

Нові підходи у лікуванні ерозії шийки матки і вагінальної атрофії

Вл.В. Подольський, В.В. Подольський

Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України, м. Київ

Терапевтичне застосування різних матеріалів давно відомо у медичній практиці. Використання полімерів у стоматологічній хірургії, хірургії ока, хірургії серця та інших областях сьогодні значно поширене у більшості країн. Речовини, які взаємодіють з клітинами людини, називаються біоматеріалами. Однак багато питань взаємодії між клітинами людини і синтезованими матеріалами залишаються невирішеними, наприклад такі, як сумісність і деградація у разі протезування. Розроблення комбінованих матеріалів, що містять людські білки або клітини і складні полімери, є перспективною галуззю розвитку медицини. Позаклітинний матрикс (ЕСМ) є допоміжною речовиною для кожної клітини людського організму, що містить білки і макромоллекули. Речовини, отримані з ЕСМ, сьогодні широко використовуються в якості біоматеріалів, таких, як колаген і гіалуронова кислота.

Велика кількість досліджень, присвячених вивченню впливу гіалуронової кислоти на організм людини, дозволила визначити її основні властивості, завдяки яким гіалуронову кислоту широко застосовують у медичній, фармацевтичній і косметичній промисловості, а саме – за її високу біодоступність, здатність до розкладання, відсутність реакції імунної системи на цю сполуку, а також за її в'язкоеластичність. Такі властивості гіалуронової кислоти забезпечують можливість її використання в акушерській та гінекологічній практиці.

Вагінальні супозиторії з гіалуроновою кислотою і лікарськими рослинами стають популярними засобами, оскільки є безпечними і ефективними, на що звертають увагу лікарі та пацієнтки.

Препарати Гіаль-Ероз та Гіаль-Мено, які представлені у вигляді супозиторіїв, є оптимальною лікарською формою для інтравагінального застосування. Використання препаратів Гіаль-Ероз та Гіаль-Мено, які мають різні механізми відновлення слизової оболонки піхви, може стати ефективною ланкою комплексної терапії у жінок з ерозією шийки матки і атрофічним вагінітом.

Ключові слова: ерозія шийки матки, вагінальна атрофія, жінки, гіалуронова кислота, вітаміни, постменопаузальний період, Гіаль-Ероз, Гіаль-Мено.

New approaches in the treatment of cervical erosion and vaginal atrophy

Vi. V Podolsky, V. V Podolsky

The therapeutic use of various materials has long been known in medical practice. The use of polymers in dental surgery, eye surgery, heart surgery and other areas today is widespread in most countries. Substances that interact with human cells are called biomaterials. However, many issues of the interaction between human cells and synthesized materials remain unresolved, for example, such as compatibility and degradation in the case of prosthetics. The development of combined materials containing human proteins or cells and complex polymers is a promising industry in the development of medicine.

The extracellular matrix (ECM) is an auxiliary substance for each cell of the human body, contains proteins and macromolecules. Substances derived from ECM are now widely used as biomaterials, such as collagen and hyaluronic acid.

A large number of studies on the effect of hyaluronic acid on the human body, allowed us to determine its main properties, due to which hyaluronic acid is widely used in the medical, pharmaceutical and cosmetic industries, namely, for its high bioavailability, degradability, and lack of response of the immune system to this compound, as well as for its viscoelasticity. Such properties of hyaluronic acid provide the possibility of its use in obstetric and gynecological practice.

Vaginal suppositories with hyaluronic acid and medicinal plants are becoming popular because they are safe and effective, which doctors and patients pay attention to.

The preparations Gial-Eroz and Gial-Meno, which are presented in the form of suppositories, are the optimal dosage form for intravaginal use. The use of Gial-Eroz and Gial-Meno drugs, which have various mechanisms for restoring the vaginal mucosa, can be an effective part of complex therapy in women with cervical erosion and atrophic vaginitis.

Key words: cervical erosion, vaginal atrophy, women, hyaluronic acid, vitamins, postmenopausal period, Gial-Eroz, Gial-Meno.

Новые подходы в лечении эрозии шейки матки и вагинальной атрофии

Вл.В. Подольский, В.В. Подольский

Терапевтическое применение различных материалов давно известно в медицинской практике. Использование полимеров в стоматологической хирургии, хирургии глаза, хирургии сердца и других областях сегодня широко распространено в большинстве стран. Вещества, которые взаимодействуют с клетками человека, называются биоматериалами. Однако многие вопросы взаимодействия между клетками человека и синтезированными материалами остаются нерешенными, например такие, как совместимость и деградация в случае протезирования. Разработка комбинированных материалов, содержащих человеческие белки или клетки и сложные полимеры, является перспективной отраслью развития медицины.

Внеклеточный матрикс (ЕСМ) является вспомогательным веществом для каждой клетки человеческого организма, содержит белки и макромоллекулы. Вещества, полученные из ЕСМ, сегодня широко используются в качестве биоматериалов, таких, как коллаген и гиалуронова кислота.

Большое количество исследований, посвященных изучению влияния гиалуронової кислоти на организм человека, позволило определить ее основные свойства, благодаря которым гиалуронова кислота широко используется в медицинской, фармацевтической и косметической промышленности, а именно – за ее высокую біодоступність, способность к разложению, отсутствие реакции иммунной системы на это соединение, а также за ее в'язкоеластичність. Такие свойства гиалуронової кислоти обеспечивают возможность ее применения в акушерской и гинекологической практике.

Вагинальные супозитории с гиалуронової кислотою и лекарственными растениями становятся популярными средствами, поскольку являются безопасными и эффективными, на что обращают внимание врачи и пациентки.

Препараты Гиаль-Эроз и Гиаль-Мено, которые представлены в виде суппозиториев, являются оптимальной лекарственной формой для интравагинального применения. Использование препаратов Гиаль-Эроз и Гиаль-Мено, которые обладают различными механизмами восстановления слизистой оболочки влагалища, может стать эффективным звеном комплексной терапии у женщин с эрозией шейки матки и атрофическим вагинитом.

Ключевые слова: эрозия шейки матки, вагинальная атрофия, женщины, гиалуроновая кислота, витамины, постменопаузальный период, Гиаль-Эроз, Гиаль-Мено.

Терапевтичне застосування різних матеріалів давно відомо у медичній практиці [2]. Використання полімерів у стоматологічній хірургії, хірургії ока, хірургії серця та інших областях сьогодні значно поширене у більшості країн [6]. Речовини, які взаємодіють з клітинами людини, називаються біоматеріалами. Однак багато питань взаємодії між клітинами людини і синтезованими матеріалами залишаються невирішеними, наприклад, такі, як сумісність і деградація у разі протезування [1, 3]. Розроблення комбінованих матеріалів, що містять людські білки або клітини і складні полімери, є перспективною галуззю розвитку медицини [5].

Позаклітинний матрикс (ЕСМ) є допоміжною речовиною для кожної клітини людського організму, що містить білки і макромолекули. Речовини, отримані з ЕСМ, сьогодні широко використовуються в якості біоматеріалів, таких, як колаген і гіалуронові кислоти [4, 6].

Велика кількість досліджень, присвячених вивченню впливу гіалуронової кислоти на організм людини, дозволила визначити її основні властивості, завдяки яким гіалуронову кислоту широко застосовують у медичній, фармацевтичній і косметичній промисловості, а саме – за її високу біодоступність, здатність до розкладання, відсутність реакції імунної системи на ці сполуки, а також за її в'язкоеластичність. Такі властивості гіалуронової кислоти забезпечують можливість її використання в акушерській та гінекологічній практиці.

Слід зазначити, що в'язкоеластичність є змінним параметром для гіалуронової кислоти, який залежить від рН навколишнього середовища. Це пов'язано з наявністю гідрофобних ділянок у вторинній структурі гіалуронової кислоти. Отже, чим більше атомів водню знаходиться у навколишньому середовищі, тим краще відбуваються процеси агрегації та формування третиної структури, що підвищують в'язкість. В'язкоеластичність молекулярної структури гіалуронової кислоти забезпечує підтримку клітин з високою біосумісністю, що дозволяє наносити її безпосередньо на абсорбувальну поверхню, зокрема на пошкоджені ділянки епітелію шийки матки і слизову оболонку піхви.

Відсутність необхідності метаболізації даної сполуки значно знижує хімічне навантаження на організм, що є важливим позитивним фактором використання гіалуронової кислоти саме при захворюваннях шийки матки і піхви. Взаємодія гіалуронової кислоти з водою створює розсіяну молекулярну мережу, яка необхідна для селективної дифузії розчинних поживних речовин. З огляду на м'якість, еластичність і гладеньку структуру шкіри і слизових оболонок, це гідрофільне середовище сприяє міграції клітин, що створює умови для загоєння ран [7, 8, 9].

Відомо, що гістологічно шийка матки відрізняється від тіла матки значно меншою кількістю поперечно-смугастих м'язів. На товстій базальній пластинці лежить циліндричний (призматичний) епітелій з великою кількістю залоз, що виділяють слиз у просвіт каналу шийки матки і на її поверхню. Зверху циліндричний епітелій вкритий багаточаровим плоским (сквамозним) некератинізованим епітелієм. Зона трансформації – межа між циліндричним епітелієм каналу шийки матки і покривним багаточаровим плоским епітелієм, яка знаходиться навколо зовнішнього зіву шийки матки, – не має постійного діаметра, чим збільшує ризик появи доброякісної трансформації клітин (цервікальної інтраепітеліальної неоплазії 1-го ступеня). При патологічних змінах на поверхні шийки матки відбувається розростання циліндричного епітелію каналу шийки матки на поверхні шийки

матки («хибна ерозія / ектопія») і поява дефектів епітелію шийки матки («справжня ерозія»).

Багаточаровий плоский епітелій шийки матки має схожу з вагінальним епітелієм структуру і також характеризується наявністю поверхневого, проміжного і базального шару клітин. При цьому епітелій шийки матки містить більшу кількість залоз, які продукують слиз, що позитивно впливає на клітини епітелію. Стан багаточарового плоского епітелію шийки матки, як і багато інших структур жіночих статевих органів, залежить від фази менструального циклу і схильний до оновлення у його другу фазу. З огляду на анатомічні особливості розташування і кровопостачання шийки матки, багаточаровий плоский епітелій першим відповідає на вплив мікробних патогенів запальною реакцією, що супроводжується коливанням рівня статевих гормонів. У разі наявності запальних захворювань тазових органів, які поширюються і на шийку матки, процес нормальної регенерації багаточарового плоского епітелію може бути зупинений або зазнавати змін.

Запальні захворювання шийки матки можуть бути спричинені різними мікробними патогенами і вірусами. У повсякденній практиці акушери і гінекологи все частіше стикаються з позитивними тестами на вірус папіломи людини (ВПЛ) у жінок з клінічними ознаками запальних захворювань жіночих статевих органів.

Частим клінічним проявом такого інфікування є дисплазія шийки матки. Дисплазія – це процес порушення перетворення циліндричного епітелію шийки матки у сквамозний, що частіше діагностують у ВПЛ-позитивних жінок або жінок з ВПЛ-інфекцією в анамнезі. Процес перетворення циліндричного епітелію у сквамозний є нормальним регенеративним механізмом, під час дії якого органели стають більш щільними, вакуолі і обсяг клітин зменшуються. Якщо під час такої трансформації вірус проникає у клітину і використовує її для реплікації клітини, остання або вмирає, або процес її трансформації зупиняється [11].

Всесвітньою Асоціацією акушерів-гінекологів визнано, що найпоширенішим і ефективним методом діагностики захворювань шийки матки є мазок за Папаніколу, або ПАП-тест. Стандартний цитологічний звіт про дослідження мазка за Папаніколу – це протокол, схвалений групою експертів на конференції в Бетесді (США), який визнаний Всесвітньою організацією охорони здоров'я і Американським товариством цитопатології [23]. Слід зазначити, що пункт «клітини ендометрія у жінок ≥ 45 років» був доданий у цей протокол і пов'язаний з ризиком виникнення неоплазії ендометрія у жінок у період постменопаузи, оскільки ці клітини зазвичай виявляють у жінок після менструації або у першій фазі менструального циклу [24].

Також важливим є відсутність єдиного погляду щодо опису перехідних змін від низькоатипових плоскоклітинних інтраепітеліальних уражень (LSISL) до високоатипових плоскоклітинних інтраепітеліальних уражень (HSIL). Автори нової редакції Протоколу вважають, що будь-які зміни можуть свідчити про наявність HSIL, тому усі підозрілі зміни слід інтерпретувати як наявність HSIL. У той самий час можливий варіант опису невизначеності в інтерпретації цитологічних змін у коментарях. Тому за наявності змін на клітинному рівні у клінічних посібниках та протоколах у багатьох країнах рекомендується обов'язкове проведення кольпоскопії і, за необхідності, біопсії при будь-яких цитологічних змінах (HSIL) [13].

Під час кольпоскопічного обстеження у жінок з легкою дисплазією шийки матки часто спостерігається наявність:

- типових розширених судин,
- м'якого і грубого оцтово-білого епітелію,
- розширених проток залоз із кератинізацією клітин навколо протоки,
- лейкоплакії і негативної зони фарбування Люголем, яка виходить за межі кордону зміненого епітелію.

У жінок з помірною дисплазією шийки матки під час кольпоскопічного обстеження виявляють:

- типові збільшені судини,
- грубу лейкоплакцію,
- мозаїчний і папілярний епітелій,
- наявність негативної зони фарбування Люголем, яка знаходиться за межею зміненого епітелію [25].

Результати мікроскопічного аналізу ПАП-мазків зазвичай демонструють наявність запального ексудату, що складається в основному з нейтрофільних гранулоцитів і лімфоцитів, у жінок з легкою дисплазією шийки матки і у жінок з помірною дисплазією шийки матки. Крім нейтрофільних гранулоцитів і лімфоцитів можуть спостерігатися поодинокі мононуклеарні клітини. При змінах у плоскому епітелії виявляють наявність поверхневих і проміжних клітин у жінок з легкою дисплазією і наявність поверхневих, проміжних і парабазальних клітин – у жінок з помірною дисплазією. У жінок з легкою дисплазією шийки матки можуть бути діагностовані високопризматичні секреторні клітини залозистого епітелію, а у жінок з помірною дисплазією, на додаток до цих клітин, можуть з'явитися «ключові» клітини.

Ознаки дегенерації епітеліальних клітин присутні в обох типах диспластичних змін в епітелії шийки матки, причому легка дисплазія характеризується наявністю збільшених ядер і утворенням навколо ядрового «гало», яке також спостерігається при помірній дисплазії.

У сучасній медичній практиці великої популярності набувають фармакологічні препарати на основі гіалуронової кислоти з різними комбінаціями лікарських рослин для поліпшення якості і швидкості регенеративно-репаративних процесів у реабілітаційний період після хірургічного або медикаментозного лікування патологій шийки матки. Процес загоєння ерозії шийки матки залежить від концентрації колагену і гіалуронової кислоти в ЕСМ.

Епітелізація ерозії починається зі збільшення призматичного епітелію (шляхом дифузії рідини з міжклітинного простору у внутрішньоклітинний) до краю незацепленого клітинного шару сквамозного епітелію. У разі, коли свіжий шар сквамозних клітин піддається постійному впливу факторів – ерозія не загоєється сама по собі, відкладення колагену на границі ерозії збільшується. Після формування шару сполучної тканини між ерозією і неушкодженим шаром сквамозних клітин процес загоєння ускладнюється через відсутність зв'язку між ЕСМ новоутвореного шару сквамозних клітин і шаром здорових сквамозних клітин. Для усунення цього патологічного процесу і зниження кількості рецидивів доцільно призначати гіалуронову кислоту у комбінації з поліфенольними сполуками, які мають антипроліферативний ефект, або речовини, які регулюють клітинну проліферацію.

Однією з найбільш перспективних поліфенольних речовин є епігалокатехін галлат [8]. Епігалокатехін галлат індукує пригнічення проліферації (вимірюваної як за поглинанням тимідину, так і за індексом стимуляції) під час використання у стандартизованих дозах 50 мкг/мл. Будь-якого пригнічення проліферації не спостерігається при більш низьких дозах. Цей поліфенол взаємодіє з тканинами різними способами. Так, описаний профілактичний ефект поліфенолів для лікування серцево-судинних захворювань, який заснований на здатності епігалокатехіну пригнічувати експресію молекул адгезії на клі-

тинній стінці судини. Подібний ефект препарат справляє при пригніченні неоангіогенезу у процесі антипроліферативної активності. Гідрофільна активність епігалокатехіну запобігає надмірному відкладенню колагену у тканинах після хірургічного лікування. Епігалокатехін також справляє антиоксидантний ефект і пригнічує внутрішньоклітинну прозапальну передачу сигналів, яка імітує надмірну проліферацію фібробластів.

Поліфенольні сполуки з успіхом можуть використовуватися і у гінекологічній практиці. Зокрема для загоєння ерозій шийки матки. У цьому випадку під час лікування ерозії важливо використовувати комбінацію 5 мг гіалуронової кислоти і поліфенольної сполуки епігалокатехін галлат. При цьому гіалуронова кислота підтримує ЕСМ новоутвореного клітинного шару, а епігалокатехін галлат як поліфенольна сполука впливає на проліферацію клітин. Це запобігає утворенню нових ділянок дисплазії під час процесу епітелізації ерозії шийки матки. Слід також зазначити, що для прискорення процесу епітелізації хорошим захисним і репаративним ефектом володіє масло Hippóphae rhamnoides.

Іншим напрямком лікувального використання гіалуронової кислоти у поєднанні з поліфенольними сполуками є наявність проблеми «сухості» піхви. Проблема «сухості» піхви виникає у багатьох жінок пізнього репродуктивного віку і особливо у жінок у період пре- і менопаузи.

Атрофія епітелію піхви у жінок у менопаузі є станом, спричиненим значним зниженням рівня естрогенів. Відомо, що стінка піхви вкрита багатошаровим плоским епітелієм, регенерація якого відбувається за участю базальних і парабазальних клітин. У пізню фазу проліферації у жінок фертильного віку кількість клітин базального і проміжного шару збільшується, а з настанням другої фази циклу – знижується. У зв'язку з цим поступово відбувається десквамація, якій передують поява більшої відстані між клітинами проміжного шару і стоншення шару базальних клітин. У період менопаузи відбувається стоншення всіх шарів багатошарового плоского епітелію через відсутність гормонозалежних регенеративних процесів. З огляду на стоншення всіх шарів багатошарового плоского епітелію необхідна більша кількість речовин екстрацелюлярного матриксу, а саме – гіалуронової кислоти (10 мг), для запобігання руйнуванню поверхневого шару клітин.

«Сухість» піхви як найбільш поширений симптом, що виникає під час менопаузи, зазвичай лікується естрогенвмісними препаратами, але частота гіперестрогенних захворювань у жінок перименопаузального віку досить висока [20]. Саму менопаузу можна вважати умовою лікування таких захворювань, як аденоміоз і лейоміома. Обидва ці захворювання є протипоказаннями для призначення естрогенвмісних препаратів, так само, як і стан після оперативного втручання з приводу раку грудей. Введення 10 мг гіалуронової кислоти у складі лікарського препарату у піхву жінок з такими проблемами є ефективним методом лікування вагінальної сухості у період менопаузи. З огляду на те, що плоский епітелій піхви не отримує адекватної гормональної підтримки у період менопаузи, необхідна більш висока лікувальна доза гіалуронової кислоти, ніж під час лікування патологій шийки матки.

Разом з гіалуроновою кислотою ефективним є використання вітаміну Е у комплексному лікуванні атрофічного вагініту. Вагінальне використання вітаміну Е може бути ефективним під час тривалого лікування таких пацієнток. Важливо відзначити, що зміни метаболізму клітин епітелію піхви у період менопаузи також змінюють активність місцевого імунітету, зумовлюючи активацію вільнорадикального окиснення елементів клітинних мембран. У зв'язку з цим більш ефективним є топічне застосування саме високих доз вітаміну Е – не менше 100 мг [29]. При цьому вітамін Е сприяє поліпшенню відновлення клітин і зменшенню симптомів

диспареунії і може бути рекомендований як альтернатива місцевому естрогену при протипоказаннях чи відмові пацієнтки від вживання гормональних препаратів [15, 16, 17].

Вагінальні супозиторії з гіалуроновою кислотою і лікарськими рослинами стають популярними засобами, оскільки є безпечними і ефективними, на що звертають увагу лікарі та пацієнтки [19]. Для відновлення слизової оболонки піхви при ерозії шийки матки і атрофічному вагініті використовують також такі лікарські рослини, як Алое-вера, *Caléndula officinális*, *Matricaria chamomilla*, *Melaleuca alternifolia* oil і *Centella asiatica*. Усі вони чинять протизапальну дію, беруть участь у процесах регенерації, і на додаток до цього *Centella asiatica* також справляє потенційний вплив на регуляцію проліферації клітин.

Сведения об авторах

Подольский Владимир Васильевич – Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины, 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8. E-mail: podolskyivv@gmail.com

Подольский Василий Васильевич – Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины, 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аппель, Эрик А., Мейер Э.У., Лангер, Роберт, Уэббер, Мэтью Дж., Аппель, Эрик А., Мейер Э.У. Супрамолекулярные биоматериалы// Природные материалы. 2016; 15 (1): 13-26.
2. Лангер Р., Тиррелл Д.А. Разработка материалов для биологии и медицины //Природа. 2004; 428 (6982): 487-92.
3. Huebsch N. & Mooney D.J. Вдохновение и применение в эволюции биоматериалов// Nature. 462,426–432 (2009).
4. Дэвис М.Э. и Брюстер М.Э. Фармацевтическая продукция на основе циклодекстрина: прошлое, настоящее и будущее// NatureRev. DrugDiscov. 3,1023–1035 (2004).
5. Роделл С.Б., Камински А. и Бурдик Дж.А. Рациональное проектирование свойств сети в гидрогелях гиалуроновой кислоты, собранных по типу «гость – хозяин», и разжижающихся при сдвиге// Биомакромолекулы 14,4125–4134 (2013).
6. Парк К.М. и соавт. В situsупрамолекулярной сборке и модульной модификации гидрогелей гиалуроновой кислоты для трехмерной клеточной инженерии// ACS Nano. 6,2960–2968 (2012).
7. Ниссен Ф.Б., Спаувен П.Х.М., Шальквейк Й., Кон М. О природе гипертрофических рубцов и келоидов: обзор // PlastRecSurg. – 1999. – Вып. 104. – С. 1435–1448.
8. Чжан Q., Келли А.П., Ван Л., Френч С.В., Тан Х., Дуонг Х.С., Месади Д.В., Ле А.Д. Экстракт зеленого чая и (-)-эпигаллокатехин-3-галлат ингибируют стимулированную тучными клетками экспрессию коллагена I типа в келоидных фибробластах посредством блокирования сигнальных путей PI-3K / АКТ // J. Invest. Dermatol. – 2006. – Вып. 126. – № 12. – С. 2607–2613.
9. Костантини, Лаззери, Цукки, Порена. Лечение нарушений заживления после выпадения органов брюшной полости // Европейские дополнения урологии. 2008; 7 (3): 288.
10. Фальсаперла, Бонакорси, Кальдарелла, Салерно, Руссо, Мотта и др. Открытая абдоминальная сакроколпексия: сравнительное рандомизированное исследование, сравнивающее синтетическую полипропиленовую сетку и бесклеточный коллагеновый биомеш (pelvicoltm)// Европейские дополнения урологии. 2008; 7 (3): 288.
11. Сингх Л., Крюгер Х.Г., Маруайр Дж.М., Говендер Т., Парбоусинг Р. Роль нанотехнологий в лечении вирусных инфекций. Терапевтические достижения в области инфекционных заболеваний. 2017; 4 (4): 105-31.
12. Васник Г., Джайн К., Хусаини Г., Бансал Ф. Корреляция плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки с вирусом папилломы человека у женщин, инфицированных вирусом иммунодефицита человека// Индийский журнал гинекологической онкологии. 2019; 17 (1): 1-8.
13. Harbhajanka A, Chahar S, Michael CW. Патологический результат тестов ThinPrepPap, диагностированных как аномалии железистых клеток, по сравнению с комбинированными железистыми и плоскоклеточными аномалиями // Диагностическая цитопатология. 2019; 47 (2): 88-93.
14. Татеяма Н., Асакура Х., Такешита Т. Корреляция между отсутствием области шейной железы при трансвагинальной онкографии и уровнем гиалуроновой кислоты слизистой шейки матки у женщин с угрозой преждевременных родов // Журнал перинатальной медицины. 2013; 41 (2): 151-7.
15. Ziaei S, Kazemnejad A, Zareai M. Влияние витамина Е на приливы у женщин в период менопаузы. ГинеколОбстет Инвест. 2007; 64 (4): 204-7.
16. McLaren H. Витамин Е в менопаузе // Британский медицинский журнал. 1949; 2: 1378–1381.
17. Зиагам С., Аббаспур З., Сафьяри С., Рад Р. Влияние вагинального суппозитория с витамином Е на атрофический вагинит у женщин в постменопаузе // Журнал хронических заболеваний Жундишапур. 2013; 2 (4): 11-19.
18. Парнан Эмамвердихан А., Голмакани Н., Шарифи Систани Н., Таги Шахери М., Хасанзаде Мофрад М., Саджади Табасси А. Сравнение двух методов лечения суппозиторием с витамином Е и конъюгированным эстрогеном влагалищного крема на Качество жизни у женщин в период менопаузы с вагинальной атрофией // Журнал акушерства и репродуктивного здоровья, 2014; 2 (4): 253-261. doi: 10.22038 / jmrh.2014.3246
19. Лима С.М., Ямада С.С., Рейс Б.Ф., Постиги С., Гальвао да Силва М.А., Аоки Т. Эффективное лечение вагинальной атрофии изофлавоновым вагинальным гелем// Maturitas. 2013; 71 (3): 252-258.
20. Хуан А.Дж., Мур Е.Е., Бойко Е.Дж., Скоулз Д., Лин Ф., Виттингхофф Е. и др. Вагинальные симптомы у женщин в постменопаузе: самооценка тяжести, естественная история и факторы риска // Menopaus. 2010; 17 (1): 121-126.
21. Веерус П., Фишер К., Хови С.Л., Карро Н., Раху М., Хемминки Е. Сообщение о симптомах и качестве жизни в эстонском испытании после менопаузальной гормонотерапии// BMC WomensHealthJournal. 2008; 8 (1): 5.
22. Кастело-Бранко С., Канчело М., Виллеро Г., Нохалес Ф., Джули М. Управление постменопаузальной вагинальной атрофией и атрофическим вагинитом// Европейский журнал менопаузы. 2005; 52 (1): 46–52.
23. Наар Р, Уилбур, округ Колумбия. Пап-тест и Bethesda 2014. Рак цитопатол. 2015 май; 123 (5): 271-81.
24. Мирзамани Н., Чау К., Рафаэль О., Шергилл Ю., Саджан С., Сумская И., Гиенес С., Клейн М., Дас К. Оценка качества и улучшение «неудовлетворительных» жидких мазков из шейки матки влагалищного типа. Диагностика цитопатол. 2017 окт; 45 (10): 873-877.
25. Bornstein J, Bentley J, Bösze P, Girardi F, Haefner H, Menton M, Perrotta M, Prendiville W, Russell P, Sideri M, Strander B, Tatti S, Torne A, Walker P. 2011 кольпоскопическая терминология Международной федерации для патологии шейки матки и кольпоскопии// Obstet Gynecol . 2012 июл; 120 (1): 166-72.
26. Laffleur F. Comparative mucoadhesive study of hyaluronic acid-based conjugates on different mucosae// Journal of Applied Polymer Science. 2018;135(14):n/a.
27. Hersant BP, SidAhmed-Mezi M, Belkacemi Y, Darmon F, Bastuji-Garin S, Werkoff G, et al. Efficacy of injecting platelet concentrate combined with hyaluronic acid for the treatment of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women with history of breast cancer: a phase 2 pilot study// Menopause. 2018;25(10).
28. Reiter S. Barriers to effective treatment of vaginal atrophy with local estrogen therapy// Int J Gen Med 2013;6:153-158.
29. Pallast, Schouten, de Waart, Fonk, Doekes, Von Blomberg, et al. Effect of 50- and 100 mg vitamin E supplements on cellular immune function in noninstitutionalized elderly persons// The American journal of clinical nutrition. 1999;69(6):1273–81.
30. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2012. – 472 с.

Статья поступила в редакцию 24.10.2019