штаммы бифидобактерий или лактобактерий, выделенные из кишечника людей. При попадании в нехарактерную для их обитания нишу (влагалище) эти микроорганизмы, обладающие слабой адгезивной активностью по отношению к вагинальным эпителиоцитам, не в состоянии прижиться там на продолжительное время.
2. *Комбинированные препараты,* например гель с молочной кислотой и метронидазолом. Однако при их использовании корректируются лишь нарушения в оксидативной системе и частично в микробиоте, а применение ограничено во времени.
3. *Монопрепараты с комплексным действием.* Активированная глицирризиновая кислота (спрей Эпигин интим) нормализует локальное соотношение цитокинов Th1 и Th2, снижает уровень IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha$  до оптимальных значений, повышает содержание IL-4, IL-10, уменьшает концентрацию IgG и увеличивает концентрацию IgA и IgM, оказывает противовирусное действие (прерывает репликацию вируса на ранней стадии и потенцирует выход вири-

она из капсида) и противовоспалительное действие (тормозит выброс кининов и простагландина). Применение практически не имеет ограничений по длительности и не зависит от фазы воспаления. Хорошо комбинируется с препаратами других групп вплоть до синергетического эффекта. Регенерирующее действие обеспечивает восстановление целостности слизистой и ее функциональной активности. Средство показано как для лечения, так и для профилактики рецидивов генитальных инфекций.

#### 4. *Топические иммуномодуляторы:*

а) цитокиновые: суперлимф (стандартизированный комплекс цитокинов IL-1, IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$ , фактора ингибирующего миграцию фагоцитов, трансформирующего фактора роста). Усиливает функциональную активность макрофагов и пролиферативную активность фибробластов, активирует выход лизосомальных ферментов. Однако максимальную эффективность он проявляет лишь в присутствии вирусного или бактериального агентов, а также не показан для профилактического применения;

б) интерфероны: генферон и виферон (интерферон альфа-2b). Подавляют репликацию РНК- и ДНК-содержащих вирусов. Иммуномодулирующие свойства интерферона альфа-2b, такие как усиление фагоцитарной активности макрофагов, увеличение специфической цитотоксичности лимфоцитов к клеткам-мишеням, обуславливают его опосредованную антибактериальную активность;

в) синтетические, например полиоксидоний (суппозитории). Эффект препарата обеспечивается прямой активацией фагоцитов и естественных киллеров, а также стимуляцией антителообразования.

Две последние подгруппы препаратов правильнее было бы отнести к условно-топическим препаратам, так как ввиду особенностей механизма действия их эффекты не могут быть строго ограничены зоной слизистой оболочки.

Выше приведены лишь основные группы препаратов. И список этот постоянно пополняется. Еще раз отметим, что речь идет о топических лекарственных средствах, почти не имеющих ограничений в применении там, где системные иммуномодуляторы противопоказаны.

Из системных препаратов узкой направленности перспективны в использовании лечебные вакцины. В прошлом довольно эффективными показали себя солкотриховак и уросолкотриховак. Из современных — мукозальная вакцина, способствующая продукции антигенспецифического IgA слизистой оболочки и IgG крови на уровнях, способных вызывать эффективную иммунную индукцию (пока это только экспериментальные разработки и результаты клинических испытаний еще недоступны).

При выборе препаратов для лечения БВ необходимо строго обосновывать назначение системных иммуномодуляторов, режим дозирования и длительность применения, а также учитывать показания и доказанную эффективность применения этой группы препаратов. При обследовании пациенток с БВ следует обязательно уточнять частоту и длительность использования иммуномодуляторов, которые, возможно, назначались ранее, но по другим показаниям.

Важная особенность топических иммуно- и биопрепаратов заключается в том, что их можно назначать как с профилактической, так и с лечебной целью. Длительность их применения обусловлена лишь эффективностью

и клиническими показаниями. Более широкие показания и хорошая сочетаемость с препаратами других групп делают топические иммуномодуляторы приоритетными при хроническом воспалении. Низкий риск возникновения нежелательных эффектов со стороны системного иммунного ответа, других органов и систем, чувствительных к регуляторам воспаления, ставит эти препараты в ряд средств с высоким индексом безопасности.

На сегодняшний день ситуация с выбором препаратов осложняется тем, что не существует стандартизированной общепринятой и общедоступной методики оценки состояния мукозального иммунитета влагалища. Современные разработки, такие, например, как «Способ оценки состояния мукозального иммунитета при урогенитальной инфекции у беременных», остаются лишь научными разработками. Проблемой является даже простое определение IgA в вагинальной слизи, не говоря уже о стандартном методе оценки микробиоты влагалища. Споры о «золотом стандарте» оценки БВ ведутся по настоящее время. Клинические критерии БВ (критерии Амсея), микроскопический метод с оценкой баллов по Nugent, микроскопический метод в соответствии со шкалой Ison — Нау являются косвенными, оставляют много неразрешенных вопросов и применяются с неодинаковой частотой в разных медицинских сообществах. Новые молекулярные технологии, такие как пиросеквенирование, MALDI-TOF масс-спектрометрия, техники ДНК-микрочипов, являются более перспективными для изучения микробиоты влагалища в норме и при патологии, но они малодоступны для обычного клинициста.

В заключение еще раз хотелось бы акцентировать внимание на том, что эффективное лечение дисбиотических состояний влагалища на современном этапе, безусловно, невозможно без комплексного подхода: патогенетического медикаментозного лечения с учетом фазы течения заболевания, изменения режима и рациона питания, образа жизни и половых отношений. Особое внимание следует уделять ведению и контролю периода реабилитации, профилактике повторных обострений.

#### Благодарность

Редакция благодарит компанию «Инвар» за помощь в организации и проведении интервью.

#### Acknowledgment

Editorial Board is grateful to LLC “Invar” for the assistance to organize and manage the interview.

#### Список рекомендуемой литературы

- Абакарова П.Р., Прилепская В.Н. ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки. Возможности комплексной терапии. Гинекология. 2017;19(5):4–9. DOI: 10.26442/2079-5696\_19.5.4-9.
- Аллергология и иммунология: национальное руководство. Под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.
- Боровиков И.О., Куценко И.И., Кравцова Е.И., Булгакова В.П. Место активированной глицирризиновой кислоты в лечении и профилактике ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки. Медицинский совет. 2017;(2):116–121. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-2-116-121.
- Воропаева Е.А., Афанасьев С.С., Алешкин В.А. Место микробиотопов и иммуноглобулинов влагалища в диагностике и оценке эффективности лечения уреоплазмоза у женщин: Методические рекомендации. М.; 2005.
- Зарубаев В.В., Аникин В.Б., Смирнов В.С. Противовирусная активность глицерретовой и глицирризиновой кислоты. Инфекция и иммунитет. 2016;6(3):199–206. DOI: 10.15789/2220-7619-2016-3-199-206.

- Земсков А.М., Есауленко И.Э., Черешнев В.А. и др. Курс лекций по клинической иммунофизиологии. Воронеж: Ритм; 2017.
- Иммуноагрессивное действие эколого-гигиенических факторов. Под ред. А.И. Потапова. М.: Медицина; 2011.
- Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей. СПб.: СпецЛит; 2011.
- Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: Фолиант; 2008.
- Кононова И.Н. Интегральная оценка цервик-вагинального микробиома и мукозального иммунитета у пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями (обзор литературы). Вестник уральской медицинской академической науки. 2015;4:126–132.
- Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х. и др. Эффективность и безопасность глюкозаминилмурамилдипептида в лечении заболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека: систематический обзор. Акушерство, гинекология и репродукция. 2019;13(2):132–154. DOI: 10.17749/23137347.2019.13.2.132-154.
- Медицинская вирусология: руководство. Под ред. Д.К. Львова. М.: Медицинское информационное агентство; 2008.
- Назарова В.В., Шипицына Е.В., Шалепо К.В., Савичева А.М. Бактериальные сообщества, формирующие микробиоту влагалища в норме и при бактериальном вагинозе. Журнал акушерства и женских болезней. 2017;66(6):30–43. DOI: 10.17816/JOWD66630-43.
- Огрязко И.Н., Семенов Д.М. Распространенность и клинические формы эктопии шейки матки среди женщин репродуктивного возраста. Вестник ВГМУ. 2013;3(12):72–77.
- Прилепская В.Н., Рудакова Е.Б., Кононов А.В. Эктопия и эрозия шейки матки. М.: МЕДпресс-информ; 2002.
- Савченко Т.Н., Алешкин В.А., Афанасьев С.С. и др. Особенности изменений вагинального биотопа при различном течении герпесвирусной инфекции во время беременности. Иммунология. 2017;38(2):96–100. DOI: 10.18821/0206-4952-2017-38-2-96-100.
- Хаитов Р.М., Атауллаханова Р.И., Шульженко А.Е. Иммунотерапия: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018.
- Bitew A., Abebaw Y., Bekele D., Mihret A. Prevalence of bacterial vaginosis and associated risk factors among women complaining of genital tract infection. Int J Microbiol. 2017;2017:4919404. DOI: 10.1155/2017/4919404.
- Dadar M., Tiwari R., Karthik K. et al. Candida albicans — biology, molecular characterization, pathogenicity, and advances in diagnosis and control — an update. Microb Pathog. 2018;117:128–138. DOI: 10.1016/j.micpath.2018.02.028.
- Decena D.C.D., Co J.T., Manalastas R.M. et al. Metronidazole with Lactacyd vaginal gel in bacterial vaginosis. J Obstet Gynaecol Res. 2006;32(2):243–251. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2006.00383.x.
- Deorukhkar S.C., Saini S., Mathew S. Non-albicans Candida Infection: An Emerging Threat. Interdiscip Perspect Infect Dis. 2014;2014:615958. DOI: 10.1155/2014/615958.
- Hiroshi K. Daj M. patent application 2012140064/15, 01.03.2011 “Medicinal antigen carrier enabling transmucosal and transdermal administration, method of mucosal immunity induction, mucosal vaccine and related drug delivery system”.
- Li X.-D., Wang C.C., Zhang X.J. et al. Risk factors for bacterial vaginosis: results from a cross-sectional study having a sample of 53,652 women. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2014;33(9):1525–1532. DOI: 10.1007/s10096-014-2103-1.
- Mazzulli T., Simor A.E., Low D.E. Reproducibility of interpretation of Gram-stained vaginal smears for the diagnosis of bacterial vaginosis. J Clin Microbiol. 1990;28(7):1506–1508.
- Paladine H.L., Desai U.A. Vaginitis: diagnosis and treatment. Am Fam Physician. 2018;97(5):321–329. PMID: 29671516.

#### Recommended reading materials

- Abakarova P.R., Prilepskaya V.N. HPV-associated diseases of the cervix. Complex therapy options. Gynecology. 2017;19(5):4–9 (in Russ.). DOI: 10.26442/2079-5696\_19.5.4-9.
- Bitew A., Abebaw Y., Bekele D., Mihret A. Prevalence of bacterial vaginosis and associated risk factors among women complaining of genital tract infection. Int J Microbiol. 2017;2017:4919404. DOI: 10.1155/2017/4919404.
- Borovikov I.O., Kucenko I.I., Kravcova E.I., Bulgakova V.P. The place of “Epigen spray” in the treatment and prevention HPV-associated lesions of the cervix. Meditsinskiy sovet. 2017;(2):116–121 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2017-2-116-121.

4. Dadar M., Tiwari R., Karthik K. et al. *Candida albicans* — biology, molecular characterization, pathogenicity, and advances in diagnosis and control — an update. *Microb Pathog.* 2018;117:128–138. DOI: 10.1016/j.micpath.2018.02.028.
5. Decena D.C.D., Co J.T., Manalastas R.M. et al. Metronidazole with Lactacyd vaginal gel in bacterial vaginosis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2006;32(2):243–251. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2006.00383.x.
6. Deorukhkar S.C., Saini S., Mathew S. Non-albicans *Candida* Infection: An Emerging Threat. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2014;2014:615958. DOI: 10.1155/2014/615958.
7. Hiroshi K. Daj M. patent application 2012140064/15, 01.03.2011 "Medicinal antigen carrier enabling transmucosal and transdermal administration, method of mucosal immunity induction, mucosal vaccine and related drug delivery system".
8. Isakov V.A., Arkhipova E.I., Isakov D.V. *Human herpesvirus infections: A guide for physicians.* St. Petersburg: SpetsLit; 2011 (in Russ.).
9. Ketlinsky S.A., Simbirtsev A.S. *Cytokines.* SPb: Foliant; 2008 (in Russ.).
10. Khaitov R.M., Ataulakhanova R.I., Shulzhenko A.E. *Immunotherapy. A guide for doctors.* M.: GEOTAR-Media; 2018 (in Russ.).
11. Khaitov R.M., Ilyina N.I. eds. *Allergology and Immunology: National Guidelines.* M.: GEOTAR-Media; 2014 (in Russ.).
12. Kononova I.N. Integral assessment cervico vaginal microbiome and mucosal immunity in patient with cervical intraepithelial dysplasia (review). *Journal of Ural Medical Academic Science.* 2015;4:126–132 (in Russ.).
13. Li X.-D., Wang C.C., Zhang X.J. et al. Risk factors for bacterial vaginosis: results from a cross-sectional study having a sample of 53,652 women. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014;33(9):1525–1532. DOI: 10.1007/s10096-014-2103-1.
14. Lvov D.K., ed. *Medical Virology: A Manual.* Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2008 (in Russ.).
15. Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Khizroeva J. Kh. et al. Efficacy and safety of glucosaminylmuramyl dipeptide in treatment of human papillomavirus-associated diseases: a systematic review. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2019;13(2):132–154 (in Russ.). DOI: 10.17749/23137347.2019.13.2.132-154.
16. Mazzulli T., Simor A.E., Low D.E. Reproducibility of interpretation of Gram-stained vaginal smears for the diagnosis of bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol.* 1990;28(7):1506–1508.
17. Nazarova V.V., Shipitsyna E.V., Shalepo K.V., Savicheva A.M. Bacterial communities forming the vaginal micro-ecosystem in norm and in bacterial vaginosis. *Journal of obstetrics and women's diseases.* 2017;66(6):30–43 (in Russ.). DOI: 10.17816/JOWD66630-43.
18. Ogrizko I.N., Semenov D.M. Prevalence and clinical forms of cervical ectopia among women of reproductive age. *Vestnik VGMU.* 2013;3(12):72–77 (in Russ.).
19. Paladine H.L., Desai U.A. Vaginitis: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician.* 2018;97(5):321–329. PMID: 29671516.
20. Potapov A.I. ed. *Immunoaggressive action of ecological and hygienic factors.* M.: Medicine; 2011 (in Russ.).
21. Prilepskaya V.N., Rudakova E.B., Kononov A.V. Ectopia and cervical erosion. M.: MEDpress-inform; 2002 (in Russ.).
22. Savchenko T.N., Aleshkin V.A., Afanasiev S.S. et al. Peculiarities of changes in the vaginal biotope for various herpes virus infection during pregnancy. *Immunologiya.* 2017;38(2):96–100. DOI: 10.18821/0206-4952-2017-38-2-96-100.
23. Voropaeva E.A., Afanasyev S.S., Aleshkin V.A. The place of vaginal microbiotopes and immunoglobulins in the diagnosis and evaluation of the effectiveness of treatment of ureaplasmosis in women: Methodical recommendations. M.; 2005 (in Russ.).
24. Zarubaev V.V., Anikin V.B., Smirnov V.S. Antiviral activity of glycyrrhetic and glycyrrhizic acids. *Russian Journal of Infection and Immunity.* 2016;6(3):199–206 (in Russ.). DOI: 10.15789/2220-7619-2016-3-199-206.
25. Zemskov A.M., Esaulenko I.E., Chereshnev V.A. et al. *A course of lectures on clinical immunophysiology.* Voronezh: Rhythm; 2017 (in Russ.).