

И.О. БОРОВИКОВ¹, к.м.н., И.И. КУЦЕНКО¹, д.м.н., профессор, Е.И. КРАВЦОВА¹, к.м.н., В.П. БУЛГАКОВА²¹ Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Краснодар² ООО «ВИП Клиник Групп», Краснодар

МЕСТО АКТИВИРОВАННОЙ ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ

В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ВПЧ-АССОЦИИРОВАННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ

В результате проведенных микробиологических исследований цервико-вагинальной зоны при латентных формах папиллома-вирусной инфекции выявлены факторы локального гомеостаза, способствующие прогрессированию процесса с поражением шейки матки в виде цервикальной интраэпителиальной неоплазии. Проведен сравнительный анализ профилактического использования препарата активированной глицирризиновой кислоты в комплексе с эубиотиком в целях профилактики ВПЧ-ассоциированного поражения шейки матки.

Ключевые слова: латентная форма ПВИ, влагалищный микробиоценоз, активированная глицирризиновая кислота, цервикальная интраэпителиальная неоплазия.

I.O. BOROVIKOV¹, PhD in Medicine, I.I. KUCENKO¹, MD, Prof., E.I. KRAVCOVA¹, PhD in Medicine, V.P. BULGAKOVA²¹ Kuban state medical university, Russia² VIP Clinic Groups, Krasnodar, Russia

THE PLACE OF «EPIGEN SPRAY» IN THE TREATMENT AND PREVENTION HPV-ASSOCIATED LESIONS OF THE CERVIX

Because of the conducted microbiological research cervic-vaginal zone with carriers of human papilloma virus identified local factors homeostasis that contribute to the progression of the process with a cervical lesion as cervical intraepithelial neoplasia. The comparative analysis of prophylactic use of eubiotiks and acid glycyrrhizinic drug for the prevention of HPV-associated lesions of the cervix.

Keywords: cervical intraepithelial neoplasia, latent form of HPV, vaginal microbiocenosis, acid glycyrrhizinic.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время папиллома-вирусная инфекция (ПВИ) является одной из самых распространенных в мире, инфицированность вирусом папилломы человека (ВПЧ) составляет от 38 до 82% [1, 2]. Поражения шейки матки в виде цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) – это наиболее частое заболевание, ассоциированное с данным вирусом, являющееся предвестником канцерогенеза [3]. Персистенция вируса с длительной активной экспрессией вирусных онкогенов инициирует многостадийный процесс, в результате которого клетки эпителия шейки матки претерпевают изменения, способствующие опухолевой прогрессии [4, 5]. При этом именно бессимптомное ВПЧ-носительство представляет наибольшую актуальность в начальном аспекте патогенеза, поскольку именно понимание механизма возникновения и прогрессирования процесса на данной стадии дает нам возможность предупредить развитие метапластических процессов в цервикальной зоне [6]. Многие авторы приходят к выводу, что инфицирование эпителиальных клеток ВПЧ – необходимое, но недостаточное событие для возникновения неоплазий [7].

В настоящее время активно обсуждаются различные иммунные и оксидативные нарушения в генезе предраковых заболеваний цервико-вагинальной зоны [8–10]. Персистенция вируса с длительной активной экспресси-

ей вирусных онкогенов инициирует многостадийный процесс, в результате которого клетки эпителия шейки матки претерпевают изменения, способствующие опухолевой прогрессии. За последнее время отмечены существенные достижения в проблеме изучения различных аспектов заболеваний шейки матки. Установлена роль ВПЧ в генезе рака шейки матки, вместе с тем остается дискуссионным вопрос о тактике ведения больных с выявленным носительством ВПЧ: от пассивного наблюдения до агрессивной иммунотропной и противовирусной терапии. Включение в комплекс лечебных мероприятий иммунопрепаратов не решило проблемы перехода от ВПЧ-носительства к заболеванию. Это связано с отсутствием их направленного назначения и ограниченностью представлений о реакции иммунных и оксидативных механизмов слизистых на их воздействие.

Результаты ряда исследований дают основание считать, что заболевания шейки матки сопровождаются изменениями в иммунной и оксидативной системе. При этом все больше внимания уделяется механизмам компрометации организма, способствующим активации вирусов, и в частности нарушениям вагинального микробиоценоза. Состояние биоценоза влагалища (БЦВ) поддерживается четким взаимодействием микрофлоры с иммунной и эндокринной системами организма, тем самым обеспечивая его нормальный гомеостаз. В настоящее время БЦВ принято рассматривать как важную

составляющую организма, выполняющую свойственные ей функции. При этом нарушение влагалищного микробиотоза может привести к активации неопластических процессов в цервико-вагинальной зоне [11]. В связи с этим возникает вопрос о необходимости коррекции дисбиотических вагинальных расстройств у пациенток с бессимптомным ВПЧ-носительством. Вместе с тем изучение иммунных и цитобиохимических дисфункций позволит определить патогенетические особенности ВПЧ-ассоциированных CIN I и совершенствовать методы лечения данной патологии.

Персистенция вируса с длительной активной экспрессией вирусных онкогенов инициирует многостадийный процесс, в результате которого клетки эпителия шейки матки претерпевают изменения, способствующие опухолевой прогрессии

Исходя из вышеизложенного, целью настоящей работы явилась оценка состояния микробиотоза влагалища при бессимптомном ВПЧ-носительстве, разработка схемы профилактики поражения шейки матки в виде цервикальной неоплазии у данного контингента пациенток с применением препарата активированной глицерризиновой кислоты (ГК) в комплексе с эубиотиком.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе выполнения работы было обследовано 254 пациентки, находившиеся на обследовании в базовой акушерско-гинекологической клинике КубГМУ, женских консультациях №4 и 5 г. Краснодара, ГБУЗ ККБ №2, Краевом перинатальном центре ГБУЗ ДККБ, а также лаборатории ООО «ВИП Клиник Групп» г. Краснодара, у которых в ходе исследования было выявлено бессимптомное носительство вирусов высокого онкогенного риска (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 и 68) (латентная форма ПВИ), и 62 больных с легкой степенью цервикального интраэпителиального поражения (CIN I). Наблюдение за пациентками проводилось в течение 3 лет. Проведено клиническое, кольпоскопическое, цитогистологическое и микробиологическое исследование. Диагноз бессимптомного ВПЧ-носительства и CIN I устанавливался на основании клинико-микробиологического и цитологического обследования (жидкостная цитология – технология ThinPrep®, Pap-smear test). Диагностику инфицированности различными типами ВПЧ проводили с помощью ВПЧ-Digene-теста (система «HPV Digene-test®»). Диагностика влагалищных дисбиозов включала рН-метрию отделяемого влагалища и прямые методы лабораторной диагностики состояния вагинальной микрофлоры: микроскопический (бактериоскопический) метод, полимеразную цепную реакцию с детекцией результатов в режиме реального времени (ПЦР-РВ, ООО «НПО ДНК-Технология», Москва – Фемофлор 16). Проводилась количественная оценка урогенитальной

биоты в абсолютных и относительных показателях. В абсолютных значениях выражали следующее: контроль взятия материала (КВМ), общую бактериальную массу (ОБМ), содержание *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma* spp. (*urealyticum+parvum*), *Candida* spp. Диагностически значимый показатель для *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma* spp. был принят 10^4 ГЭ/мл, *Candida* spp. – 10^5 ГЭ/мл. Для количественной оценки нормофлоры и условно-патогенной микрофлоры (УПМ) предлагалось использовать относительные показатели, которые рассчитывали как разницу логарифмов по основанию 10 по формуле

$$\log_{10}(-) = \log_{10}x - \log_{10}y.$$

Относительный показатель нормофлоры представлял собой разницу логарифмов, полученных для общей бактериальной массы и нормофлоры. Интерпретация результатов ПЦР-РВ: 1) абсолютный нормоценоз (состояние вагинальной микрофлоры клинически здоровых женщин) – содержание нормофлоры в составе микробиотоза было более 80%, а условно-патогенной микрофлоры – менее 20% в составе микробиотоза, *Candida* spp., *Ureaplasma* spp., *Mycoplasma* spp. менее 10^4 ГЭ/мл; 2) условный нормоценоз – доля нормофлоры более 80% в составе микробиотоза, *Candida* spp., *Ureaplasma* spp. или *Mycoplasma* spp. более 10^4 ГЭ/мл; 3) умеренный дисбиоз – содержание нормофлоры в составе микробиотоза было более 20–80%, а условно-патогенной микрофлоры – более 20%; 4) выраженный дисбиоз – снижение нормофлоры менее 20% и увеличение доли условно-патогенной микрофлоры более 80%.

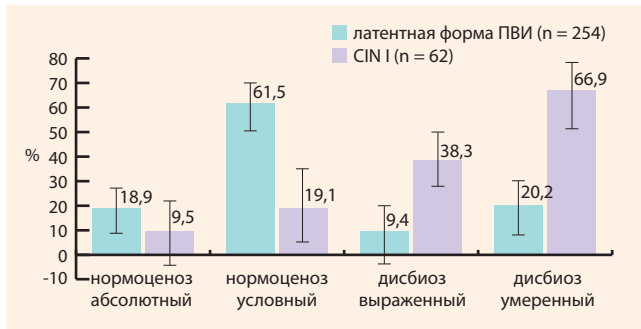
Результаты ряда исследований дают основание считать, что заболевания шейки матки сопровождаются изменениями в иммунной и оксидативной системе. При этом все больше внимания уделяется механизмам компрометации организма, способствующим активации вирусов, и в частности нарушениям вагинального микробиотоза

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили в соответствии с методами, принятыми в вариационной статистике, с использованием свободного программного обеспечения – системы статистического анализа R (R Development Core Team, 2008, достоверным считали различие при $p < 0,05$). Для оценки корреляционных взаимосвязей отдельных изучаемых параметров использовали коэффициент Пирсона (r).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее простыми в исполнении методами первичного выявления дисбиотических нарушений влагалища являются рН-метрия его отделяемого и аминотест. Средние значения влагалищной рН в группе женщин с латентными формами ПВИ были $5,6 \pm 0,2$, а в группе пациенток с CIN I (микробиологический контроль) – $7,1 \pm 0,3$ ($p < 0,01$). При исследовании микрофлоры влагалища методом ПЦР-РВ в

Рисунок 1. Общая оценка состояния микробиоценоза влагалища



группе пациенток с CIN I обнаружено, что у 71,4% обследованных пациенток есть те или иные нарушения микробиоты цервика-вагинальной зоны, отвечающие понятиям дисбиоза, что в определенной степени подтверждает факт об участии микрофлоры влагалища в механизме запуска неопластических процессов в присутствии ВПЧ. При общем (качественно-количественном) микробиологическом анализе состояния влагалищной микрофлоры всей когорты пациенток с CIN I получены следующие результаты (рис. 1). Наибольшее количество таких пациенток по состоянию микробиоценоза влагалища отвечало понятию умеренного дисбиоза – в среднем $66,9 \pm 3,1\%$ ($p < 0,01$). Состояние условного нормоценоза при CIN I выявлено в $19,1 \pm 1,4\%$ случаев ($p < 0,05$), а абсолютного – в $9,5 \pm 2,1\%$ ($p < 0,01$). Обращает на себя внимание почти одинаковое количество воспалительных изменений во влагалище при латентных формах ПВИ и CIN I ($12,4 \pm 1,3\%$ и $13,0 \pm 1,1\%$ соответственно) ($p < 0,01$).

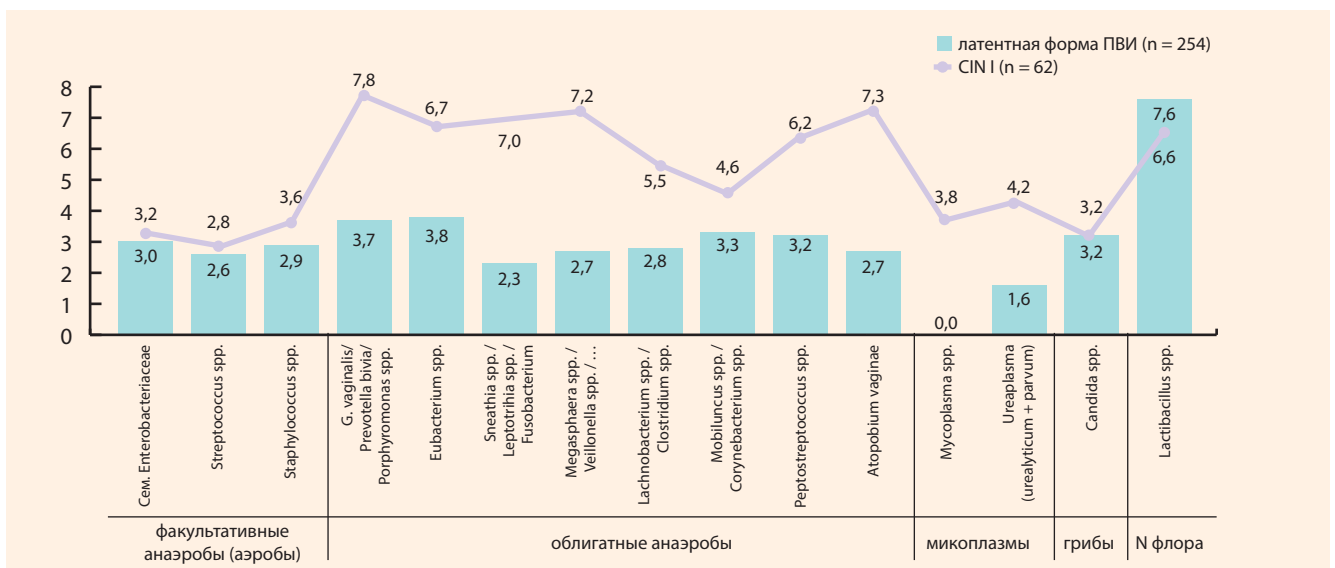
Эпидемиологический анализ состояния микробиоценоза влагалища у пациенток с бессимптомным ВПЧ-носительством показал, что дисбиотические нарушения

диагностировали у $19,6 \pm 1,1\%$ женщин ($p < 0,01$) (при этом выраженный дисбиоз выявлен в $9,4 \pm 0,5\%$ случаев). Понятиям абсолютного и условного нормоценоза отвечало $70,4 \pm 2,6\%$ пациенток ($p < 0,05$).

Структура БЦВ различалась у обследованных групп (рис. 2). У пациенток с CIN I выявили существенные изменения в составе вагинальной микрофлоры по сравнению с группой бессимптомного ВПЧ-носительства. Общая бактериальная масса при CIN I на $19,7 \pm 1,9\%$ превышала ОБМ при ВПЧ-носительстве. Условный нормоценоз, ассоциированный с *Candida* spp., присутствовал у $11,6 \pm 1,2\%$ женщин с CIN I и у $12,1 \pm 1,3\%$ с ВПЧ-носительством, а обусловленный одновременным присутствием *Ureaplasma* spp. и *Candida* spp. – у $5,8 \pm 0,4\%$ пациенток с CIN I и у $15,6 \pm 0,9\%$ группы бессимптомных ВПЧ-носителей ($p < 0,01$). Выявленные случаи выраженного дисбиоза в 90,1% случаев были обусловлены доминированием облигатных анаэробов в составе микробиоценоза, в то время как при умеренном дисбиозе имели значение также и факультативные анаэробы. Количество всех облигатных анаэробов было статистически выше в основной группе, чем в контрольной. Зато по количеству грибов рода *Candida* обе группы практически не отличались. Также мы произвели оценку значения отдельных микроорганизмов в формировании дисбиоза влагалища у наших пациенток. У женщин обеих групп при анаэробном дисбиозе *Gardnerella vaginalis* присутствовала в составе микробиоценоза влагалища в 93,7% случаев. При аэробно-анаэробном дисбиозе роль *G. vaginalis* была незначительна, т. к. основными участниками микробиоценоза в этом случае являлись *Streptococcus* spp. и *Staphylococcus* spp. из числа факультативных анаэробов и *Megasphaera* spp., *Clostridium* spp. и *Atopobium vaginae* из числа облигатных анаэробов, а также *Ureaplasma* spp.

В ходе проведенного исследования выявлено, что в структуре влагалищных микробиоценозов у женщин с CIN I преобладали варианты со сниженным количеством

Рисунок 2. Количественный состав (Lg ГЭ/мл) биоценоза влагалища



нормофлоры, в то время как у женщин с бессимптомным ВПЧ-носителем преобладали варианты биоценоза с относительно сохранной нормофлорой. При этом становится ясно, что дисбиотические нарушения, встречающиеся у женщин как с бессимптомным носительством ВПЧ,

Пролиферирующий зрелый эпителий влагалища накапливает в себе гликоген, необходимый для функционирования лактобацилл, которые, в свою очередь, вырабатывают молочную кислоту, поддерживая кислую среду влагалища (рН 3,8–4,5), что создает неблагоприятные условия для колонизации и развития патогенных микроорганизмов

так и с цервикальной неоплазией, требуют коррекции для предотвращения прогрессирования процесса. На основании клинико-микробиологического обследования, для оценки эффективности профилактики возникновения ВПЧ-поражения шейки матки методом случайной выборки все пациентки с бессимптомным ВПЧ-носителем (254 человека) были разделены на четыре репрезентативные группы:

■ I группа (90 пациенток) – латентная форма ПВИ с относительным или условным нормоценозом, в течение 3 лет проводилось лишь наблюдение;

■ II группа (90 пациенток) – латентная форма ПВИ с относительным или условным нормоценозом, проводилась топическая терапия препаратом активированной ГК Эпиген Интим в форме 0,1%-ного спрея, который применялся 5 раз в сутки на область наружных половых органов и интравагинально в течение 14 дней 1 раз в 6 месяцев в течение 3 лет;

■ III группа (37 пациенток) – латентная форма ПВИ с умеренным или выраженным дисбиозом, после деконтаминации в комплекс профилактики был включен препарат, содержащий эубиотик и эстроген (Гинофлор® Э по 1 вагинальной таблетке на ночь интравагинально в течение 12 дней);

■ IV группа (37 пациенток) – латентная форма ПВИ с умеренным или выраженным дисбиозом, после деконтаминации с контаминацией препаратом Гинофлор® Э проводили топическую терапию препаратом Эпиген Интим в форме 0,1%-ного спрея по вышеперечисленной схеме. Спрей Эпиген Интим назначали сразу после прекращения контаминации.

Действующим веществом препарата Эпиген Интим является активированная ГК, получаемая из растительного сырья (корень солодки). Известно, что ГК оказывает противовоспалительное и репаративное действие вследствие инактивации простагландина E2. Антивирусная активность ГК была обнаружена в последние годы. Было показано, что ГК способна ингибировать ДНК- и РНК-вирусы. В исследованиях на культуре клеток, зараженных различными вирусами, выявлено, что ГК в концентрациях, хорошо переносимых неинфицированными клетками, ингибирует рост и цитопатическую активность

вирусов, причем некоторые вирусы ингибируются необратимо [12]. Полученные результаты позволили считать, что ГК взаимодействует со структурой вирусов (вероятно, с белками), вызывая различные изменения в стадиях вирусного цикла, что сопровождается инактивацией вирусных частиц, находящихся в свободном латентном состоянии вне клеток, блокированием внедрения активированных вирусных частиц через клеточную мембрану внутрь клетки, нарушением способности вируса к синтезу новых цитопатических частиц внутри клетки [13]. Как было показано в последних исследованиях, молекулярный механизм противовирусного действия ГК заключается в ингибировании киназы Р, что приводит к подавлению фосфорилирования клеточных и кодируемых вирусом белков в инфицированных клетках. Таким образом, ГК относится к классу киназных ингибиторов, развитие толерантности вирусов к которым затруднено [13]. Кроме того, активированная ГК является выраженным иммуностимулятором, влияя как на гуморальные, так и клеточные факторы иммунитета. Иммуностимулирующий эффект проявляется индукцией выработки собственных интерферонов, повышением активности Т-лимфоцитов, уменьшением концентрации иммуноглобулинов класса G и увеличением концентрации иммуноглобулинов класса A и M [14].

В состав препарата Гинофлор® Э входят ацидофильные лактобактерии (не менее 100 млн жизнеспособных бактерий) и эстриол (0,03 мг). Обе активные субстанции участвуют в физиологическом механизме поддержания нормального БЦВ. *Lactobacillus acidophilus* – одни из доминирующих микроорганизмов влагалища здоровой женщины, обладающие антагонистической активностью в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. Эстриол является эстрогеном короткого действия, оказывает защитное трофическое действие на влагалищный эпителий и не имеет системного воздействия на организм женщины. Пролиферирующий зрелый эпителий влагалища накапливает в себе гликоген, необходимый для функционирования лактобацилл, которые,

Эпидемиологический анализ состояния микробиоценоза влагалища у пациенток с бессимптомным ВПЧ-носителем показал, что дисбиотические нарушения диагностировали у $19,6 \pm 1,1\%$ женщин ($p < 0,01$) (при этом выраженный дисбиоз выявлен в $9,4 \pm 0,5\%$ случаев)

в свою очередь, вырабатывают молочную кислоту, поддерживая кислую среду влагалища (рН 3,8–4,5), что создает неблагоприятные условия для колонизации и развития патогенных микроорганизмов. Кроме молочной кислоты, *Lactobacillus acidophilus* продуцируют перекись водорода и бактериоцины, также угнетающие развитие патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. Интравагинальное применение Гинофлора Э улучшает состояние эпителия влагалища и восстанавливает его нормальную флору. Лактоза, которая содержится в

вагинальных таблетках как наполнитель, также может быть ферментирована лактобактериями в молочную кислоту. In vitro показано, что *Lactobacillus acidophilus* в течение нескольких часов приводят к необходимому снижению pH, а эстриол при продолжительности лечения 6–12 дней обеспечивает пролиферативный трофический эффект на эпителий влагалища.

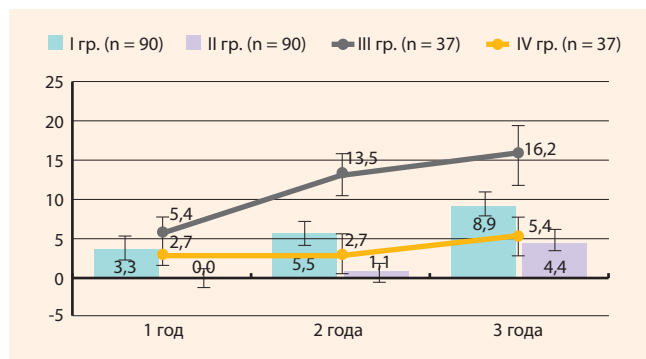
У пациенток с CIN I выявили существенные изменения в составе вагинальной микрофлоры по сравнению с группой бессимптомного ВПЧ-носительства. Общая бактериальная масса при CIN I на $19,7 \pm 1,9\%$ превышала ОБМ при ВПЧ-носительстве

В ходе проведенного клинико-микробиологического анализа в исследуемых группах в течение трех лет выявлено, что реализация бессимптомного носительства ВПЧ в CIN напрямую зависит как от микробиоценоза вагинальной зоны, так и от проводимой профилактики (рис. 3).

В группе с бессимптомным ВПЧ-носительством и нормоценозом, где проводился лишь динамический осмотр (I), при наблюдении в течение 3 лет выявлена следующая динамика: в первый год наблюдения неопластические процессы в шейке матки обнаружены у

3,3% пациенток, в последующие 2 года их количество увеличилось на 5,5 и 12,2% соответственно. В аналогичной группе, но с профилактическим применением препарата на основе активированной ГК (Эпиген Интим, 0,1%-ный спрей) (II) на первом году наблюдения реализации в CIN не наблюдалась, на втором году легкая цервикальная неоплазия была обнаружена лишь у одной пациентки (1,1%), через 3 года наблюдения 4,4% женщин имели CIN I. В группе пациенток с бессимптомным ВПЧ-носительством и вагинальным дисбиозом (III), которым проводили контаминацию препаратом Гинофлор® Э, через год количество женщин с выявленной CIN I было 5,4%, в последующие 2 года легкая неоплазия обнаружена в 13,5 и 16,2% случаев. В аналогичной группе женщин, которым проводилась комплексная топическая терапия (Гинофлор® Э и Эпиген Интим) (IV), в первый и второй год CIN I диагностированы в 2,7%, на третьем году наблюдения их количество возросло до 10,8%. Случаев цервикальной неоплазии среднетяжелой и тяжелой степени не наблюдалось ни в одной из групп. Таким образом, суммарное количество реализаций бессимптомного носительства в CIN у пациенток с вагинальным нормоценозом составило 23,2% (17,7% в I и 5,5% во II группе). Суммарное количество CIN I при вагинальных дисбиозах за 3 года наблюдения составило 37,8% (27,0% в III и 10,8% в IV группе).

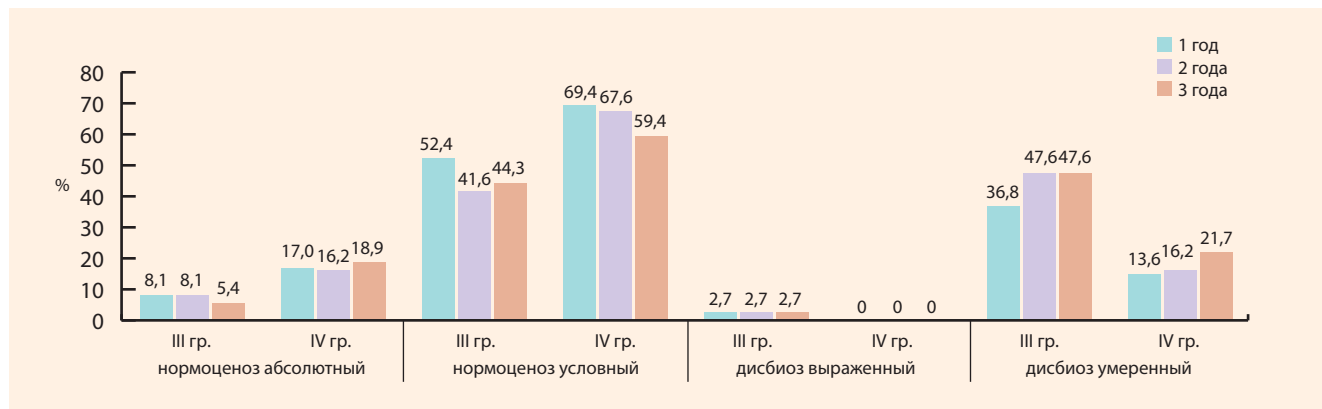
Рисунок 3. Реализация вирусоносительства в CIN




В ходе проведенного исследования выявлено, что в структуре влагалищных микробиоценозов у женщин с CIN I преобладали варианты со сниженным количеством нормофлоры, в то время как у женщин с бессимптомным ВПЧ-носительством преобладали варианты биоценоза с относительно сохранной нормофлорой

При динамическом анализе состояния микрофлоры в группах с нарушениями вагинального микробиоценоза (III–IV группы) выявлены значительные улучшения на фоне контаминации с использованием препарата Гинофлор® Э, при этом наибольшие изменения были

Рисунок 4. Динамика изменений вагинального микробиоценоза в группах с дисбиозом



достигнуты, когда его применение сопровождалось использованием активированной ГК (рис. 4). Так, в первый год наблюдения в III группе количество пациенток, у которых в ходе лечения выявлен нормоценоз (абсолютный или условный), составило 60,5%, а в IV группе достигло 86,4%. В течение последующих двух лет цифры женщин с нормоценозом в III группе несколько снизились – до 49,7%, а в IV группе они практически остались неизменными – 83,8 и 78,3%. При этом в IV группе не осталось ни одной пациентки с выраженным дисбиозом.

Таким образом, профилактическое применение препарата активированной ГК (Эпиген Интим, 0,1%-ный спрей) у пациенток с бессимптомным носительством ВПЧ позволяет снизить количество реализованных CIN в 3,2 раза при вагинальном нормоценозе и в 2,5 раза – при нарушениях микробиоценоза после коррекции эубиотиком (Гинофлор® Э). Вышеперечисленные исследования позволяют рекомендовать топическое применение препарата Эпиген Интим у пациенток с латентными формами ПВИ как метод профилактики неопластических процессов в шейке матки, а соответственно, и рака шейки матки. 

ЛИТЕРАТУРА

1. Аполихина И.А. Папиллома-вирусная инфекция гениталий у женщин. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 32 с.
2. Патология шейки матки и генитальные инфекции. Под ред. проф. В.Н. Прилепской. М.: «МЕДпресс-информ», 2013. 383 с.
3. Роговская С.И. Папиллома-вирусная инфекция у женщин и патология шейки матки: (руководство практикующего врача). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 144 с.
4. Бебнева Т.Н., Прилепская В.Н. Папиллома-вирусная инфекция и патология шейки матки. *Гинекология*, 2013, 3(3): 77-81.
5. Kaufman R, Adam E, Vonka N. HPV-infection and cervical carcinoma. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 2013, 43(2): 363-380.
6. zur Hausen H. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2010, 92(9): 690-698.
7. Киселев В.И. Папиллома-вирусная инфекция. М., 2013. 36 с.
8. Perez LA. GenitalHPV: Links to Cervical Cancer, Treatment and Prevention. *Clinical Lab. Sci.*, 2001, 14(3): 183-186.
9. Bosch F, Manos M, Munoz N. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: A worldwide perspective. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2014, 87: 796-802.
10. Chen T, Pecoraro G, Defendi V. Genetic analysis of in vitro progression of human papillomavirus-transfected human cervical cells. *Cancer Res*, 2011, 53: 1167-71.
11. Hohn H, Julch M, Pilch H, Kortsik C et al. Definition of the HLA-A2 restricted peptides recognized by human CD8+ effector T cells by flow-assisted sorting of the CD8+ CD45RA+ CD28- T cell subpopulation. *Clin Exp Immunol*, 2013 Jan, 131(1): 102-10.
12. Вишневский Л.С. и соавт. Оценка эффективности применения эпигена при комбинированном лечении папиллома-вирусной инфекции шейки матки у женщин репродуктивного возраста. *Акушерство и гинекология*, 2005, 5: 50-53.
13. Вишневский А.С., Сафронникова Н.Р. Дискуссионные вопросы лечения папиллома-вирусной инфекции шейки матки. *Практическая онкология*, 2012, 3(3): 166-172.
14. Михайлов И.Г., Максимов С.Я., Новик В.И. и др. Сравнительная оценка некоторых способов лечения генитальной ВПЧ-инфекции у женщин с различными генотипами вируса. *Вопр. онкол.*, 2010, 46(3): 340-343.

ЛИНИЯ СРЕДСТВ ДЛЯ ИНТИМНОГО ЗДОРОВЬЯ

На основе активированной глицирризиновой кислоты (экстракт корня солодки)

БОЛЬШЕ, ЧЕМ ПРОСТО ЛЕЧЕНИЕ СИМПТОМОВ¹ МОЛОЧНИЦЫ И ДРУГИХ ВАГИНАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ²

- Применяется для профилактики и лечения генитальных вирусных инфекций³; в составе комплексной терапии неспецифического вульвовагинита, кандидозного вульвовагинита и бактериального вагиноза
- Обладает комплексным действием: противовирусным, иммуностимулирующим, противовоспалительным, противозудным, регенерирующим
- Разрешён в период беременности и лактации



СПРЕЙ ДЛЯ НАРУЖНОГО
И МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ 0,1%

П N011741/02 от 22.07.2008

www.epigen.ru

БЕЗУПРЕЧНЫЙ УРОВЕНЬ ИНТИМНОГО УХОДА

- Для ежедневного применения
- Поддерживает интимную микрофлору⁴
- Снимает раздражение, покраснение в интимной зоне⁵



ГЕЛЬ ДЛЯ ЕЖЕДНЕВНОЙ
ИНТИМНОЙ ГИГИЕНЫ

RU.77.99.29.001.E.004958.10.16
от 28.10.2016

¹ Дополнительно оказывает иммуностимулирующее воздействие.

² Перечень вагинальных инфекций и состав терапии указаны в инструкции по применению, лечение молочницы проводится в составе комплексной терапии.

³ Вызванных вирусом папилломы человека, вирусом простого герпеса I и II типов, вирусом Varicella Zoster, цитомегаловирусом в составе комплексной терапии.

⁴ Поддерживает необходимый физиологический уровень pH.

⁵ После эпиляции, прокладок, стрингов и т.д.

ЭПИГЕН ИНТИМ ГЕЛЬ: "ХЕМИГРУП ФРАНС", Франция для ООО "ИНВАР", Россия, тел.: 8 (495) 544-51-54, 8 (800) 333-60-02, www.invar.ru.

ЭПИГЕН ИНТИМ СПРЕЙ: производство по заказу "Хемигруп Франс С. А.", Франция для ООО "ИНВАР", Россия. На правах рекламы.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ
ПО ПРИМЕНЕНИЮ ИЛИ ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ