ISSN 2313-7347 (print)
ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих рецензируемых журналов и изданий ВАК

2024 • том 18 • № 6

OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2024 Vol. 18 No 6

https://gynecology.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о лицензиатах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 640-64-95; эл. почта: info@mbis-1.ru.

ISSN 2313-7347 (print)
ISSN 2500-3194 (online)

Оригинальное исследование | Original article

(cc) BY-NC-SA Check for updates

https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.572

Возможности комбинированной терапии больных смешанным вагинитом в репродуктивном возрасте

И.В. Савельева, Е.А. Бухарова, Е.Г. Галянская, Н.В. Носова, П.В. Давыдов

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 644099 Омск, ул. Ленина, д. 12

Для контактов: *Ирина Вячеславовна Савельева, e-mail: saveljeva_iv_omsk@mail.ru*

Резюме

Цель: оценить эффективность комбинированной терапии больных смешанным вагинитом в репродуктивном возрасте.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ эффективности терапии смешанного вагинита у 158 пациенток в возрасте от 18 до 45 лет. Для лечения использовались препараты Гайномакс (стандартная доза – тиоконазол 100 мг, тинидазол 150 мг в виде суппозитория) и Гайномакс плюс (стандартная доза – тиоконазол 200 мг, тинидазол 300 мг, лидокаин 100 мг в виде суппозитория) в течение 3 дней. Критериями эффективности лечения были исчезновение клинических симптомов заболевания и нормализация лабораторных показателей.

Результаты. Клинико-лабораторная эффективность терапии составила 95,6 %. Недостаточная эффективность в виде сохраняющихся жалоб пациенток зафиксирована у 7 из 158 (4,4 %), при этом установлена нормализация pH влагалищного содержимого (pH = 4,1 ± 0,4), количество лактобактерий увеличилось до 10^7 ± 2,8 КОЕ/см^3, произошла эрадикация условно-патогенных бактерий и грибов рода *Candida*. При оценке безопасности и переносимости препаратов побочных эффектов не зарегистрировано.

Заключение. Терапия комбинированными препаратами, содержащими тиоконазол и тинидазол (Гайномакс и Гайномакс плюс), в лечении пациенток со смешанным вагинитом показала свою высокую эффективность.

Ключевые слова: смешанный вагинит, репродуктивный возраст, тиоконазол и тинидазол

Для цитирования: Савельева И.В., Бухарова Е.А., Галянская Е.Г., Носова Н.В., Давыдов П.В. Возможности комбинированной терапии больных смешанным вагинитом в репродуктивном возрасте. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2024;18(6):800–808. https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.572.

Opportunities of combination therapy in reproductive age patients with bacterial vaginosis combined with vulvovaginal candidiasis

Irina V. Savelieva, Elena A. Bukharova, Elena G. Galyanskaya, Natalia V. Nosova, Pavel V. Davydov

Omsk State Medical University, Health Ministry of Russian Federation; 12 Lenin Str., Omsk 644099, Russia

Corresponding author: *Irina V. Savelieva, e-mail: saveljeva_iv_omsk@mail.ru*

Abstract

Aim: to assess the effectiveness of combination therapy in reproductive age patients with mixed vaginitis.

Materials and Methods. A retrospective analysis of the therapeutic effectiveness for mixed vaginitis in 158 patients aged 18 to 45 years was carried out. For treatment, the drugs Gainomax (standard dose – thioconazole 100 mg, tinidazole 150 mg in the form of a suppository) and Gainomax plus (standard dose – thioconazole 200 mg, tinidazole 300 mg, lidocaine 100 mg in the form of a suppository) were used for 3 days. The criteria for treatment effectiveness were disappearance of clinical symptoms and normalization of laboratory parameters.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Results. Clinical and laboratory efficacy of therapy reached 95.6 %. Lack of therapeutic effectiveness presented as persistent complaints from patients was recorded in 7 out of 158 (4.4 %) of patients, at the same time, the normalization of vaginal pH was established (pH = 4.1 ± 0.4), the *Lactobacilli* count increased up to 10^7 ± 2.8 CFU/cm^3, eradication of other opportunistic bacteria and fungi *Candida* occurred. No side effects were reported while assessing drug safety and tolerability.

Conclusion. Therapy combining thioconazole and tinidazole in treatment of patients with mixed vaginitis demonstrated high effectiveness.

Keywords: mixed vaginitis, reproductive age, thioconazole and tinidazole

For citation: Savelieva I.V., Bukharova E.A., Galyanskaya E.G., Nosova N.V., Davydov P.V. Opportunities of combination therapy in reproductive age patients with bacterial vaginosis combined with vulvovaginal candidiasis. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2024;18(6):800–808. (In Russ.). https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.572.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- Патологические бели остаются одной из самых часто встречающихся патологий, с которой пациентки обращаются к гинекологам на амбулаторном приеме, занимая больше 50 % в структуре всех инфекционно-воспалительных заболеваний.
- Ученые признают существование комбинаций микроорганизмов, являющихся основными предрасполагающими факторами в развитии смешанных вагинитов.
- В настоящее время смешанный вагинит часто приобретает рецидивирующий характер, который переходит в хронический воспалительный процесс. Наличие нескольких микроорганизмов отрицательно влияет на иммунную систему по сравнению с воздействием одного микроорганизма, что формирует сложности в диагностике и лечении данного заболевания.

Что нового дает статья?

- Клинико-лабораторная эффективность комбинированной терапии смешанного вагинита препаратами Гайномакс и Гайномакс плюс составила 95,6 %. Недостаточная результативность проведенной терапии зафиксирована у 7 из 158 (4,4 %) женщин, при этом нормализация pH влагалищного содержимого достигла 4,1 ± 0,4, количество лактобактерий увеличилось до 10^7 ± 2,8 КОЕ/см^3, произошла эрадикация условно-патогенных бактерий и грибов рода *Candida*.
- Симптомы заболевания полностью регрессировали у 151 из 158 (95,6 %) пациенток, что значительно повышает шансы клинического выздоровления.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- Курсовое применение препаратов согласно инструкции по применению ассоциируется с минимальным риском резистентности заболевания и способствует предотвращению рецидивирования патологического процесса.
- Такие положительные моменты, как отсутствие случаев отмены препарата по любой причине, свидетельствуют о высокой приверженности больных к терапии, что позволяет применять препарат в лечении пациенток со смешанным вагинитом, начиная с первого дня, на амбулаторном этапе.

Highlights

What is already known about this subject?

- Pathological whites remain one of the most common pathologies with which patients turn to gynecologists during outpatient consultations comprising more than 50 % in pattern of all infectious and inflammatory diseases.
- Researchers recognize the existence of microbial combinations as the main predisposing factors in development of mixed vaginitis.
- Currently, mixed vaginitis frequently adopts a recurrent course, which turns into a chronic inflammatory process. The presence of several microorganisms negatively affects the immune system compared to exposure to a single microorganism, which complicates disease diagnostics and treatment.

What are the new findings?

- The clinical and laboratory parameters assessing effectiveness of mixed vaginitis during combination therapy by Gainomax and Gainomax plus reached 95.6 %. Insufficient therapeutic effectiveness was recorded in 7/158 (4.4 %) women, while normalization of vaginal contents pH value reached 4.1 ± 0.4, *Lactobacilli* count increased up to 10^7 ± 2.8 CFU/cm^3, eradication of opportunistic bacteria and genus *Candida* fungi occurred.
- Disease-related symptoms completely regressed in 151/158 (95.6 %) of patients, which significantly increases the odds of clinical recovery.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- A drug course according to the instructions for use is associated with a minimal risk of disease resistance and helps to prevent recurrence of the pathological process.
- Positive aspects such as the lack of any-reason drug withdrawal specified in the informed consent evidence about a high patients' adherence to therapy and allows the drug to be used in treatment of mixed vaginitis beginning from the first day at the outpatient stage.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

2024 • Том 18 • № 6
Акушерство, Гинекология и Репродукция

Введение / Introduction

Вагинальные бели – достаточно частая причина обращения женщин к гинекологу. Патологические выделения сопровождают почти половину эпизодов гонококкового или хламидийного цервицита, 22–50 % бактериальных вагинозов (БВ), 17–39 % кандидозных вульвовагинитов (КВВ), около 35 % трихомонадных вагинитов [1]. Нередко этот симптом диагностируется при воспалительных заболеваниях органов малого таза (ВЗОМТ).

В настоящее время доказано, что БВ и смешанный вагинит (СВ) могут быть одними из факторов высокого риска возникновения гестационных осложнений: в этих условиях увеличивается риск самопроизвольных абортов почти в 5 раз, преждевременных родов – в 4 раза [2, 3], инфекционных осложнений после родов и операций – в 15 раз [4]. Вирус папилломы человека при наличии БВ в 1,5 раза повышает риск трансформации цервикального эпителия, чем обеспечивает себе достаточно долгое существование в раковых клетках [5, 6]. Возможна также активация латентно протекающей вирусной инфекции на фоне изменений микрофлоры влагалища. При БВ и СВ накапливаются и длительно сохраняются в высоких концентрациях компоненты условно-патогенной микрофлоры, являющиеся основными возбудителями ВЗОМТ [7, 8].

При СВ целесообразно назначение топических комбинированных лекарственных форм, в состав которых входят лекарственные препараты, эффективные против основных возбудителей вагинитов и БВ (*Candida*, *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Staphylococcus*, *Streptococcus spp.*), включенные в российские и международные клинические рекомендации для лечения различных видов вульвовагинальной инфекции (ВВИ) и имеющие показания к применению при смешанных формах вагинитов. Учитывая, что пациентке чаще всего приходится назначать эмпирическую терапию в день обращения, такой подход оправдан. Для успешного лечения СВ может быть достаточно всего двух компонентов – тиоконазола и тинидазола [9]. Комбинированные топические препараты Гайномакс и Гайномакс плюс (Экселтис Илач Сан. Ве Тик. А.Ш., Турция) имеют в своем составе антибактериальный препарат (тинидазол, 150 и 300 мг соответственно) и антимикотический препарат из группы азолов (тиоконазол, 100 и 200 мг соответственно), которые обеспечивают элиминацию полного спектра возможных возбудителей при ВВИ, в том числе при СВ, обладая одновременно антибактериальным, противопротозойным (противотрихомонадным), противогрибковым действием с возможностью завершить курс терапии в 3-дневный срок. Применение тинидазола при БВ и азоловых антимикотиков при КВВ регламентировано современными клиническими рекомендациями при лечении ВВИ [10–12]. Гайномакс плюс дополнительно содержит в своем составе анестетик лидокаин (100 мг в 1 вагинальном суппозитории) для возможности быстрого устранения выраженных симптомов боли, зуда, жжения при ВВИ; препарат целесообразен при выраженных симптомах всех видов вагинитов [13–17]. Препараты комплексного действия выпускают в виде интравагинальных суппозиториев – наиболее приемлемая форма лекарственного средства при лечении указанных заболеваний, так как исключается системное действие, что позволяет предупредить многие побочные явления. Актуальность данного исследования не представляет сомнений, учитывая распространенность патологического процесса. Кроме того, остаются незакрытыми пробелы реальной клинической практики в разделе завершенности лечения: ни для кого не секрет, что при длительности лечения более 7 дней пациентки, как правило, прерывают лечение и, как результат, происходит рецидивирование патологического процесса. Поэтому исследование эффективности применения препаратов при смешанных вагинитах у женщин в короткие сроки (в течение 3–7 дней) представляется актуальным и своевременным.

Цель: оценить эффективность комбинированной терапии больных СВ в репродуктивном возрасте.

Материалы и методы / Materials and Methods

Дизайн исследования / Study design

Проведен ретроспективный анализ медицинских карт 158 женщин репродуктивного возраста (18–45 лет, средний возраст составил 26,2 ± 2,5 года), обратившихся на амбулаторный прием в БУЗОО «Клинический родильный дом № 6» (Омск) с жалобами на патологические выделения из половых путей. Проанализированы медицинские карты женщин с клиническими симптомами, характерными для СВ или БВ, которым при первом визите был назначен Гайномакс или Гайномакс плюс. Ретроспективный анализ данных производился обезличенно, без использования персональных данных.

Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

Критерии включения: репродуктивный возраст; наличие ВВИ; подписанное информированное согласие.

Критерии исключения: беременность и лактация; возраст младше 18 и старше 45 лет; наличие вируса иммунодефицита человека, вируса папилломы человека, герпетической и цитомегаловирусной инфекций; наличие инфекций, передаваемых половым путем (ИППП); непереносимость препарата или его компонентов; отказ от участия в исследовании.

Методы исследования / Study methods

Всем пациенткам было проведено гинекологическое исследование; pH-метрия влагалищной среды;

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

2024 • Vol. 18 • № 6
Obstetrics, Gynecology and Reproduction

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

исследование микрофлоры влагалищного содержимого микроскопическим методом (окраска по Граму); диагностика с помощью полимеразной цепной реакции для исключения ИППП; для количественного анализа и видовой идентификации микрофлоры влагалища проведено исследование микробиоценоза влагалища с помощью тест системы «Фемофлор-16» (ДНК-Технология, Россия) до начала лечения.

Для верификации диагноза БВ была использована оценка вагинального мазка, предложенная R.P. Nugent с соавт. (1991) в модификации А.С. Анкирской (2005) [18]. Микроскопическое исследование с оценкой микробиоценоза влагалища являлось основным скрининговым методом для диагностики БВ с акцентом на обнаружение большого количества слущенных клеток многослойного плоского эпителия с адгезированными на них бактериями (ключевые клетки) и небольшое количество лейкоцитов (соотношение количества лейкоцитов к количеству клеток эпителия < 1:1). Диагноз СВ ставился при микроскопическом исследовании и наличии воспаления (в вагинальном отделяемом определяли количество эпителиальных клеток нижних слоев, отношение количества лейкоцитов к количеству клеток эпителия > 1:1) [19].

Терапия / Therapy

Учитывая многофакторность происхождения СВ, следует признать обоснованным назначение комплексной терапии, охватывающей антимикробный и фунгицидный аспекты. Этими свойствами в полной мере обладают комбинированные препараты Гайномакс и Гайномакс плюс для вагинального применения. Выбор препарата для терапии определялся с учетом субъективной оценки выраженности клинических симптомов и того, что Гайномакс плюс дополнительно содержит в своем составе анестетик лидокаин. Во время первого визита производился отбор материала для исследования и назначался препарат Гайномакс по 1 свече 2 раза в сутки, а Гайномакс плюс – по 1 свече на ночь. Продолжительность курса лечения составляла 3 дня. Состояние пациенток и эффективность терапии оценивали после окончания лечения на 5–7-й день.

Критерии эффективности лечения: отсутствие субъективных жалоб; купирование (уменьшение) клинических симптомов; отсутствие БВ и СВ по данным микроскопии.

Методы статистического анализа / Statistical analysis

Статистическая обработка данных проводилась методом вариативной статистики с использованием пакета прикладных компьютерных программ Statistica, версия 10.0 (StatSoft, Inc., США). Уровень значимости принят как $p < 0,05$. При нормальном виде распределения данных определяли среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD). Для расчета статистической значимости качественных различий применяли критерий χ^2, для четырехпольной таблицы (при $p < 0,05$) критическое значение $\chi^2 = 3,841459$. Рассчитывали относительный риск (ОР) и 95 % доверительный интервал (ДИ).

Результаты / Results

Все пациентки при первичном осмотре предъявляли жалобы на патологические выделения из половых путей, сопровождающиеся неприятным запахом. У 90 (57,0 %) женщин отмечено наличие зуда наружных половых органов различной интенсивности; у 17 (10,8 %) пациенток отмечен дискомфорт при мочеиспускании (**рис. 1**).

До начала лечения у всех обследованных выявлено повышение pH (5,7 ± 0,1) влагалищного содержимого (оптимальные значения 3,8–4,5), при микроскопии влагалищного мазка среднее число лейкоцитов составило 18,2 ± 2,0, соотношение количества лейкоцитов к количеству клеток эпителия – 1:1. При качественной оценке состава вагинальной микрофлоры до начала лечения получены следующие результаты: *Atopobium vaginae* выявлена у 3 (1,9 %) пациенток, *Gardnerella vaginalis* – у 38 (24,1 %), у 5 (3,2 %) выявлены *Leptotrix*, *Staphylococcus* и/или *Streptococcus spp.* – у 59 (37,3 %) и у 53 (33,5 %) обнаружена *Candida albicans*. Содержание общей бактериальной массы до лечения составило 10^{12} ± 0,1 КОЕ/см^3, а количество лактобактерий было снижено до 10^4 ± 0,2 КОЕ/см^3 (**табл. 1**).

Большинство пациенток – 48 из 158 (30,4 %), согласно анализу амбулаторных карт (на основании микроскопического анализа), страдали КВВ (**табл. 2**).

В ходе анализа карт (через 5–7 дней после терапии) было установлено, что все пациентки отметили хорошую переносимость препарата, не зафиксировано ни одного случая негативного эффекта или отказа от продолжения лечения.

Симптомы заболевания полностью регрессировали у 151 (95,6 %) пациентки, умеренный зуд в области наружных половых органов сохранялся у 3 (1,9 %), и 4 (2,5 %) женщины указывали на слабо выраженный дискомфорт в области гениталий и сохраняющиеся патологические выделения из половых путей (**рис. 1**). При повторном визите на 5–7-й день после окончания лечения зафиксировано лабораторное улучшение у всех пациенток, включенных в ретроспективный анализ: общая бактериальная масса снизилась до 10^7 ± 0,6, также как и количество аэробных и анаэробных микроорганизмов – до 10^2 ± 1,0. При этом увеличилось количество лактобактерий в 1,7 раза и снизился pH влагалищного содержимого до 4,0 ± 0,4 (**табл. 1**). Отношение количества лейкоцитов к количеству эпителиальных клеток составило 1:1. Таким образом, полное излечение достигнуто у 151 из 158 (95,6 %) пациенток, на дообследование в кожно-венерологический диспансер отправлено

2024 • Том 18 • № 6
Акушерство, Гинекология и Репродукция

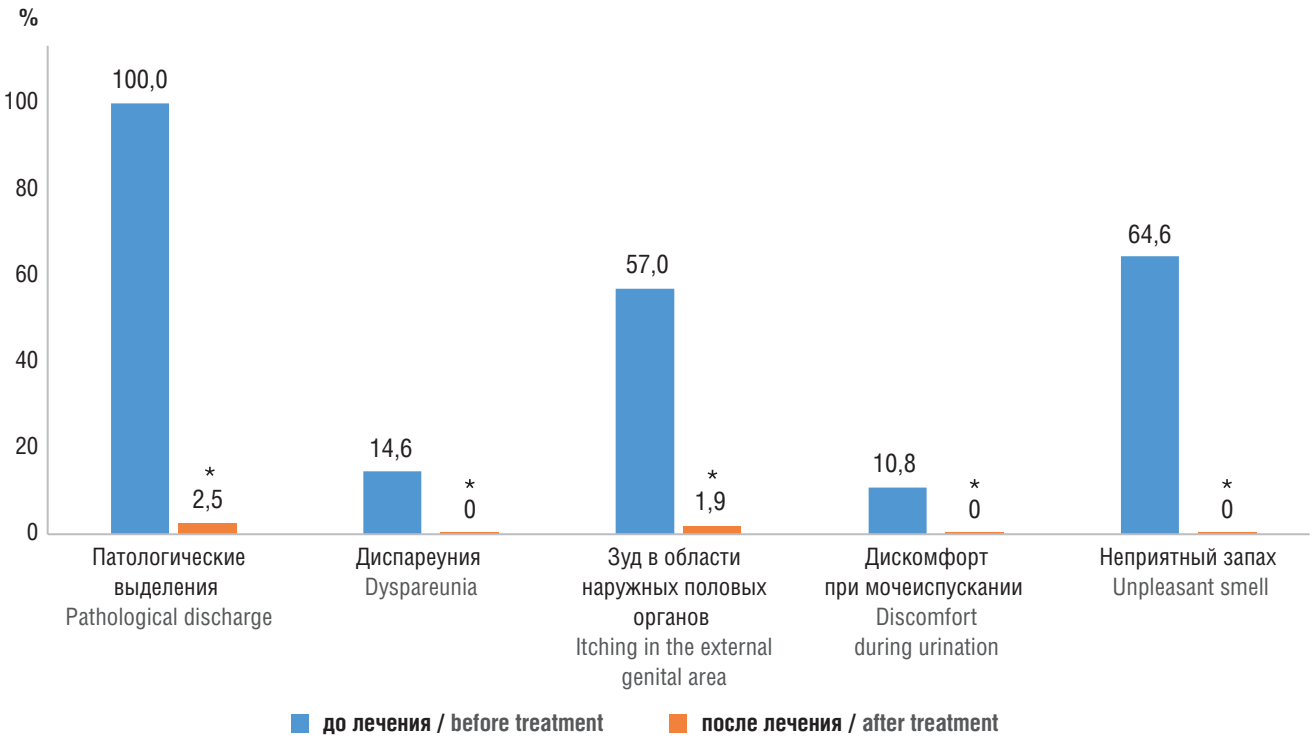

Рисунок 1. Частота встречаемости жалоб пациенток до лечения и на 5–7-й день после окончания терапии.

Примечание: **p < 0,05 – различия статистически значимы по сравнению с периодом до лечения.*

Figure 1. Frequency of patient complaints before treatment and on day 5–7 after therapy.

Note: **p < 0.05 – significant differences compared to pre-treatment period.*

Таблица 1. Состояние влагалищной флоры у пациенток со смешанным вагинитом (M ± SD).

Table 1. Vaginal flora in patients with mixed vaginitis (M ± SD).

Состояние влагалищной флоры **Vaginal flora**	**До лечения** **Before treatment**	**После лечения** **After treatment**
Содержание общей бактериальной массы, КОЕ/см^3 Level of the total bacterial mass, CFU/cm^3	10^{12} ± 0,1	10^7 ± 0,6
Количество лактобактерий, КОЕ/см^3 *Lactobacilli* count, CFU/cm^3	10^4 ± 0,2	10^7 ± 0,3
Количество аэробных и анаэробных микроорганизмов, КОЕ/см^3 Aerobic and anaerobic microbial counts, CFU/cm^3	10^7 ± 1,3	10^2 ± 1,0
pH влагалищного содержимого Vaginal pH	5,7 ± 0,1	4,0 ± 0,4

Таблица 2. Диагностический портрет 158 пациенток согласно анализу амбулаторных карт.

Table 2. Diagnostic profile of 158 patients based on outpatient card analysis.

Диагностический портрет пациенток **Patient diagnostic profile**	**n (%)**
Бактериальный вагиноз (БВ) Bacterial vaginosis (BV)	43 (27,2)
Кандидозный вульвовагинит (КВВ) Candidal vulvovaginitis (CVV)	48 (30,4)
Смешанная инфекция (БВ+КВВ) Mixed infection (BV+CVV)	44 (27,8)
Смешанная инфекция (БВ+АВ) Mixed infection (BV+AV)	23 (14,6)

Примечание: *АВ – аэробный вагинит.*

Note: *AV – aerobic vaginitis.*

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

2024 • Vol. 18 • № 6
Obstetrics, Gynecology and Reproduction

Информационная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

7 из 158 (4,4 %) пациенток по причине сохранившихся жалоб на умеренный зуд в области наружных половых органов и сохраняющиеся патологические выделения из половых путей. В представленной медицинской документации отсутствовала информация о результатах посещения пациентками указанных медицинских учреждений, в связи с чем сделать выводы об окончательных результатах излечения в данной когорте женщин не представлялось возможным.

Обсуждение / Discussion

Наши результаты согласуются с данными литературы. Так, в 2020 г. были представлены результаты метаанализа исследований эффективности и безопасности Гайномакса (стандартная доза – тиоконазол 100 мг, тинидазол 150 мг) для терапии КВВ, БВ, трихомониаза. В метаанализ вошли данные 4 клинических исследований. Средний возраст пациенток составил 35 ± 7 лет (95 % ДИ = 18–52). Пациентки применяли Гайномакс в течение 7 суток (по 1 вагинальному суппозиторию) или в течение 3 суток (по 2 вагинальных суппозитория). Терапия препаратом Гайномакс значительно повышала шансы клинического излечения БВ – в 20 раз (ОР = 20,4; 95 % ДИ = 9,5–43,6), микробиологического излечения БВ – в 16 раз (ОР = 15,5; 95 % ДИ = 7,6–31,5), излечения от КВВ – в 21 раз (ОР = 21,0; 95 % ДИ = 8,8–50,2) по сравнению с контролем. При анализе отдельных клинических симптомов установлены ассоциации между приемом препарата и статистически значимым снижением патологических вагинальных выделений – в 25 раз (ОР = 0,04; 95 % ДИ = 0,02–0,08), симптомов воспаления – в 33 раза (ОР = 0,03; 95 % ДИ = 0,02–0,06) и покраснения – в 11 раз (ОР = 0,09; 95 % ДИ = 0,06–0,15) в ходе лечения. Не было случаев отмены препарата по причине плохой непереносимости [9].

Результаты многоцентрового открытого исследования для оценки эффективности и безопасности препарата Гайномакс плюс для интравагинального введения при лечении КВВ, БВ и смешанных вагинальных инфекций продемонстрировали клиническую и микробиологическую эффективность комбинации тинидазола, тиоконазола и лидокаина. В соответствии с протоколом полностью были проанализированы данные 67 пациенток. На 10-е сутки у 80,6 % пациенток констатировано полное клиническое выздоровление, у 17,9 % – улучшение, только у 1 пациентки (1,5 %) было зарегистрировано отсутствие эффекта; на 30-е сутки от начала лечения частота случаев с полным клиническим выздоровлением составила 86,6 %, улучшение – у 7 пациенток (10,4 %), отсутствие эффекта – у 2 пациенток (3,0 %). Только у 2 (2,9 %) женщин были зарегистрированы нежелательные явления, которые не были связаны с исследуемым препаратом [20].

Тиоконазол имеет самую низкую среднюю минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) – 3 мкг/мл – в сравнении с другими азоловыми антимикотиками и приводит к летальному поражению патогенной и условно-патогенной флоры во всех клетках практически мгновенно [21]. Это независимое от фазы роста летальное действие на микроорганизмы имеет важные клинические последствия и может объяснить превосходящую эффективность тиоконазола [22]. По данным C.H. Farah с соавт., общая эффективность 3-дневного курса Гайномакса составила 95 % на 7-й день и 88 % на 28-й день наблюдения. При этом не было выявлено ни одного случая нежелательных лекарственных явлений за все время исследования [23]. Метаанализ подтвердил микробиологическую эффективность интравагинального применения комбинации тиоконазола и тинидазола в составе Гайномакса в терапии ВВИ [9].

В ходе исследования Н.Ю. Катковой с соавт. сравнивались эффективность и безопасность терапии препаратом Гайномакс при использовании различных схем лечения (по 1 вагинальному суппозиторию 7 дней или по 2 вагинальных суппозитория в сутки в течение 3 дней), а также оценивался состав влагалищной микрофлоры у беременных с БВ и КВВ до и после лечения препаратом Гайномакс по данным «Фемофлор-16». В обеих группах было отмечено повышение количества лактобактерий и нормализация уровня pH [24].

Препарат Гайномакс, а также Гайномакс плюс (лекарственная форма с лидокаином) являются единственными комбинациями тинидазола и тиоконазола в виде интравагинальной формы (вагинальные свечи) на рынке России [4, 10, 14, 25].

Заключение / Conclusion

Распространенность СВ обусловливает необходимость изучения новых подходов к лечению. Основной целью лечения должно быть воздействие на выявляемую флору путем местного применения комбинированных препаратов, включающих антибактериальный препарат широкого спектра действия и антимикотик азолового ряда, обеспечивающих элиминацию возбудителей и предотвращение развития резистентности условно-патогенных бактерий. Применение данных препаратов соответствует требованиям международных и российских рекомендаций. Комбинированные препараты Гайномакс и Гайномакс плюс обладают высоким клиническим эффектом в терапии ВВИ, в том числе при СВ, обеспечивая быстрое бактерицидное действие на возбудителей и не подавляя собственные лактобактерии.

Таким образом, комбинированные препараты обеспечивают стабильность влагалищной экосистемы и профилактику возможных осложнений.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 10.10.2024. **В доработанном виде:** 15.11.2024. **Принята к печати:** 18.11.2024. **Опубликована:** 30.12.2024.	**Received:** 10.10.2024. **Revision received:** 15.11.2024. **Accepted:** 18.11.2024. **Published:** 30.12.2024.
Вклад авторов	**Author's contribution**
Все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных.	All authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	**Conflict of interests**
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interest.
Финансирование	**Funding**
Научная работа выполнена авторами по заказу компании ООО «Алцея»: ретроспективный анализ медицинских записей пациентов, написание и редактирование текста статьи. Сотрудники медицинского отдела компании Алцея имели возможность ознакомиться с результатами научной работы, однако все решения по публикации сделаны самими авторами публикации.	The research study was carried out by the authors for the company "Alcea" LLC: a retrospective analysis of patient medical records, text writing and editing. The staff of the medical department of the Alcea company had the opportunity to get acquainted with the results of the current research study, however, all decisions on publication were made personally by the authors of the publication.
Ограничения	**Restrictions**
Необходимы дальнейшие исследования на более крупных выборках с применением альтернативных молекулярно-биологических методов.	Further studies with larger scale patient cohorts using alternative molecular biological methods are required.
Согласие пациентов	**Patient consent**
Получено.	Obtained.
Этические аспекты	**Ethics declarations**
Исследование проводилось в соответствии с требованиями надлежащей клинической практики и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, решение № 11 от 16.09.2022.	The study was conducted in accordance with Good Clinical Practice and the Declaration of Helsinki. The study was approved by the Ethics Committee of the Omsk State Medical University, Decision No. 11 dated of September 16, 2022.
Раскрытие данных	**Data sharing**
Данные об отдельных участниках, лежащие в основе результатов, протокол исследования, план статистического анализа, принципы анализа, представленные в этой статье, будут доступны после деидентификации (текст, таблицы, рисунки и приложения) по запросу спустя 3 месяца и до 2 лет после публикации статьи. Для этого будет необходимо предоставить обоснование для осуществления метаанализа индивидуальных данных участников. Предложения должны быть направлены на почтовый ящик saveljeva_iv_omsk@mail.ru. Чтобы получить доступ, лица, запрашивающие данные, должны будут подписать соглашение о доступе к данным.	The data on individual participants that are the basis of the results, the research Protocol, the statistical analysis plan, and the principles of analysis presented in this article will be available after de-identification (text, tables, figures, and appendices) on request 3 months and up to 2 years after the publication of the article. To do this, it will be necessary to provide a justification for conducting a meta-analysis of individual data of participants. Offers must be sent to the mailbox saveljeva_iv_omsk@mail.ru. To get access, data requesters will need to sign a data access agreement.
Комментарий издателя	**Publisher's note**
Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство ИРБИС снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации.	The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS Publishing disclaims any responsibility for any injury to peoples or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content.
Права и полномочия	**Rights and permissions**
ООО «ИРБИС» обладает исключительными правами на эту статью по Договору с автором (авторами) или другим правообладателем (правообладателями). Использование этой статьи регулируется исключительно условиями этого Договора и действующим законодательством.	IRBIS LLC holds exclusive rights to this paper under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s). Usage of this paper is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

Литература:

1. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция. Руководство для практических врачей. Под ред. С.И. Роговской, Е.В. Липовой. *М.: Изд-во журнала Status Praesens,* 2016. 829 с.
2. Фириченко С.В., Попова Е.О., Смирнова С.О. Хронический неспецифический цервицит. *Акушерство и гинекология.* 2023;(7):135–46. https://doi.org/10.18565/aig.2022.233.
3. Abu-Rustum N.R., Yashar C.M., Bean S. at al. NCCN Guidelines Insights: Cervical Cancer, Version 1.2020. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020;18(6):660–6. https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.0027.
4. Волков В.Г., Захарова Т.В. Оптимизация предоперационной подготовки женщин с цервикальными неоплазиями высокой степени. *РМЖ. Мать и дитя.* 2019;2(3):243–6. https://doi.org/10.32364/2618-8430-2019-2-3-243-246.
5. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49. https://doi.org/10.3322/caac.21660.
6. Workowski K.A., Bachmann L.H., Chan P.A. et al. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep.* 2021;70(4):1–187. https://doi.org/10.15585/mmwr.rr7004a1.
7. Bitew A., Abebaw Y. Vulvovaginal candidiasis: species distribution

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

of Candida and their antifungal susceptibility pattern. *BMC Womens Health*. 2018;18(1):94. https://doi.org/10.1186/s12905-018-0607-z.
8. Cyr S.S., Barbee L., Workowski K.A. et al. Update to CDC's Treatment Guidelines for Gonococcal Infection, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(50):1911–6. https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6950a6.
9. Торшин И.Ю., Аполихина И.А., Баранов И.И. и др. Эффективность и безопасность комбинации тинидазола и тиоконазола в лечении вагинальных инфекций. *Акушерство и гинекология*. 2020;(4):214–22. https://doi.org/10.18565/aig.2020.4.214-222.
10. Silverberg B., Moyers A., Hinkle T. et al. 2021 CDC Update: treatment and complications of sexually transmitted infections (STIs). *Venereology*. 2022;1(1):23–46. https://doi.org/10.3390/venereology1010004.
11. Preti M., Joura E., Vieira-Baptista P. et al. The European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), the International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD), the European College for the Study of Vulval Disease (ECSVD) and the European Federation for Colposcopy (EFC) consensus statements on pre-invasive vulvar lesions. *Int J Gynecol Cancer*. 2022;32(7):830–45. https://doi.org/10.1136/ijgc-2021-003262.
12. Клинические рекомендации – Бактериальный вагиноз – 2022-2023-2024 (04.05.2022). *М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации,* 2022. 16 с. Режим доступа: http://disuria.ru/_ld/11/1191_kr22N89MZ.pdf. [Дата обращения: 23.05.2024].
13. Инструкция к медицинскому применению лекарственного препарата Гайномакс, ЛП-000007. Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/drugs/gainomaks-40214. [Дата обращения: 23.05.2024].
14. Treatment Guidelines. *International Union against Sexually Transmitted Infections,* 2023. Режим доступа: https://iusti.org/treatment-guidelines. [Дата обращения: 23.05.2024].
15. Workowski K.A., Bachmann L.H., Chan P.A. et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines. Recommendations and Reports. *MMWR*. 2021;70(4):1–192. Режим доступа: https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/STI-Guidelines-2021.pdf. [Дата обращения: 23.05.2024].
16. International Society for the Study of Vulvovaginal Disease recommendations for the diagnosis and treatment of vaginitis. Eds. P. Vieira-Baptista, C.K. Stockdale, J. Sobel. *Lisbon: Admedic,* 2023. 198 p. https://doi.org/10.59153/adm.rdtv.001.
17. Инструкция к медицинскому применению лекарственного препарата Гайномакс Плюс, ЛП-007796. Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/drugs/gainomaks-40214. [Дата обращения: 23.05.2024].
18. Савичева А.М., Москвичёва В.С., Мартынова М.А. Глобальный взгляд на микромир. Рекомендации ISSVD по вульвовагинитам (2023). Информационный бюллетень. Под ред. В.Е. Радзинского. *М.: Редакция журнала Status Praesens,* 2024. 20 с.
19. Савичева А.М. Современные представления о лабораторной диагностике репродуктивно значимых инфекций у женщин репродуктивного возраста. Мнение эксперта. *Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции*. 2022;(3):34–9. https://doi.org/10.46393/27826392_2022_3_34.
20. Regidor P.A., Sailer M. Open prospective study to evaluate the efficacy of a new vaginal pessary containing 300 mg Tinidazole, 200 mg Tioconazole and 100 mg Lidocaine with a 3-day regime (GynomaxXL®) in the treatment of vaginal infections due to bacterial vaginosis, candidiasis and mixed infections. *Biomed J Sci Tech Res*. 2019;12(5):9617–27. https://doi.org/10.26717/bjstr.2019.12.002327.
21. Lefler E., Stevens D.A. Inhibition and killing of Candida albicans in vitro by five imidazoles in clinical use. *Antimicrob Agents Chemother*. 1984;25(4):450–4. https://doi.org/10.1128/AAC.25.4.450.
22. American College of Obstetricians and Gynecologists. Vaginitis in nonpregnant patients: ACOG Practice Bulletin, Number 215. *Obstet Gynecol*. 2020;135(1):e1–e17. https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003604.
23. Farah C.H., D'Elia E., Trabulsi L.R. Use of tinidazole/tioconazole combination in the treatment of vaginal infections caused by Trichomonas, Gardnerella vaginalis or Candida albicans. *J Bras Ginecol*. 1987;97(1–2):43–7.
24. Каткова Н.Ю., Гусева О.И., Качалина О.В. и др. Лечение вагинитов при беременности. *Акушерство и гинекология*. 2020;(4):190–4. https://doi.org/10.18565/aig.2020.4.190-194.
25. Ших Е.В., Лазарева Н.Б., Пономаренко Т.М. Короткие курсы антимикробной терапии при бактериальном вагинозе: возможности современной фармакологии. *Гинекология*. 2022;24(4):271–6. https://doi.org/10.26442/20795696.2022.4.201826.

References:

1. Cervix, vagina, vulva. Physiology, pathology, colposcopy, aesthetic correction. Guide for practitioners. Eds. S.I. Rogovskaya, E.V. Lipova. [Shejka matki, vlagalishche, vul'va. Fiziologiya, patologiya, kol'poskopiya, esteticheskaya korrekciya. Rukovodstvo dlya prakticheskih vrachej. Pod red. S.I. Rogovskoj, E.V. Lipovoj]. *Moscow: Izd-vo zhurnala Status Praesens,* 2016. 829 p. (In Russ.).
2. Firichenko S.V., Popova E.O., Smirnova S.O. Chronic nonspecific cervicitis. [Hronicheskij nespecificheskij cervicit]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2023;(7):135–46. (In Russ.). https://doi.org/10.18565/aig.2022.233.
3. Abu-Rustum N.R., Yashar C.M., Bean S. at al. NCCN Guidelines Insights: Cervical Cancer, Version 1.2020. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020;18(6):660–6. https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.0027.
4. Volkov V.G., Zakharova T.V. Improving preoperative management of women with high-grade cervical intraepithelial neoplasia. [Optimizaciya predoperacionnoj podgotovki zhenshchin s cervikal'nymi neoplaziyami vysokoj stepeni]. *RMZh. Mat' i ditya*. 2019;2(3):243–6. (In Russ.). https://doi.org/10.32364/2618-8430-2019-2-3-243-246.
5. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209–49. https://doi.org/10.3322/caac.21660.
6. Workowski K.A., Bachmann L.H., Chan P.A. et al. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021;70(4):1–187. https://doi.org/10.15585/mmwr.rr7004a1.
7. Bitew A., Abebaw Y. Vulvovaginal candidiasis: species distribution of Candida and their antifungal susceptibility pattern. *BMC Womens Health*. 2018;18(1):94. https://doi.org/10.1186/s12905-018-0607-z.
8. Cyr S.S., Barbee L., Workowski K.A. et al. Update to CDC's Treatment Guidelines for Gonococcal Infection, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(50):1911–6. https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6950a6.
9. Torshin I.Yu., Apolikhina I.A., Baranov I.I. et al. The efficacy and safety of a combination of tinidazole and thioconazole in the treatment of vaginal infections. [Effektivnost' i bezopasnost' kombinacii tinidazola i tiokonazola v lechenii vaginal'nyh infekcij]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2020;(4):214–22. (In Russ.). https://doi.org/10.18565/aig.2020.4.214-222.
10. Silverberg B., Moyers A., Hinkle T. et al. 2021 CDC Update: treatment and complications of sexually transmitted infections (STIs). *Venereology*. 2022;1(1):23–46. https://doi.org/10.3390/venereology1010004.
11. Preti M., Joura E., Vieira-Baptista P. et al. The European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), the International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD), the European College for the Study of Vulval Disease (ECSVD) and the European Federation for Colposcopy (EFC) consensus statements on pre-invasive vulvar lesions. *Int J Gynecol Cancer*. 2022;32(7):830–45. https://doi.org/10.1136/ijgc-2021-003262.
12. Clinical guidelines – Bacterial vaginosis – 2022-2023-2024 (04.05.2022). [Klinicheskie rekomendacii – Bakterial'nyj vaginoz – 2022-2023-2024 (04.05.2022)]. *Moscow: Ministerstvo zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii,* 2022. 16 p. Available at: http://disuria.ru/_ld/11/1191_kr22N89MZ.pdf. [Accessed: 23.05.2024].
13. Instruction for medical use of the drug Gainomax, ЛП-000007. [Instrukciya k medicinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata Gajnomaks, ЛП-000007]. (In Russ.). Available at: https://www.rlsnet.ru/drugs/gainomaks-40214. [Accessed: 23.05.2024].
14. Treatment Guidelines. *International Union against Sexually Transmitted Infections,* 2023. Available at: https://iusti.org/treatment-guidelines. [Accessed: 23.05.2024].
15. Workowski K.A., Bachmann L.H., Chan P.A. et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines. Recommendations and Reports. *MMWR*. 2021;70(4):1–192. Available at: https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/STI-Guidelines-2021.pdf. [Accessed: 23.05.2024].
16. International Society for the Study of Vulvovaginal Disease recommendations for the diagnosis and treatment of vaginitis.

2024 • Vol. 18 • № 6
Obstetrics, Gynecology and Reproduction

Электронная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Eds. P. Vieira-Baptista, C.K. Stockdale, J. Sobel. *Lisbon: Admedic,* 2023. 198 p. https://doi.org/10.59153/adm.rdtv.001.
17. Instruction for medical use of the drug Gainomax Plus, LP-007796. [Instrukciya k medicinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata Gajnomaks Plyus, ЛП-007796]. (In Russ.). Available at: https://www.rlsnet.ru/drugs/gainomaks-40214. [Accessed: 23.05.2024].
18. Savicheva A.M., Moskvicheva V.S., Martynova M.A. A global view of the microworld. ISSVD recommendations on vulvovaginitis (2023): Information bulletin. Ed. V.E. Radzinsky. [Global'nyj vzglyad na mikromir. Rekomendacii ISSVD po vul'vovaginitam (2023): Informacionnyj byulleten'. Pod red. V.E. Radzinskogo]. *Moscow: Redakciya zhurnala Status Praesens,* 2024. 20 p. (In Russ.).
19. Savicheva A.M. Modern ideas about the laboratory diagnosis of reproductively significant infections in women of reproductive age. Expert opinion. [Sovremennye predstavleniya o laboratornoj diagnostike reproduktivno znachimyh infekcij u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta. Mnenie eksperta]. *Voprosy prakticheskoj kol'poskopii. Genital'nye infekcii.* 2022;(3):34–9. (In Russ.). https://doi.org/10.46393/27826392_2022_3_34.
20. Regidor P.A., Sailer M. Open prospective study to evaluate the efficacy of a new vaginal pessary containing 300 mg Tinidazole, 200 mg Tioconazole and 100 mg Lidocaine with a 3-day regime (GynomaxXL®) in the treatment of vaginal infections due to bacterial vaginosis, candidiasis and mixed infections. *Biomed J Sci Tech Res*. 2019;12(5):9617–27. https://doi.org/10.26717/bjstr.2019.12.002327.
21. Lefler E., Stevens D.A. Inhibition and killing of Candida albicans in vitro by five imidazoles in clinical use. *Antimicrob Agents Chemother.* 1984;25(4):450–4. https://doi.org/10.1128/AAC.25.4.450.
22. American College of Obstetricians and Gynecologists. Vaginitis in nonpregnant patients: ACOG Practice Bulletin, Number 215. *Obstet Gynecol*. 2020;135(1):e1–e17. https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003604.
23. Farah C.H., D'Elia E., Trabulsi L.R. Use of tinidazole/tioconazole combination in the treatment of vaginal infections caused by Trichomonas, Gardnerella vaginalis or Candida albicans. *J Bras Ginecol.* 1987;97(1–2):43–7.
24. Katkova N.Yu., Guseva O.I., Kachalina O.V., et al. Treatment for vaginitis in pregnancy. [Lechenie vaginitov pri beremennosti]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2020;(4):190–4. (In Russ.). https://doi.org/10.18565/aig.2020.4.190-194.
25. Shikh E.V., Lazareva N.B., Ponomarenko T.M. Short courses of antimicrobial therapy for bacterial vaginosis: possibilities of modern pharmacology: A review. [Korotkie kursy antimikrobnoj terapii pri bakterial'nom vaginoze: vozmozhnosti sovremennoj farmakologii]. *Ginekologiya*. 2022;24(4):271–6. (In Russ.). https://doi.org/10.26442/20795696.2022.4.201826.

Сведения об авторах / About the authors:
Савельева Ирина Вячеславовна, д.м.н. / **Irina V. Savelieva**, MD, Dr Sci Med. E-mail: saveljeva_iv_omsk@mail.ru. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9342-7342. Scopus Author ID: 57200599659. WoS ResearcherID: ABA-3474-2021. eLibrary SPIN-code: 3344-9404.
Бухарова Елена Анатольевна, к.м.н. / **Elena A. Bukharova**, MD, PhD. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6093-3721. Scopus Author ID: 57205684835. WoS ResearcherID: ABA-3642-2021. eLibrary SPIN-code: 2041-9668.
Галянская Елена Георгиевна, к.м.н. / **Elena G. Galyanskaya**, MD, PhD. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3917-4967. Scopus Author ID: 57205684257. WoS ResearcherID: ABA-3717-2021.
Носова Наталья Владимировна / **Natalia V. Nosova**, MD. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2362-5367. Scopus Author ID: 57205683143. WoS ResearcherID: ABA-2619-2021. eLibrary SPIN-code: 5724-6243.
Давыдов Павел Васильевич / **Pavel V. Davydov**, MD. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6867-7024. Scopus Author ID: 57205680365. WoS ResearcherID: ABA-3707-2021. eLibrary SPIN-code: 9225-6927.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.