

© Коллектив авторов, 2013

А.В. ШАРГОРОДСКАЯ¹, Г.В. ЛЕШКИНА²,
О.Ю. ШИПУЛИНА², Т.В. ЛОПАТИНА¹, С.И. РОГОВСКАЯ³

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ У МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН С ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

¹ФППОВ ФГБУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

²ФБУР ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

³ГБОУ ДПО РМАПО, Москва, Россия

Цель исследования. Изучить эффективность применения препарата глицирризиновой кислоты у молодых женщин с персистирующей папилломавирусной инфекцией.

Материал и методы. Обследованы 460 девушек-студенток (средний возраст 22,4 года) на наличие 13 типов вируса папилломы человека (ВПЧ) высокого риска и 6/11 типов методом мультиплексной ПЦР в режиме «реального времени». Через 10–16 мес повторно протестирована 91 девушка из числа ВПЧ-позитивных. 56 пациенток с персистирующей папилломавирусной инфекцией разделены на две группы: 25 человек получали лечение препаратом глицирризиновой кислоты в течение 3 мес, 31 девушка без лечения составила группу контроля. Результаты лечения оценивали через 3 и 6 мес (ПЦР-тестирование, ПАП-тест).

Результаты исследования. Общая распространенность ВПЧ среди молодых женщин составила 30,9% (15,1% среди девушек с нормальной цитологией и 85,4% среди девушек с LSIL). Через 10–16 мес элиминация вирусной ДНК произошла у 35 (38,5%) человек, при этом проявления LSIL сохранялись у 12 (34,3%) пациенток. На фоне лечения препаратом глицирризиновой кислоты отмечено снижение числа пациенток с клиническими проявлениями цервицита в 2 раза, улучшение показателей ПАП-теста до «нормы» у 29% женщин, снижение количества атипичных изменений при кольпоскопии с 40 до 16%. Элиминация ВПЧ в течение 6 мес в группе лечения составила 40%, в контрольной группе без лечения – 29%.

Ключевые слова: вирус папилломы человека (ВПЧ), папилломавирусная инфекция (ПВИ), распространенность ВПЧ, глицирризиновая кислота.

A.V. SHARGORODSKAYA¹, G.V. LESHKINA²,
O.Yu. SHIPULINA², T.V. LOPATINA¹, S.I. ROGOVSKAYA³

EXPERIENCE IN USING A GLYCYRRHIZIC ACID PREPARATION IN YOUNG WOMEN WITH PERSISTENT PAPILLOMAVIRUS INFECTION

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russia

²Central Research Institute of Epidemiology, Russian Inspectorate for the Protection
of Consumer Rights and Human Welfare, Russia

³Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Russia

Objective. To study the efficacy of a glycyrrhizic acid preparation used in young women with persistent papillomavirus infection (PVI).

Subjects and methods. 460 female students (mean age 22.4 years) were examined for 13 high-risk human papillomavirus (HPV) types and types 6/11 by multiplex real-time PCR. Ninety-one girls of the HPV-positive subjects were retested after 10–16 months. Fifty-six patients with persistent PVI were divided into 2 groups: 1) 25 patients were treated with a glycyrrhizic acid preparation for 3 months; 2) 31 untreated girls who formed a control group. The treatment results were assessed by CPR testing and PAP test 3 and 6 months later.

Results. The overall prevalence of HPV among the young women was 30.9% (15.1% of the girls with normal cytology and 85.4% of those with low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL). Following 10–16 months, virus DNA elimination occurred in 35 (38.5%) persons, the manifestations of LSIL persisted in 12 (34.3%) patients. During glycyrrhizic acid treatment, there was a 2-fold reduction in the number of patients with the clinical manifestations of cervicitis, an improvement in PAP test results to the normal values in 29% of the women, and a decrease in the number of atypical changes from 40 to 16%, as evidenced by colposcopy. The HPV elimination rates within 6 months were 40 and 29% in the treatment and control groups, respectively.

Key words: human papillomavirus (HPV), papillomavirus infection (PVI), prevalence of HPV, glycyrrhizic acid.

В 2008 г. благодаря работе немецких ученых во главе с Гарольдом Цур Хаузенем весь мир узнал о причастности вируса папилломы человека (ВПЧ) к развитию рака шейки матки (РШМ). Это открытие послужило поводом для огромного числа новых исследований в области эпидемиологии папилломавирусной инфекции (ПВИ), поиска методов профилактики и лечения неопластических образований различной локализации, обусловленных этим вирусом.

Папилломавирус широко распространен во всем мире и наиболее часто поражает молодых сексуально активных мужчин и женщин уже в первый год после начала половой жизни [1]. В ряде работ было показано, что у молодых женщин, примерно в 50% случаев, происходит спонтанная элиминация вирусной ДНК в течение 12 мес и у 80–85% — в течение последующих 3–5 лет [2–4]. Однако в ряде случаев инфекция сохраняется в организме длительное время и приводит к предраковым изменениям и, в конечном итоге, РШМ.

РШМ развивается менее чем у 1% инфицированных женщин. Тем не менее данный вид рака занимает второе место после опухолей молочной железы по количеству летальных исходов [5]. Риск развития РШМ связывают с такими факторами, как раннее начало половой жизни, число и частота смены половых партнеров, наличие сопутствующих половых инфекций и иммунодефицитных состояний, курение, длительный прием экзогенных эстрогенов, наличие беременностей в раннем возрасте, тип ВПЧ и уровень вирусной нагрузки [6, 7]. Наиболее часто тяжелые интраэпителиальные поражения и РШМ, обусловленные ПВИ, встречаются в возрастной группе женщин старше 35 лет, а распространенность ВПЧ с возрастом снижается. В молодом возрасте отмечается обратная тенденция — высокая распространенность ПВИ и низкая частота тяжелых цервикальных интраэпителиальных неоплазий (ЦИН) и РШМ. Этот факт объясняет возраст начала скрининга на РШМ в большинстве стран мира у женщин старше 30 лет и малую целесообразность скринингового исследования на ВПЧ в более молодой возрастной группе. Однако в современных условиях женщины имеют возможность самостоятельно обследоваться на инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), в том числе и ПВИ и при позитивных тестах обратиться к врачу для назначения лечения.

Отсутствие четких рекомендаций по ведению молодых женщин с ВПЧ и ЦИН часто приво-

дит к выбору неоправданно радикальных методов лечения, в то время как большинство подобных состояний регрессирует самостоятельно без терапии. Самым опасным в отношении малигнизации состоянием признана персистирующая форма ПВИ, при этом эффективных методов прогноза ее течения пока нет. Согласно многочисленным мировым исследованиям, наиболее часто при тяжелых интраэпителиальных поражениях и РШМ встречаются 16 и 18 типы папилломавируса, распространенность различных типов вируса варьируется в зависимости от региона.

Многочисленными исследованиями доказана эффективность профилактической вакцины против РШМ, но высокоэффективной специфической противовирусной терапии в отношении ПВИ на сегодняшний день не существует. Во многих странах мира идет поиск возможности создания терапевтической вакцины против ВПЧ и РШМ, в основе принципа действия которых лежит активация специфического ответа иммунной системы на измененную антигенную структуру онкобелков Е6 и Е7 [8–10]. Определенную нишу в лечении ВПЧ-ассоциированных заболеваний заняли неспецифические противовирусные и иммуномодулирующие препараты, эффективность и безопасность которых продолжают изучать.

При выборе метода лечения врач всегда стремится руководствоваться следующими принципами: эффективностью, безопасностью, удобством применения и отсутствием выраженных побочных эффектов. Этим требованиям сегодня отвечает производное корня солодки, препарат глицирризиновой кислоты эпиген интим спрей.

Целебные свойства солодки известны с древних времен. Особенно широко это средство применялось в Древнем Китае и остается незаменимым по сегодняшний день. Основными биологически активными компонентами корня солодки являются тритерпеновые сапонины и флавоноиды. Современные исследования показали, что производные солодки обладают антимикробной активностью в отношении грам+ и грам- бактерий [11], оказывают противовирусное действие и являются мощными ингибиторами ВИЧ в лабораторных условиях [12]. Солодка также оказывает защитное действие на пищеварительную и нервную системы, обладает заживляющим и противоопухолевым эффектами, благоприятно воздействует на эндокринную систему [13]. Хорошо известны ее свойства как природного антиоксиданта.

Сведения об авторах:

Шаргородская Анна Витальевна, аспирант кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ФППОВ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, врач акушер-гинеколог ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава России, Москва

Адрес: 117036, г. Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 Телефон: 79166851282 E-mail: anna.shargo@gmail.com

Лешкина Гульнара Витальевна, врач клинической лабораторной диагностики, цитолог ФБУН Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

Адрес: 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, дом 3а ; телефон (495) 672-11-29

Шипулина Ольга Юрьевна, Руководитель научной группы по разработке новых методов диагностики оппортунистических и папилломавирусных инфекций отделения молекулярной диагностики и эпидемиологии ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора

Адрес: 111123 Москва, ул. Новогиреевская, 3а; Телефон. (495) 974-96-46, доб. 1131, E-mail: Olga.shipulina@pcr.ru

Лопатина Татьяна Владимировна, кандидат медицинских наук., профессор, заведующая учебной частью кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ФППОВ Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: (495) 438-21-00, 438-24-00

Роговская Светлана Ивановна, доктор медицинских наук., профессор кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России

Адрес: 123995, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, РМАПО Телефон: +79859259806 E-mail: srogovskaya@mail.ru

Целью исследования явилось изучение эффективности применения препарата глицирризиновой кислоты у молодых женщин с персистирующей ПВИ для стимуляции элиминации ВПЧ.

Материал и методы исследования

В рамках профилактического осмотра были обследованы 460 девушек-студенток в возрасте от 18 до 30 лет (средний возраст 22,4 года) на наличие ПВИ высокого канцерогенного риска с одновременным забором материала для цитологического исследования. Через 10–16 мес (в среднем 12,7 мес) после первичного забора проб 91 пациентка из числа ВПЧ-позитивных обследована повторно. Повторное выявление одних и тех же типов ВПЧ являлось критерием постановки диагноза «персистирующая ПВИ». Из 56 человек с персистирующей ПВИ были отобраны 25 молодых женщин в возрасте от 18 до 25 лет (средний возраст 23,1 года) которым был назначен препарат глицирризиновой кислоты интравагинально сроком на 3 мес. Группу контроля составила оставшаяся без лечения 31 девушка (средний возраст 22,7 года), не получавшая лечения.

Определение вирусной ДНК проводили с помощью отечественной тест-системы «Амплиценс ВПЧ ВКР скрин-титр FRT» в режиме «реального времени» с количественным определением 13 типов (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) ВПЧ. Также всем девушкам были выполнены расширенная кольпоскопия, исследование состояния микроценоза влагалища и цитологическое исследование мазков с экзо- и эндоцервикса, окрашенных по методу Папаниколау (ПАП-тест).

Критериями включения в группу исследования были: положительный ВПЧ-тест с клинически значимым присутствием вируса более 3,0 log, ПАП-тест с изменениями не более LSIL (интраэпителиальные поражения плоского эпителия легкой степени, включающие ЦИН 1 степени и признаки субклинической ПВИ), отсутствие беременности на момент включения и письменное согласие пациентки на участие в исследовании.

Всем участницам исследования был назначен препарат глицирризиновой кислоты эпиген интим спрей интравагинально по 1–2 впрыска 2 раза/сут в течение 2 нед с последующим 2-недельным перерывом на протяжении 3 мес.

Оценка результатов (осмотр, кольпоскопия, оценка микроценоза, ВПЧ-тестирование) проводили через 3 и 6 мес от начала терапии, ПАП-тест – через 6 мес. Через 3 мес из исследования была исключена 1 пациентка по причине наступившей беременности, через 6 мес на контроль не явились еще 4 пациентки. Таким образом, результат через 6 мес был оценен у 20 человек в группе, получавшей лечение эпигеном и 31 женщина контрольной группы.

Результаты и обсуждение

В нашем исследовании, по результатам ПЦР-тестирования 460 молодых женщин, распространенность типов ВПЧ распределилась следующим образом: наиболее часто выявлялись 16, 51 и 39 типы (табл. 1), частота 18 типа составила 9,5% и оказалась сопоставима с ранее считавшимся редким 68 типом ВПЧ (12,1%).

Общая распространенность ВПЧ среди 460 обследованных девушек-студенток (основная популяция) составила 142 (30,9%). У девушек с нормальной цитологией ($n=185$) распространенность ВПЧ составила 15,1%, у пациенток с LSIL ($n=130$) – 85,4%.

В ряде научных исследований было показано, что у молодых женщин примерно в 50% случаев происходит спонтанная элиминация ВПЧ и регресс клинических проявлений в течение 12 мес и у 80–85% – в последующие 3–5 лет [2, 3].

Через 10–16 мес после первичного выявления ВПЧ высокого риска мы повторно протестировали 91 пациентку на наличие вируса и изменений цитологии. У 17 (48,6%) женщин исходно выявлялся 16 тип вируса (у 15 человек – моноинфекция, у 2 человек – в сочетании с 59 и 31 типами ВПЧ), у двоих было моноинфицирование 58 и 33 типами, остальные имели сочетание двух и более типов 31, 33, 39, 51, 52, 53, 56, 58. Элиминация вирусной ДНК в течение года произошла у 35 (38,5%) молодых женщин. Тем не менее интраэпителиальные поражения плоского эпителия легкой степени (LSIL) сохранялись у 12 (34,3%) человек, что, возможно, связано с сохраняющейся воспалительной реакцией или наличием других, более редких типов ВПЧ.

Наиболее часто в обеих группах (исследуемой и контрольной) встречались 16, 51, 52, 39 типы ВПЧ (рис. 1, см. на вклейке). Моно типы вируса выявлены у 15 (60%) человек группы исследования и у 17 (54,8%) – контрольной. В остальных случаях присутствовало несколько типов вируса (от двух до пяти).

При оценке жалоб и данных визуального осмотра в ходе исследования были получены следующие результаты, представленные в табл. 2.

Выявлено, что на фоне лечения препаратом глицирризиновой кислоты в течение 3 мес число больных, предъявлявших жалобы на периодические зуд, жжение и/или обильные выделения из влагалища уменьшилось почти в 2 раза (с 28 до 16,7%) и по истечении 6 мес подобные жалобы сохранились только у 2 (10%) человек. В группе женщин, не получавших лечения, количество человек с жалобами в течение года достоверно не изменилось.

Также отмечен стойкий противовоспалительный эффект препарата, о чем свидетельствует

Таблица 1. Распространенность различных типов ВПЧ среди молодых женщин ($n=460$)

Типы ВПЧ	16	18	31	33	35	39	45	51	52	56	58	59	68	6/11
Частота, %	31,0	9,5	13,8	16,8	2,6	18,1	5,2	19,8	12,9	17,2	14,7	6,9	12,1	1,3

снижение числа пациенток с симптомами цервицита более чем в 2 раза на фоне лечения и сохранение терапевтического эффекта через 3 мес после отмены лечения ($p < 0,05$). В группе контроля также произошло снижение числа женщин с симптомами цервицита в течение 6 мес на 16,1%, ($p > 0,05$). На фоне лечения отмечено достоверное снижение атипических изменений при кольпоскопии с 40 до 16%, что, вероятно, также связано с противовоспалительным действием препарата.

По результатам ПАП-теста, улучшение цитологической картины до нормы в группе, получавшей лечение препаратом глицирризиновой кислоты, отмечено у 29% пациенток по сравнению с исходными данными, что достоверно чаще, чем в контрольной группе (3,2%). Положительная динамика связана в первую очередь с уменьшением более чем в 2 раза количества мазков воспалительного типа и атипии плоских клеток неясного значения (ASCUS). В группе контроля не выявлено достоверных различий между исходными результатами ПАП-теста, выполненного через 10–16 мес после первичного выявления вируса и через 6 мес наблюдения (табл. 3).

Элиминация вирусной ДНК наблюдалась у 6 (24%) из 25 женщин на фоне 3 мес лечения и через 6 мес – еще у 4, что в целом составило 10 (40%) женщин. В группе контроля элиминация ВПЧ через 6 мес произошла у 9 (29%) из 31 пациентки. Таким образом, на фоне терапии препаратом глицирризиновой кислоты отмечена более значительная ($p > 0,05$) элиминация вируса, чем в группе пациенток, не получавших противовирусной терапии, что косвенно свидетельствует о противовирусной активности.

Таким образом, для молодых женщин характерна высокая распространенность ВПЧ-инфекции

(30,9%) даже при нормальной цитологии (15,1%). При этом ВПЧ самостоятельно элиминируется в течение года более чем у трети (38,5%) ВПЧ-позитивных пациенток. Однако на фоне элиминации вирусной ДНК сохраняется достаточно высокий процент женщин с цитологическими признаками интраэпителиальных поражений легкой степени (LSIL), что можно объяснить сопутствующей воспалительной реакцией, значительно затрудняющей трактовку цитологических результатов, и расхождение заключений при оценке разными специалистами. Эта группа женщин требует дальнейшего наблюдения и, в ряде случаев, назначения противовоспалительной терапии по показаниям.

Известно, что шейка матки имеет свои клинические и морфофункциональные особенности в различные возрастные периоды жизни женщины. Для возникновения ПВИ значимыми факторами риска



Таблица 2. Оценка результатов применения препарата глицирризиновой кислоты у женщин с персистирующей ПВИ

Критерии оценки	Исходно N=25	Лечение		Контроль	
		3 мес N=24	6 мес N=20	Исходно N=31	6 мес N=31
Жалобы на зуд, выделение	7 (28%)*	4 (16,7%)	2 (10%)*	5 (16,1%)	6 (19,4%)
Нормоценоз, ПЦР	17 (68%)	20 (83,3%)	17 (85%)	20 (64,5%)	24 (77,4%)
Симптомы цервицита	8 (32%)*	3 (12,5%)	1 (5%)*	13 (41,9%)	8 (25,8%)
Эктопия ЦЭ	13 (52%)	11 (45,8%)	6 (34%)	12 (38,7%)	11 (35,5%)
Атипия при КС	10 (40%)*	4 (16%)*	4 (20%)	12 (38,7%)	8 (25,8%)

* – $p < 0,05$

Таблица 3. Результаты ПАП-теста через 6 мес на фоне лечения препаратом глицирризиновой кислоты по сравнению с группой контроля

Параметры	Лечение		Контроль	
	Исходно N=25	Через 6 мес N=20	Исходно N=31	Через 6 мес N=31
ПАП-тест				
Норма	4 (16%)*	9 (45%)*	4 (12,9%)	5 (16,1%)*
Симптомы Цервицита	7 (28%)*	2 (10%)*	8 (25,8%)	6 (19,4%)*
ASCUS	3 (12%)	1 (5%)	3 (9,7%)	6 (19,4%)
LSIL	10 (40%)	8 (40%)	16 (51,6%)	14 (45,2%)
HSIL	1 (4%)	0	0	0

* – $p < 0,05$

являются эктопия и бактериальный вагиноз [14]. Эктопированный цилиндрический эпителий встречается более чем у 50% молодых женщин и в 80% случаев сопровождается признаками цервицита [15].

Известно, что воспалительные процессы в экзо- и эндоцервиксе могут быть вызваны возбудителями неспецифической и специфической этиологии (ИППП). Хронический воспалительный процесс шейки матки влияет на процессы метаплазии при эктопии (меняется пролиферация и дифференцировка резервных клеток) и в ряде случаев может быть фактором риска развития дисплазии при наличии инфицирования ВПЧ. При нарастании агрессивности антигенного воздействия на слизистую оболочку шейки матки (грибы, простейшие, бактерии, папилломавирусы) у больных хроническим экзоцервицитом прогрессируют деструктивные изменения эпителиоцитов эндо- и экзоцервикального типа, затрагивающие ядро, органеллы и цитоплазматические отростки [16]. При цитологическом исследовании подобные изменения могут быть диагностированы как LSIL. Параллельно развивается вторичный местный дефицит клеточных и гуморальных иммунных реакций.

На фоне адекватной противовоспалительной терапии реактивные и начальные диспластические изменения в большинстве случаев регрессируют, что позволяет более адекватно оценить цитологические мазки и данные кольпоскопии.

Выводы

При наличии у молодых женщин ВПЧ высокого канцерогенного риска и интраэпителиальных поражений шейки матки легкой степени (LSIL) применение препарата глицирризиновой кислоты в течение 3 мес создает благоприятные условия для элиминации ПВИ и регресса цитопатологических проявлений.

Препарат глицирризиновой кислоты обладает выраженным противовоспалительным эффектом, что существенно улучшает кольпоскопическую диагностику и способствует более точной цитологической верификации клинических проявлений ВПЧ-инфекции.

Препарат глицирризиновой кислоты эпиген интим спрей можно обоснованно рекомендовать для лечения ПВИ у молодых женщин на этапе диагностики и в процессе диспансерного наблюдения при интраэпителиальных поражениях легкой степени. Требуется дальнейшие исследования для отработки схем профилактического лечения.

Литература

1. Dunne E.F., Unger E.R., Sternberg M., McQuillan G., Swan D.C., Patel S.S., Markowitz L.E. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA*. 2007; 297(8): 813–9.
2. Burd E.M. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin. Microbiol. Rev.* 2003; 16(1): 1–17.
3. Gilson R.J.S., Mindel A. Sexually transmitted infections. *Br. Med. J.* 2001; 322: 1160–4.
4. Moscicki A.B., Hills N., Shiboski S., Powell K., Jay N., Hanson E. et al. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *JAMA*. 2001; 285(23): 2995–3002.
5. Lowy D.R., Solomon D., Hildesheim A., Schiffman M. Human papillomavirus infection and the primary and secondary prevention of cervical cancer. *Cancer*. 2008; 113(7, Suppl.): 1980–93.
6. Bosch F.X., Lorincz A., Munoz N., Meijer C.J., Shah K.V. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J. Clin. Pathol.* 2002; 55: 244–65.
7. Winer R.L., Lee S.K., Hughes J.P., Adam D.E., Kiviat N.B., Koutsky L.A. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am. J. Epidemiol.* 2003; 157(3): 218–26.
8. Sharma R.K., Srivastava A.K., Yolcu E.S., MacLeod K.J., Schabowsky R.H., Madireddi S., Shirwan H. SA-4-1BBL as the immunomodulatory component of a HPV-16 E7 protein based vaccine shows robust therapeutic efficacy in a mouse cervical cancer model. *Vaccine*. 2010; 28(36): 5794–802.
9. Radaelli A., Pozzi E., Pacchioni S., Zanotto C., Morghen Cde G. Fowlpox virus recombinants expressing HPV-16 E6 and E7 oncogenes for the therapy of cervical carcinoma elicit humoral and cell-mediated responses in rabbits. *J. Transl. Med.* 2010; 8:40.
10. Seo S.H., Jin H.T., Park S.H., Youn J.I., Sung Y.C. Optimal induction of HPV DNA vaccine-induced CD8⁺ T cell responses and therapeutic antitumor effect by antigen engineering and electroporation. *Vaccine*. 2009; 27(42): 5906–12.
11. Gupta V.K., Fatima A., Faridi U., Negi A.S., Shanker K., Kumar J.K. et al. Antimicrobial potential of *Glycyrrhiza glabra* roots. *J. Ethnopharmacol.* 2008; 116(2): 377–80.
12. Baltina L.A. Chemical modification of glycyrrhizic acid as a route to new bioactive compounds for medicine. *Curr. Med. Chem.* 2003; 10(2): 155–71.
13. Gao X., Wang W., Wei S., Li W. Review of pharmacological effects of *Glycyrrhiza radix* and its bioactive compounds. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2009; 34(21): 2695–700.
14. Голованова В.А., Гуркин Ю.А., Новик В.И. В кн.: Актуальные вопросы детской и подростковой гинекологии: Материалы и тезисы докладов Всероссийской научно-практической конференции 22–24 сентября 1998, Новосибирск. Новосибирск; 1998:148–50.
15. Кулаков В.И., Савельева Г.М., Манухин И.Б., ред. Гинекология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 1088 с.
16. Новиков А.И., Кононов А.В., Ваганова И.Г. Инфекции, передаваемые половым путем, и экзоцервикс. М.: Медицина; 2002. 176 с.

Поступила 11.01.2013