

СОСТОЯНИЕ ЛОКАЛЬНОЙ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ШЕЙКИ МАТКИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОМ ЦЕРВИЦИТЕ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

¹Грибова С.Н., ¹Захарова Н.Б., ¹Хворостухина Н.Ф., ¹Михеева Ю.В.

¹ГБОУ ВПО «Саратовский Государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава РФ, Саратов, Россия (410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112), e-mail: Khvorostukhina-NF@yandex.ru

В работе представлены результаты изучения локальных иммунорегуляторных процессов при хроническом неспецифическом цервиците различной степени выраженности у женщин репродуктивного возраста. Контрольную группу составили 22 практически здоровые женщины. Группа сравнения была представлена больными с клинически выраженным обострением хронического неспецифического цервицита (n=27) и пациентками с вялотекущим хроническим неспецифическим цервицитом (n=40). Исследование локальных уровней цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИНФ- γ , ФНО- α проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа. В работе использовано запатентованное устройство для забора биоматериала с поверхности экзоцервикса (патент на полезную модель № 87616 от 20.10.2009). Установлено, что в физиологических условиях в цервикальном секрете происходит активная выработка про- и противовоспалительных цитокинов, что является необходимым условием для поддержания антимикробной защиты шейки матки. При клинически выраженном обострении хронического неспецифического цервицита отмечено достоверное увеличение продукции про- и противовоспалительных цитокинов. При вялотекущем хроническом неспецифическом цервиците выявлено нарушение соотношения про- и противовоспалительных цитокинов с повышением выработки противовоспалительных цитокинов, что приводит к развитию вторичного иммунодефицита и снижению активности репаративных процессов в многослойном плоском эпителии шейки матки.

Ключевые слова: хронический неспецифический цервицит, иммунная система, локальные цитокины

THE STATE OF THE LOCAL IMMUNE SYSTEM CERVIX UTERI WITH CHRONIC NONSPECIFIC CERVICITIS IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

¹Gribova S.N., ¹Zakharova N.B., ¹Khvorostukhina N. F., ¹Miheeva Y. V.

¹Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Saratov, Russia, 410012, Saratov, BolshayaKazachya str., 112), e-mail: Khvorostukhina-NF@yandex.ru

The paper presents results of a study of local immunoregulatory processes in chronic nonspecific cervicitis varying severity in women of reproductive age. The control group consisted of 22 healthy women. The comparison group was represented by patients with symptomatic exacerbation of chronic nonspecific cervicitis (n=27) and patients with indolent chronic nonspecific cervicitis (n=40). The study of local levels of cytokines IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IFN- γ , TNF- α was performed using enzyme-linked immunosorbent assay. We used the patented device for blood sampling from the surface of ectocervix (patent for useful model No. 87616 from 20.10.2009). It is established that under physiological conditions in cervical secretions, there is an active production of Pro - and anti-inflammatory cytokines, which is a prerequisite for maintaining the antimicrobial protection of the cervix. When symptomatic exacerbation of chronic nonspecific cervicitis showed a significant increase in the production of Pro - and anti-inflammatory cytokines. When indolent chronic nonspecific cervicitis revealed the violation of the ratio of Pro - and anti-inflammatory cytokines, increased production of anti-inflammatory cytokines, which leads to the development of secondary immune deficiency and decreased activity of reparative processes in stratified squamous epithelium of the cervix.

Keywords: chronic nonspecific cervicitis, immune system, local cytokines

Диагностика и лечение воспалительных заболеваний продолжают оставаться под пристальным вниманием многих исследователей, поскольку вот уже на протяжении многих лет они занимают первое место в структуре генитальной патологии и являются основной причиной нарушений репродуктивного здоровья женщин [5, 8]. По данным литературы цервициты диагностируются более чем у 68% женщин [11, 13]. Кроме того, в

репродуктивном возрасте хронический цервицит в 81–85% случаев сочетается с хроническим эндометритом [9]. Высокая частота встречаемости хронических цервицитов обусловлена изменениями общей реактивности организма в результате нарушений клеточного и гуморального звеньев иммунной системы [6]. Доказана связь значительного угнетения клеточного иммунитета с развитием дисплазии и рака шейки матки [1, 14]. В публикации В.Н. Прилепской и соавт. (2013) рассмотрена перспектива использования цитокиновых биомаркеров в клинической практике и представлены результаты протеомных исследований цервикагинальной жидкости в ранней диагностике воспалительных заболеваний [3].

Как известно, в настоящее время цитокины выделены в новую самостоятельную систему регуляции основных функций организма, существующую наряду с нервной и эндокринной системами регуляции и связанную в первую очередь с поддержанием гомеостаза при внедрении патогенов и нарушении целостности тканей [7, 12]. Цитокины являются эндогенными медиаторами и вырабатываются почти всеми ядродержащими клетками в процессе их жизнедеятельности в ответ на внешние воздействия [4]. При взаимодействии между собой цитокины формируют цитокиновую сеть, которая определяет особенности местного иммунного ответа или состояние иммунорегуляторных процессов на уровне клеточных структур, в частности слизистой шейки матки. Синтезируясь в очаге воспаления, цитокины воздействуют практически на все клетки, участвующие в развитии воспаления, включая гранулоциты, макрофаги, фибробласты, клетки эндотелия и эпителия, а затем на Т- и В-лимфоциты. Таким образом, изучение цитокинового состава в отделяемом и клеточном материале с поверхности шейки матки способствует расширению представления и углублению знаний о местной защите этого органа [3, 10], прежде всего дополняет и уточняет механизм развития воспалительного процесса и его роль в возникновении и характере течения хронического неспецифического цервицита. Также изучение уровней цитокинов позволяет получить информацию о функциональной активности иммунокомпетентных клеток, о тяжести воспалительного процесса, об отношении процессов активации Th1 и Th2 звеньев иммунного ответа. Как известно, защитная роль провоспалительных цитокинов проявляется локально, в очаге воспаления, и целесообразным считается измерение их уровней непосредственно в пораженной ткани [3].

Цель исследования

Изучить особенности локальных иммунорегуляторных процессов при хроническом неспецифическом цервиците (ХНЦ) различной степени выраженности у женщин репродуктивного возраста.

Материал и методы исследования

Проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 89 женщин в возрасте от 25 до 44 лет. В качестве основного методологического подхода использован метод направленного отбора. Контрольную группу составили 22 практически здоровые женщины, не имеющие острых заболеваний в течение последних 6 месяцев, а также хронической инфекционной патологии гениталий. В группу сравнения вошли 67 пациенток с ХНЦ различной степени выраженности. Критериями исключения из исследования являлись: беременность и лактация, а также наличие острого цервицита, предрака и рака шейки матки, тяжелой экстрагенитальной патологии и признаков острых инфекционных заболеваний. В ходе обследования пациентки с ХНЦ разделены на две подгруппы: пациентки с клинически выраженным обострением ХНЦ, которое мы назвали активный ХНЦ (n=27); пациентки с вялотекущим, клинически не выраженным ХНЦ (n=40). Забор биоматериала с поверхности экзоцервикса для оценки локального цитокинового статуса осуществляли с помощью специального устройства (патент на полезную модель № 87616 от 20.10.2009). Определение концентрации цитокинов осуществляли методом твердофазного иммуноферментного анализа. Тестируемым материалом являлось отделяемое со слизистой оболочки шейки матки, разведенное 1:200 в 0,155М растворе хлорида натрия. Определение количественного содержания провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИНФ- γ , ФНО- α), противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4) в образцах осуществляли с использованием набора реагентов фирмы «Вектор-Бест» (г. Новосибирск-117, а/я 492). Результаты проведенных исследований были подвергнуты компьютерному статистическому анализу. Количественные признаки представлены в виде медианы (Me) и квартильного диапазона (25%; 75%). Для анализа сравнения двух групп по непараметрическим критериям был применен критерий Манна—Уитни (U). Статистическая обработка данных проводилась при помощи пакета статистического анализа Statistica (версия 6.0).

Результаты исследования и их обсуждение

Детальный анализ содержания цитокинов в материале со слизистой шейки матки здоровых женщин показал, что в физиологических условиях слизистая шейки матки вносит значимый вклад в формирование местного иммунного ответа (табл. 1). Высокое содержание ИЛ-8 в материале с поверхности неизмененного экзоцервикса объясняется тем, что в физиологических условиях условно-патогенные бактерии, постоянно присутствующие во влагалище, вступают во взаимосвязь с нормальной слизистой оболочкой шейки матки. Это вызывает усиление синтеза ИЛ-8, играющего роль сигнального белка и активирующего нейтрофильные лейкоциты. Последние, выходя в биослой слизистой оболочки, выделяют биоцидные продукты, участвующие в регуляции биоценозов, заселяющих биотоп. Таким образом, стромальные моноциты/макрофаги постоянно находятся в активном состоянии и

отвечают на воздействие экзогенных факторов: бактериальных, токсических, вирусных и химических. Продукция ИЛ-1 β в физиологических условиях в основном осуществляется клетками Лангерганса базального слоя многослойного плоского эпителия, а также моноцитами/макрофагами стромы, что обеспечивает запуск иммунных реакций на уровне шейки матки. Содержание этого показателя в контрольной группе составило 47,6 (33,3; 49,6) пг/мл. При отсутствии воспалительных изменений на поверхности экзоцервикса выработка ИЛ-6 происходит в клетках стромы – фибробластах, а также стромальных моноцитах/макрофагах.

Таблица 1

Особенности цитокинового статуса пациенток при ХНЦ

Показатель (пг/мл)	Контрольная группа (n=22)	Активный ХНЦ (n=27)	Вялотекущий ХНЦ (n=40)
ИЛ-1 β	47,6 (33,3; 49,6)	183,8 (168,7; 194,3)***	118,2 (90,2; 130,2)**
ИЛ-4	24,5 (18,9; 29,9)	43,4 (36,2; 50,7)*	52,4 (44,1; 74,3)*
ИЛ-6	36,8 (35,3; 40,2)	108,4 (94,4; 117,9)***	76,1 (62,0; 86,5)**
ИЛ-8	356,7 (342,0; 366,8)	582,0 (570,1; 592,1)***	552,8 (533,6; 573,4)*
ИНФ- γ	2,5 (2,4; 2,9)	10,4 (8,7; 12,6)***	5,80 (4,9; 6,5)*
ФНО- α	2,4 (2,3; 2,5)	2,76 (2,0; 3,40)*	2,30 (1,70; 2,70)
всего	470 (451,8; 496,2)	930,8 (893,7; 948,0)**	807,6 (785,2; 826,4)**

Примечание: приведены средняя величина (медиана Ме), минимальный и максимальный квартили (25%; 75%); * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ — достоверность различий с контрольной группой.

Содержание противовоспалительного цитокина ИЛ-4 ((24,5 (18,9; 29,9) пг/мл) в отделяемом с поверхности слизистой шейки матки свидетельствует об активности гуморального звена иммунитета. Секреторная активность клеток неизменного экзоцервикса характеризуется очень низким уровнем локальной продукции ИНФ- γ и ФНО- α (табл. 1). Можно предположить, что, выделяясь даже в незначительных концентрациях, ИНФ- γ и ФНО- α способствуют мобилизации местных защитных механизмов шейки матки, т.е. предотвращают проникновение патогенных микробов в кровоток и активируют процессы репарации в случае повреждения ткани шейки матки. У здоровых женщин в ответ на различные эндогенные и экзогенные стимулы (бактерии, вирусы, а также продукты их метаболизма) на локальном уровне преобладает продукция провоспалительного медиатора ИЛ-8, являющегося мощным активирующим фактором для нейтрофилов. Очевидно, что нейтрофилы, мигрирующие на поверхность слизистой шейки матки, не только выделяют биоцидные продукты, но и сами вырабатывают провоспалительные медиаторы (ИЛ-6, ИЛ-8), играющие важную роль в локальной защите шейки матки. У практически здоровых женщин на поверхности неизменного экзоцервикса выделяется небольшое количество как про-, так и противовоспалительных цитокинов (суммарная продукция цитокинов составляет 470,5

(451,8; 496,2) пг/мл), что обусловлено не только наличием собственных «отмирающих» клеток многослойного плоского эпителия, содержащих цитокины, но и постоянным контактом слизистых оболочек влагалища и шейки матки с нормальной микрофлорой и с микроорганизмами, поступающими извне.

Результаты исследования локального иммунного ответа шейки матки у женщин с активным ХНЦ и вялотекущим ХНЦ показали значимые различия в реализации защитных механизмов (табл. 1). Наиболее выраженные изменения выявлены при исследовании продукции ИЛ-8. Известно, что высокие значения ИЛ-8 свидетельствуют об активации клеточных структур шейки матки, прежде всего таких, как полиморфно-ядерные лейкоциты (нейтрофилы) в ответ на экзогенные стимулы. Так, нейтрофилы, мигрирующие на поверхность слизистой шейки матки, выделяют биоцидные продукты, играющие важную роль в локальной защите шейки матки. Таким образом, повышение уровня ИЛ-8 связано с активностью воспалительного процесса. Подъем его уровня у данных пациенток является подтверждением активации воспалительных процессов на уровне шейки матки. Сопоставление концентрации ИЛ-1 β в исследуемых группах показало значимое увеличение показателя. Как известно, ИЛ-1 β является одним из важнейших цитокинов, регулирующих местный воспалительный процесс и репаративный этап восстановления поврежденной ткани [15]. Данное наблюдение, т.е. увеличение концентрации ИЛ-1 β в 4 раза по сравнению с исходным уровнем, свидетельствует о достаточной активации моноцитов/макрофагов стромы на фоне воспалительного процесса. Повышение содержания ИЛ-6 в слизистой оболочке шейки матки до лечения типично для острофазного ответа и свидетельствует о высокой активности моноцитарно-макрофагального звена иммунного ответа. Увеличение концентрации ИЛ-4 в группах наблюдения показало значимое увеличение данного показателя. Следует отметить, что при бактериальном инфицировании и развитии воспалительной реакции ИЛ-4 участвует в переключении иммунного ответа с Th-2 на Th-1 тип, направленный на усиление клеточного иммунного ответа. Об активации клеточного иммунитета, а именно Th1-лимфоцитов, свидетельствует подъем содержания в исследуемом материале ИНФ- γ . Так, у пациенток с активным течением воспалительного процесса концентрация данного цитокина увеличилась в 4,4 раза по сравнению с показателями контрольной группы. Повышенная продукция ИНФ- γ способствует активации макрофагов в патологическом очаге и усилению противомикробной защиты слизистой шейки матки.

Исследование локальной продукции ФНО- α при ХНЦ, по нашему мнению, малоинформативно. Можно считать, что его низкий локальный уровень связан с быстрой элиминацией данного цитокина, а также разрушающим действием продуктов метаболизма бактериальной флоры, особенно представителей семейства *Staphylococcus* spp. Результаты

проведенного исследования свидетельствуют, что у пациенток с активным ХНЦ отмечено резкое увеличение суммарной продукции цитокинов в сравнении с аналогичным показателем контрольной группы, что является абсолютно необходимым условием развития воспалительной реакции. Изменение соотношения про- и противовоспалительных цитокинов на локальном уровне подтверждает высокую активность клеточного или Th1 звена иммунного ответа (табл. 2).

Таблица 2

Соотношение про- и противовоспалительных цитокинов в группах обследуемых

Исследуемый показатель	Контрольная группа (n=22)	Активный ХНЦ (n=27)	Вялотекущий ХНЦ (n=40)
ИЛ-4/ИЛ-6	0,63 (0,50; 0,70)	0,4 (0,33; 0,50)*	0,7 (0,4; 1,1)*
ИЛ-4/ИНФ- γ	10,4 (7,9; 10,4)	4,2 (3,2; 5,0)*	9,0 (7,2; 12,1)*
ИЛ-4/ФНО- α	10,7 (9,1; 10,9)	15,7 (13,2; 19,3)*	22,8 (18,3; 36,3)**

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ — достоверность различий с контрольной группой.

Таким образом, клинически выраженное обострение ХНЦ сопровождается повышением продукции провоспалительных цитокинов и сдвигом иммунного ответа в сторону Th1 звена иммунного ответа, что является абсолютно необходимым условием развития типичной воспалительной реакции. Однако выявленное напряжение функциональной активности иммунной системы создает условия для формирования иммуносупрессии на локальном уровне и может способствовать хронизации воспалительного процесса.

У большинства пациенток с вялотекущим ХНЦ выявлено нарушение выработки цитокинов, ответственных за поддержание оптимального уровня клеточной активности (табл. 1). Сопоставление концентрации ИЛ-8 в анализируемых группах показало, что у пациенток с вялотекущим ХНЦ отмечено снижение концентрации данного цитокина по сравнению с активным воспалением, что свидетельствует о снижении миграции нейтрофилов в цервикальный секрет, приводящей к снижению его биоцидности. Также выявлено выраженное уменьшение содержания ИЛ-1 β в исследуемом материале до 118,2 (90,2; 130,2) пг/мл, что ниже показателей, полученных при активном воспалении, в 1,5 раза ($p < 0,01$). Снижение продукции ИЛ-1 β и его относительный дефицит являются одной из причин хронизации воспалительного процесса в результате снижения функциональной активности моноцитарно-макрофагального звена иммунного ответа. Это соответствует клиническим данным. На фоне вялотекущего ХНЦ отмечено снижение концентрации ИЛ-6 до 76,1 (62,0; 86,5) пг/мл, что достоверно ниже, чем при активном воспалении, – 108,4 (94,4; 117,9) пг/мл ($p < 0,01$). При анализе содержания ИЛ-4 в исследуемом материале отмечено увеличение его концентрации при вялотекущем ХНЦ до 52,4 (44,1; 74,3) пг/мл, что

достоверно выше аналогичного параметра в группе пациенток с активным ХНЦ ($p < 0,05$) и свидетельствует о подъеме активности Th-2 звена иммунного ответа. Вялотекущий ХНЦ характеризуется снижением концентрации ИНФ- γ в исследуемом материале в 2 раза по сравнению с активным ХНЦ – 5,80 (4,9; 6,5) пг/мл и 10,4 (8,7; 12,6) пг/мл соответственно ($p < 0,01$). Низкий уровень ИНФ- γ свидетельствует об отсутствии развития специфического защитного локального иммунного ответа. Концентрации ФНО- α составила 2,30 (1,30; 2,70) пг/мл, что ниже показателей группы пациенток с активным воспалением – 2,76 (2,0; 3,40) пг/мл. Учитывая, что ФНО- α продуцируется моноцитами, макрофагами и Th1-лимфоцитами, снижение его уровня у пациенток с хроническим течением воспалительного процесса, с одной стороны, свидетельствует о недостаточной активизации клеточно-опосредованных иммунных реакций и указывает на истощение резервных механизмов поддержания гомеостаза, с другой – говорит о разрушающем действии продуктов метаболизма бактериальной флоры. У пациенток с вялотекущим ХНЦ отмечено снижение суммарной локальной продукции про- и противовоспалительных цитокинов по сравнению с группой пациенток с активным воспалением – 807,6 (785,2; 826,4) пг/мл и 930,8 (893,7; 948,0) пг/мл соответственно ($p < 0,001$). Соотношение процентного содержания про- и противовоспалительных цитокинов на локальном уровне указывает на подъем активности гуморального или Th2-звена иммунного ответа при хроническом вялотекущем воспалительном процессе (табл. 2).

Таким образом, при вялотекущем ХНЦ наблюдается нарушение нормального соотношения про- и противовоспалительных цитокинов в результате угнетения функциональной активности нейтрофилов и моноцитов/макрофагов. Выявленное снижение активности иммунного ответа, по-видимому, вызывает истощение эффекторных звеньев иммунной системы. Данные изменения можно считать причиной развития вторичного иммунодефицита и снижения активности репаративных процессов в многослойном плоском эпителии шейки матки. У пациенток с ХНЦ отмечается формирование локальной иммунологической недостаточности с преимущественным нарушением функционирования Т-клеточного звена иммунной системы, что является патогенетически значимым механизмом формирования и персистенции воспалительного процесса шейки матки и согласуется с мнением Э.Р. Довлетхановой (2013). В своей публикации автор утверждает, что развитие хронических воспалительных процессов сопровождается изменениями иммунной системы организма, влияющими как на течение, так и на исход заболевания [2]. Наиболее неблагоприятные иммунные сдвиги на локальном уровне наблюдаются при вялотекущем ХНЦ. При этом наиболее динамичными и информативными показателями локального иммунного ответа являются ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ИНФ- γ . Мониторинг локальной

продукции указанных цитокинов в очаге воспаления позволил выявить сходную направленность изменений и использовать их в качестве дополнительного критерия оценки характера активности воспалительного процесса.

Заключение

В физиологических условиях выработка про- и противовоспалительных цитокинов необходима для поддержания антимикробной защиты шейки матки в состоянии постоянной активации. Динамическое равновесие цитокинового профиля связано с достаточно высокой активностью гуморального или Th2-звена иммунного ответа. При клинически выраженном обострении ХНЦ имеет место активация локального звена иммунной системы, что сопровождается резким увеличением продукции провоспалительных (ИЛ-1 β – в 4,3 раза; ИЛ-8 – в 1,6 раза; ИЛ-6 – в 3,2 раза, ИНФ- γ – в 4,2 раза, ФНО- α – в 1,3 раза) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4 – в 1,9 раза). При вялотекущем ХНЦ изменение цитокинового состава сопровождается меньшим нарастанием содержания в цервикальном отделяемом провоспалительных цитокинов (ИЛ-8 – в 1,6 раза; ИЛ-1 β – в 2,9 раза; ИЛ-6 – в 2,2 раза, ИНФ- γ – в 2,4 раза) и более выраженным повышением продукции противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4 – в 2,5 раза), что сопровождается нарушением соотношения про- и противовоспалительных цитокинов, приводит к развитию вторичного иммунодефицита и снижению активности репаративных процессов в многослойном плоском эпителии шейки матки. Данное наблюдение диктует необходимость более детального обследования женщин с патологией шейки матки с целью совершенствования способов лечения хронического неспецифического цервицита.

Список литературы

1. Влияние изменений линейной скорости кровотока в маточных артериях на состояние иммунной системы при раке шейки матки / И.А. Салов, М.С. Шехтер, И.Е. Рогожина, Н.Ф. Хворостухина, Ю.В. Михайлова // International Journal on Immunorehabilitation. – 2010. – Т. 12, № 2. – С. 166а.
2. Довлетханова Э.Р. Эффективность и приемлемость иммуномодуляторов в лечении хронических цервицитов // Медицинский совет. – 2013. – № 8. – С. 72–75.
3. Иммунологические и молекулярно-биологические маркеры, ассоциированные с хроническим цервицитом (обзор литературы) / В.Н. Прилепская, Н.М. Назарова, Е.П. Новикова, Д.Ю. Трофимов, О.В. Бурменская, О.С. Безнощенко // Гинекология. – 2013. – Т. 15, № 3. – С. 46–51.
4. Козлов В.А. Некоторые аспекты проблемы цитокинов // Цитокины и воспаление. – 2002. –

№ 1. – С. 35–39.

5. Комплексная предгравидальная подготовка женщин с привычным невынашиванием беременности на фоне хронического цервицита / И.А. Салов, Н.Ф. Хворостухина, Т.Г. Биньяш, А.С. Гуляев, Ю.М. Райгородский // *Акушерство и гинекология*. – 2009. – № 6. – С. 52–56.
6. Лемякина Е.В., Гумилевский Б.Ю., Жаркин Н.А. Особенности цитокинового статуса пациенток с хроническим неспецифическим цервицитом после различных вариантов терапии // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. – 2013. – № 2 (46). – С. 103–106.
7. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции // *Цитокины и воспаление*. – 2004. – Т.3, № 2. – С. 16–22.
8. Стрижаков А.Н., Белоцерковцева Л.Д., Буданов П.В. Системный подход к выбору клинического решения при вульвовагинальных инфекциях // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 60–66.
9. Хронический цервицит и хронический эндометрит: общие аспекты патогенеза и патогенетической терапии / А. Унанян, И.С. Сидорова, С.Э. Аракелов, Л.С. Полонская, Ю.М. Коссович, А.Э. Кадырова, Д.В. Бабурин // *Медицинский совет*. – 2013. – № 4-2. – С. 88–95.
10. Becher N., Adams Waldorf K., Hein M., Ulbjerg N. The cervical mucus plug: structured review of the literature // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2009. – Vol. 88(5). – P. 502–13.
11. Djukis S, Opavski N, Mijac V, Ranin L. Current knowledge of bacterial vaginosis // *Srp. Arh. Celok. Lek.* – 2011. – Vol. 139(5-6). – P. 402–8.
12. Gallowitsch-Puerta M., Pavlov V.A. Neuro-immune interactions via the cholinergic anti-inflammatory pathway // *Life Sci.* – 2007. – Vol. 80, № 24-25. – P. 2325–2329.
13. Lurie S., Asaala H., Harari O.S. Uterine cervical non-gonococcal and non-chlamydial bacterial flora and its antibiotic sensitivity in women with pelvic inflammatory disease: did it vary over 20 years? // *Isr. Med. Assoc. J.* – 2010. – Vol. 12, №12. – P. 747–750.
14. Machado F.A., Janssens J.P., Michelin M.A., Murta E.F. Immune response and immunotherapy in intraepithelial and invasive lesions of the uterine cervix // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 39(1). – P. 27–31.
15. Malle D., Pateinakis P., Chakka E. Experience with a thinlayer, liquid-based cervical cytologic screening method // *J. Acta. Cyt.* – 2003. – Vol.47 (Suppl.2). – P. 129–134.

Рецензенты:

Салов И.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Саратовский Государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов.

Рогожина И.Е., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Саратовский Государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов.