

Эффективность препарата секнидазол в лечении трихомоноза и дисбиоза влагалища

В.Ф. Беженар^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-7807-4929>, bez-vitaly@yandex.ru

О.Л. Молчанов^{1,4}, <https://orcid.org/0000-0002-4407-1543>, moleg700@mail.ru

Н.Б. Лазарева^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0001-6528-1585>, lazareva_n_b@staff.sechenov.ru

Л.А. Галиуллина⁴, <https://orcid.org/0000-0002-3154-9157>, galiullinamil@mail.ru

А.Л. Позняк⁴, <https://orcid.org/0000-0002-0493-8667>, madlen2465@mail.ru

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

³ Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов; 109028, Россия, Москва, ул. Яузская, д. 11, корп. 10

⁴ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, д. 47

Резюме

Введение. Трихомоноз – инфекционно-воспалительное заболевание влагалища, относится к категории нозологических форм, передаваемых половым путем. Структура изменений влагалищной микроэкологии при трихомонозе такова, что определяет вектор трансформации влагалищного микробиома в сторону формирования бактериального вагиноза (БВ), а именно гиперколонизированного сообщества анаэробных микроорганизмов, на фоне подавления доминантного присутствия резидентной кислотофильной микрофлоры.

Цель исследования. Определить клиническую и бактериологическую эффективность препаратов 5-нитроимидазольного ряда секнидазол и метронидазол в лечении острого трихомоноза и сопутствующего дисбактериоза влагалища.

Материалы и методы. В качестве объекта сравнения были использованы схемы терапии острого трихомоноза препаратами 5-нитроимидазольного ряда секнидазол и метронидазол, подразумевающие однократный прием дозы в 2 г. В исследование были включены 64 пациентки с диагнозом «острый трихомоноз». Средний возраст пациенток составил 34 ± 7 лет (95% ДИ 32–37). Пациентки были разделены на две группы: 1-я (n = 32) – использовали препарат секнидазол, 2-я (n = 32) – применялся секнидазол однократно в дозе 2 г. Метронидазол использовали в дозе 500 мг 2 раза в день на протяжении 5 дней. Пациентки наблюдались у врача в течение двух визитов, и производилась катamnестическая оценка результатов лечения при дистанционном опросе.

Результаты. Использование лекарственной терапии обеспечивало санацию влагалища от трихомонад. В обеих группах отмечалась нормализация клинической симптоматики от В1 к В2: дискомфорт, зуд, жжение, диспареуния, гиперемия слизистой на фоне тенденции к нормализации лабораторных показателей состояния микробиоценоза влагалища. При этом следует отметить, что эффективность была выше в 1-й группе (секнидазол).

Заключение. Таким образом, назначение препарата секнидазол обеспечило большую терапевтическую эффективность по сравнению с использованием в аналогичной терапевтической дозе и кратности приема метронидазола в отношении трихомонад и в комплексе с реабилитационной терапией определило более выраженную тенденцию к нормализации состава влагалищной микрофлоры.

Ключевые слова: трихомоноз, дисбактериоз влагалища, секнидазол, метронидазол, эффективность

Для цитирования: Беженар В.Ф., Молчанов О.Л., Лазарева Н.Б., Галиуллина Л.А., Позняк А.Л. Эффективность препарата секнидазол в лечении трихомоноза и дисбиоза влагалища. *Медицинский совет.* 2022;16(5):144–151. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-144-151>

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy of secnidazole in the treatment of trichomoniasis and vaginal dysbiosis

Vitaly F. Bezhenar^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-7807-4929>, bez-vitaly@yandex.ru

Oleg L. Molchanov^{1,4}, <https://orcid.org/0000-0002-4407-1543>, moleg700@mail.ru

Natalia B. Lazareva^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0001-6528-1585>, lazareva_n_b@staff.sechenov.ru

Liana A. Galiullina⁴, <https://orcid.org/0000-0002-3154-9157>, galiullinamil@mail.ru

Aleksey L. Poznyak⁴, <https://orcid.org/0000-0002-0493-8667>, madlen2465@mail.ru

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

³ International Association of Clinical Pharmacology and Pharmacy; 11/1, Yauzskaya St., Moscow, Russia, 109028

⁴ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 47, Piskarevsky Ave., St Petersburg, 195067, Russia

Abstract

Introduction. Trichomoniasis is a vaginal infectious and inflammatory disease, which falls into the category of sexually transmissible nosological entities. It is the profile of vaginal microecosystem changes in trichomoniasis that determines the vector of transformation of the vaginal microbiome towards the formation of bacterial vaginosis (BV), namely, a hypercolonized community of anaerobic microorganisms with underlying suppression of the dominant presence of the resident acidophilic microflora.

Aim. To evaluate the clinical and bacteriological efficacy of 5-nitroimidazole drugs secnidazole and metronidazole in the therapy of acute trichomoniasis and concomitant vaginal dysbacteriosis.

Materials and methods. As a comparison object, we used the therapy regimens for acute trichomoniasis with the 5-nitroimidazole drugs secnidazole and metronidazole, involving 2 grams (g) once as a single dose. The study included 64 patients diagnosed with acute trichomoniasis. The average age of the patients was 34 ± 7 years (95% CI 32–37). The patients were divided into two groups: group 1 (n = 32) used Secnidazole, group 2 (n = 32) used Secnidazole 2 g once as a single dose. Metronidazole was used at a dose of 500 mg 2 times a day for 5 days. Patients were observed by a doctor during two visits, and a follow-up assessment of the treatment results was carried out by way of remote interrogation.

Results. The use of the drug therapy ensured removal of *Trichomonas* from the vagina. Both groups showed relief of clinical symptoms from B1 to B2: discomfort, itching, burning, dyspareunia, hyperemia of the mucosa with underlying tendency towards normalization of laboratory findings of the vaginal microbiocenosis condition. At the same time, it should be noted that the therapy efficiency was higher in group 1 (secnidazole).

Conclusion. Thus, the administration of secnidazole provided greater therapeutic efficacy as compared with the use of the similar therapeutic dose and frequency of metronidazole to treat *Trichomonas* and, in combination with rehabilitation therapy, determined a more pronounced tendency towards normalization of the composition of the vaginal microflora.

Keywords: trichomoniasis, vaginal dysbacteriosis, secnidazole, metronidazole, efficacy

For citation: Bezhenar V.F., Molchanov O.L., Lazareva N.B., Galiullina L.A., Poznyak A.L. Efficacy of secnidazole in the treatment of trichomoniasis and vaginal dysbiosis. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(5):144–151. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-144-151>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания, передающиеся половым путем, являются значимой проблемой, стоящей перед человеческой популяцией как в медицинском, так и в социальном плане. Среди всех нозологических форм отдельной строкой можно выделить трихомоноз не только с позиций эпидемиологической значимости, но и биологических особенностей возбудителя – влагалищной трихомонады (*Trichomonas vaginalis*) [1, 2, 3]. Причина в том, что данный микроорганизм, в отличие от других патогенов, бактерий и вирусов, относится к типу «простейших», классу «жгутиковых». Особенности строения и биологии определяют способность микроорганизма вступать в определенные взаимоотношения с компонентами микроэкологии влагалища, модифицируя их с позиций не только модуляции среды обитания, но и структурных единиц микробиоты, способствуя колонизации одних, условно патогенных и индигенных ассоциированных с бактериальным вагинозом (БВ) микроорганизмов и снижая популяционное присутствие нормальной ацидофильной микрофлоры [4, 5].

Особенности биологии трихомонад, а именно их способность при неблагоприятных условиях среды обитания регулировать метаболизм, двигательную активность и структурную конфигурацию органелл, являются причиной затруднений в лабораторной диагностике, что клинически проявляется рецидивами и трансформацией заболевания в хроническую форму [6–8].

При трихомонозе взаимоотношения в микробном сообществе влагалища претерпевают изменения с позиций модуляции констант микроэкологии влагалища с вектором на оптимизацию среды обитания именно для

микроорганизмов со строгим анаэробным метаболизмом. Как следствие этих процессов даже после эрадикации возбудителя формируется посттрихомонадный дисбиоз влагалища или бактериальный вагиноз (БВ) [9, 10].

В свою очередь, нарушение нормального биоценоза влагалища вызывает снижение барьерных функций и повышает восприимчивость к ВИЧ и другим ИППП. Так, J. Atashili et al. [11] в результате проведенного метаанализа, включающего 23 исследования (30 739 женщин), выявили, что наличие БВ ассоциировано с повышением риска инфицирования ВИЧ на 60% (относительный риск РР 1,6, 95%-ный доверительный интервал ДИ 1,2–2,1). БВ также ассоциирован с увеличением риска развития генитального герпеса, хламидиоза, гонореи и других инфекций [12–18].

По этой причине чрезвычайно важным является использование в терапевтическом комплексе этапа, направленного на реабилитацию, восстановление таких основных констант влагалищной жидкости, как кислотность и осмолярность, что при трансплантации ацидофильной микрофлоры позволяет сформировать пул, достаточный для достижения состояния, именуемого «нормоценоз» [19, 20, 21].

Противотрихомонадные средства представлены довольно большой группой препаратов 5-нитроимидазольного ряда. Объединяет эти препараты то, что в 5-м положении кольца имидазола находится N₂O-группа, отличие структуры заключается в других радикалах. От этих групп во многом зависит способность препаратов проникать в очаг воспаления, более или менее выраженная степень токсичности для организма пациента [22, 23].

Нитроимидазолы диффузионно поступают в трихомонаду и претерпевают последующую модификацию

в гидрогеносомах. Трихомонацидность определяется тем, что под воздействием ферредоксиноксидоредуктазы органелл происходит восстановление радикала N_2O до NO , который имеет направление цитотоксического антипротозойного воздействия путем повреждения ДНК паразита и, соответственно, нарушая синтез белка [22, 24].

В этой связи по определению не должно быть устойчивых к препаратам метаболически активных форм возбудителей. Тем не менее факт устойчивости зарегистрирован, но, вероятно, этот феномен в большей степени определяется особенностями метаболизма конкретных штаммов и присутствием в микробиоте влагалища других симбионтных микроорганизмов, способных снижать активность противотрихомонадных препаратов. Предполагается, что в некоторых случаях устойчивость возбудителя связана с наличием ферментов, способных ингибировать имидазолы. Устойчивость трихомонад к 5-нитроимидазолам составляет до 5% от всех выделенных штаммов. Одной из гипотез считается изменение структуры гидрогеносом [25, 26].

Кроме того, отсутствие эффекта от проводимой терапии может объясняться нарушением поступления препарата из желудочно-кишечного тракта, инактивацией препарата симбионтной микрофлорой, низкой концентрацией в локусе поражения с локализацией возбудителя в железах мочеполовой системы [27, 28].

Устойчивость влагалищных трихомонад к метронидазолу во многом определяется наличием белка ферредоксина. Молекула его активируется в ответ на обработку резистентных трихомонад метронидазолом. Вне организма возбудителя молекула метронидазола может модифицироваться в нитрозоформу, что, соответственно, приводит к снижению чувствительности микроорганизмов к препарату. Дефицит ферредоксина в трихомонадах приводит к усилению их чувствительности к кислороду и пропорциональному снижению активности белка антиоксидантной защиты трихомонад – супероксиддисмутазы. Чувствительность к кислороду определяется отсутствием соответствующих разрушающих перекись систем и дефицитной концентрацией профильных антиоксидантных молекул [29].

При острой форме трихомоноза в качестве системных антитрихомонадных средств используют преимущественно таблетированные формы: тинидазол дозировкой в 2,0 г однократно, метронидазол по 500 мг два раза в сутки в течение 7 дней или орнидазол по 500 мг два раза в сутки в течение 5 дней.

Доза препарата в 2,0 г позволяет через час добиться концентрации в сыворотке крови, двукратно превышающей таковую при приеме 500 мг. Данный подход позволяет создать избыточную концентрацию препарата, превосходящую ингибирующие способности ферментов трихомонад.

Эффективность терапии составляет 76–90%. Объясняется это тем, что штаммы, выделяемые от разных больных, имеют разную чувствительность к препаратам 5-нитроимидазолового ряда.

Инвазия в микроэкосистему влагалища трихомонад определяет формирование существенных нарушений во всех ее составляющих, а именно в функциональной активности метаболически активных слоев эпителия, био-

химическом составе влагалищной жидкости и собственно в составе микрофлоры влагалища, что в конечном счете является причиной гиперколонизации, ассоциированной с БВ микрофлоры [30]. Очевидно, что выбор препарата должен учитывать его эффективность в отношении подобных микробных сообществ. В этой связи особую актуальность приобретает использование нитроимидазолов нового поколения, таких как секнидазол, к которому чувствительны штаммы микроорганизмов, устойчивые к метронидазолу и тинидазолу. Кроме того, препарат не должен оказывать повреждающего воздействия на представитель резидентной кислотофильной микрофлоры [31].

Важно также выделить клинико-фармакологические особенности секнидазола. Секнидазол имеет гораздо более длительный период полувыведения, чем метронидазол, и было обнаружено, что режим однократной дозы не менее эффективен, чем 7-дневный режим перорального приема метронидазола [32].

На основании *in vitro* исследования микробиологической эффективности секнидазола и метронидазола показано, что минимальная летальная концентрация (MLC) в отношении 100 штаммов *Trichomonas vaginalis* для секнидазола составляла 5,9 г/мл, а для метронидазола – 13,5 г/мл (228% от секнидазола). Средняя минимальная ингибирующая концентрация составляла для метронидазола 6,3 мкг/мл (на 394% относительно секнидазола), а для секнидазола – 1,6 мкг/мл [33].

По данным систематического обзора по шести исследованиям с участием 1 528 пациентов с бактериальным вагинозом было показано, что однократное применение 2 г секнидазола может значительно снизить риск БВ различной этиологии у пациентов с тремя и менее эпизодами БВ в течение года в анамнезе [31].

Цель исследования – провести сравнительный анализ эффективности в отношении влагалищных трихомонад и ассоциированных с бактериальным вагинозом строгих анаэробных микроорганизмов метронидазола и Секнидокса в стандартных, регламентированных инструкцией по применению терапевтических схемах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное нерандомизированное исследование включены 64 пациентки с диагнозом «острый трихомоноз», получавшие в качестве этиотропного средства препараты группы 5-нитроимидазолов. Средний возраст пациенток составил 34 ± 7 лет (95% ДИ 32–37). Пациентки были разделены на две группы. Группа 1 ($n = 32$) – пациентки, получавшие препарат Секнидокс, группа 2 ($n = 32$) – пациентки, получавшие метронидазол. Препараты назначали в соответствии с инструкцией по применению. Секнидокс назначался однократно дозировкой в 2 г, метронидазол использовался в терапевтической схеме: 500 мг два раза в сутки на протяжении 5 дней. В обеих группах в качестве элемента реабилитации микроэкосистемы влагалища использовали свечи Ацилакт Дуо с буферной системой модуляции кислотности и осмолярности влагалищной жидкости местно с кратностью один раз в сутки.

Критериями включения явились возраст женщин от 20 до 50 лет, наличие признаков воспалительного или дисбиотического поражения влагалища и вульвы, позволивших поставить диагноз «вульвовагинит», а также последующее микроскопическое исследование, установившее присутствие трихомонад (МКБ-10 A.59 – трихомоноз), отсутствие значимой соматической патологии (сахарный диабет, ожирение, аутоиммунные системные заболевания, инфекции мочевыводящих путей) и подписанное пациенткой письменное согласие на участие в исследовании.

Критериями невключения в исследование явились возраст менее 20 и более 50 лет; повышенная чувствительность или индивидуальная непереносимость препарата; тяжелая экстрагенитальная патология (сахарный диабет, ожирение, системные аутоиммунные заболевания, инфекции мочевыводящих путей); отказ от участия в исследовании.

Постановка диагноза и оценка эффективности фармакотерапии базировалась на динамике объективного и субъективного клинического статуса пациенток (жалобы, данные физикального осмотра), а также результатов лабораторных исследований.

Пациентки наблюдались у врача в течение трех визитов.

Во время первого визита (В1) проводился сбор анамнеза и выяснение жалоб пациента, гинекологический осмотр, забор материала с последующим проведением лабораторных исследований. Биоматериал для микроскопического, бактериологического и молекулярно-генетического исследований отбирался в соответствии с принятыми методиками.

Второй визит (В2) проводился через 10–12 дней после окончания приема этиотропного средства. Оценивалась эффективность терапии на основании динамики клинической симптоматики и лабораторных исследований, наличия или отсутствия нежелательных явлений. По результатам лабораторной диагностики назначался курс реабилитационной терапии, направленный на восстановление микробиоты влагалища.

Третий визит (В3) осуществлялся в виде дистанционного опроса, выяснялось наличие или отсутствие рецидива заболевания.

РЕЗУЛЬТАТЫ

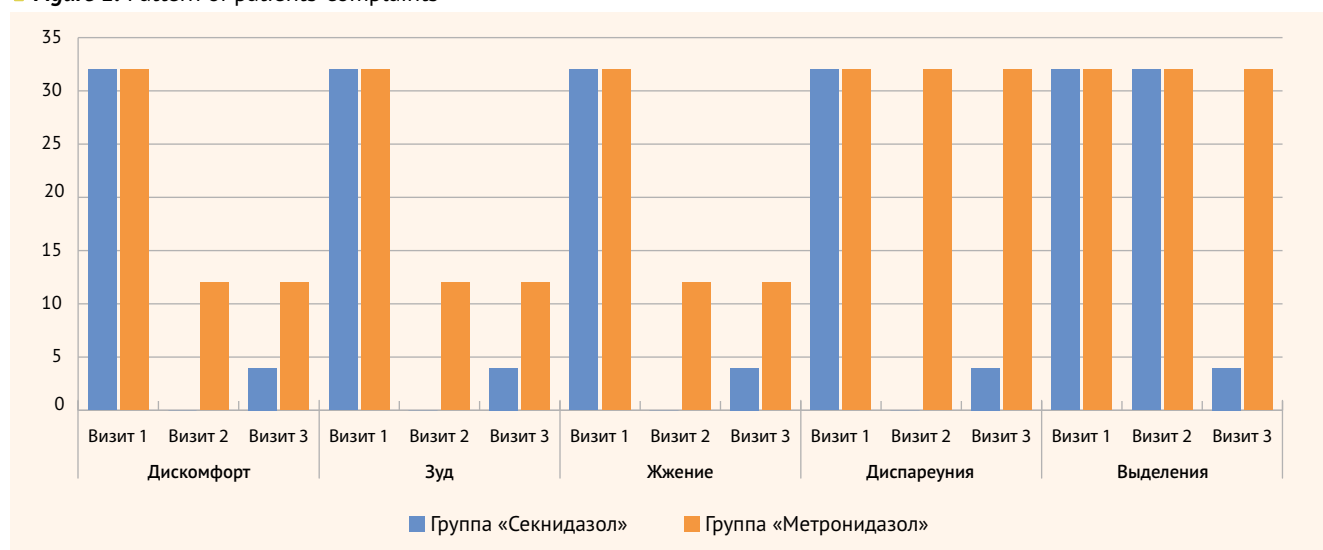
В соответствии с результатами клинико-лабораторных исследований всем пациенткам был поставлен диагноз «острый трихомоноз».

Основными жалобами больных в абсолютном и процентном соотношении явились: местный дискомфорт – 64 (100%), зуд – 60 (93,6%), жжение – 50 (78,0%) и обильные патологические выделения из влагалища серо-белого цвета – 64 (100%), пенистые – 24 (37,5%), имеющие неприятный зловонный – 24 (37,5%) или рыбный запах – 43 (67,5%). Общая структура жалоб пациенток на В1, В2 и В3 представлена на *рис. 1*.

При осмотре на зеркалах у всех пациенток диагностированы признаки воспаления влагалища и шейки матки: гиперемия на фоне обильных гнойных выделений. Во время осмотра при помощи тест-полосок определяли степень кислотности отделяемого влагалища, показатели которой у всех пациенток находились в диапазоне 4,5 и более, т. е. превышали значения, характерные для нормоценоза.

Микроскопия влагалищных мазков, окрашенных в соответствии с методикой Романовского – Гимзы, позволяла детектировать трихомонад, а именно установить факт присутствия микроорганизмов, относящихся к типу простейших и имеющих характерные для трихомонад структурные особенности (жгутики, миндалевидное ядро, «вуалевую» структуру цитоплазмы). Характерным для мазков явилось выраженное повышение присутствия полиморфно-ядерных нейтрофильных гранулоцитов (от 30 до 100 клеток в поле зрения). Микрофлора была представлена в основном микроорганизмами, имеющими морфологию кокков, и практически полностью отсутствовали представители нормальной резидентной микрофлоры, имеющие морфологию палочек. Гиперколонизация микрофлоры

● **Рисунок 1.** Структура жалоб пациенток
● **Figure 1.** Pattern of patients' complaints



на фоне повышенных значений pH содержимого влагалища сочеталась с образованием микробно-эпителиальных ассоциатов – «ключевых клеток». Характерная микрофотография влагалищного мазка представлена на *рис. 2*.

Молекулярно-генетическое исследование материала с помощью методов «Фемофлор-скрин» и «Фемофлор-16» позволило выявить микст-инфекции, представленные *Chlamidia trachomatis* у двух пациенток, *Mycoplasma hominis* – у 12 и *Ureaplasma urealyticum* – у 10 женщин. Другой характерной составляющей микробного пейзажа влагалищной микробиоты явилось значительное повышение присутствия строгих анаэробных микроорганизмов, характерных для биоценоза влагалища при бактериальном вагинозе, и выраженное снижение пула нормальной кислотофильной микрофлоры. Была установлена степень присутствия представителей характерной микробиологической ассоциации: *Gardnerella vaginalis* (8–44%), *Eubacterium spp.* (16–56%), *Mobiluncus spp.* (0–24%), *Atopobium vaginae* (0–14%), *Lactobacillus spp.* (8–48%). Представители аэробной составляющей биоценоза были представлены в малозначимом количестве.

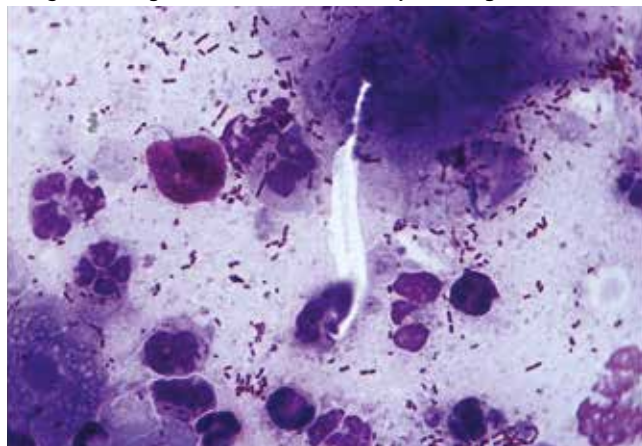
Культивирование трихомонад на среде СВТ (ФБУН НИИЭМ им. Пастера) позволило определить степень вегетационной активности возбудителя, которая была оценена как слабая в 28, средняя в 24 и высокая степень роста в 12 пробах.

На основании результатов клинического и лабораторного обследования всем пациенткам был определен диагноз «трихомоноз, острая форма».

После диагностического этапа в соответствии с дизайном исследования была назначена терапия определенными для исследуемых групп противотрихомонадными препаратами группы 5-нитроимидазола. Все пациентки полностью выполнили назначения, соблюдая дозировку и кратность приема.

Во время второго визита при опросе было установлено, что все пациентки, принимающие Секнидокс, отметили положительную динамику в течении заболевания практически на следующий день от начала терапии, одна-

- **Рисунок 2.** Влагалищный мазок. Окраска по Романовскому
- **Figure 2.** Vaginal smear. Romanowsky staining



Ув. × 900. Трихомонадный вагинит. Стрелкой указана трихомонада (виден жгутик). Воспалительный тип мазка. Кокковая флора
900 X magnification. Trichomonas vaginitis. The arrow indicates Trichomonas (the flagellum is visible). Inflammatory type of smear. The coccal flora.

ко наблюдалась тенденция к возобновлению у двух женщин. У всех пациенток купировались такие характерные признаки, как дискомфорт, зуд, жжение, диспареуния. При осмотре на зеркалах слизистая имела розовую окраску, но тем не менее выделения хотя и не имели неприятного зловонного или рыбного запаха, но консистенция их расценивалась как промежуточная между слизистой и жидкой. pH влагалищной жидкости соответствовал значениям 4,5. При микроскопии влагалищного мазка ключевые клетки обнаружены были у 13 пациенток, но количественно в более низком процентном отношении (менее 20%). Микробиологический пейзаж был расценен как нормоценоз в одном случае, переходный биоценоз – у 26 пациенток, воспалительный тип мазка был у двух женщин, но генез воспаления определялся наличием ранее не детектированной кандидозной инфекции и присутствием в мазках нитей псевдомонии.

В группе с использованием в качестве этиотропного средства метронидазола динамические изменения на фоне терапии как положительные имели место у 20 пациенток, 12 отметили на фоне незначительной положительной динамики в начале лечения возвращение в дальнейшем степени выраженности жалоб к исходному состоянию.

У шести пациенток по истечении срока наблюдения выделения носили гнойный характер, а у 20 они расценивались как обильные. У 22 пациенток выделения имели рыбный запах, и при их микроскопии определялись ключевые клетки в количественном выражении более 20%. При посеве материала на среду СВТ у четырех обследуемых выявлен рост трихомонад, что в дальнейшем потребовало использования комбинированных терапевтических схем на основе Секнидокса.

Таким образом, лечение острого трихомоноза препаратами 5-нитроимидазолового ряда в режиме монотерапии не позволяет достичь полного восстановления с позиций формирования нормоценоза в контексте микробиоты влагалища.

Четырем пациенткам в группе с использованием в качестве этиотропного средства Секнидокса, у которых было нежелательное явление в виде микотического вульвовагинита, был назначен курс терапии, включавший прием капсул флуконазола в дозе 150 мг трижды с интервалом в 24 ч и вагинально аппликации 2%-ного крема клотримазол в течение 6 дней.

Таким образом, в когорте пациенток, где использовался Секнидокс, положительный результат в виде эрадикации трихомонад был достигнут во всех случаях. По итогам лечения две пациентки излечились полностью с лабораторной верификацией микроскопии влагалищного мазка и молекулярно-генетическим исследованием – заключение «нормоценоз». У 30 пациенток, в т. ч. двух женщин после санации от микотической суперинфекции, результаты лабораторных исследований соответствовали состоянию «переходный биоценоз».

В когорте пациенток, где использовался метронидазол, эрадикация трихомонад была достигнута у 24 женщин, у 8 пациенток при контрольном исследовании были обнаружены трихомонады. Практически во всех случаях, где

была достигнута эрадикация возбудителя, при контрольной лабораторной верификации результатов исследования был установлен диагноз «бактериальный вагиноз», что потребовало применения дальнейшей этиотропной коррекции.

Поскольку после назначения в качестве антипротозойной монотерапии препаратов 5-нитроимидазольного ряда не удалось в достаточной мере достичь формирования состояния влагалищной микроэкологии категории «нормоценоз», всем пациенткам, у которых сформировался переходный тип влагалищной микробиоты, был назначен реабилитационный курс терапии. Использовалось назначение 10-дневного курса свечей Ацилакт Дуо, содержащих не только споры кислотофильной микрофлоры, но и цитокиновый иммуномодулирующий комплекс, и гелевой буферной системы, модулирующей осмолярность и кислотность влагалищной жидкости (вводились вагинально ежедневно одновременно на ночь). Подобное сочетание пробиотического средства со средством, модулирующим кислотность и осмолярность ВЖ, благоприятно сказывается на колонизационной активности кислотофильных микроорганизмов.

ОБСУЖДЕНИЕ

В структуре сексуально трансмиссионных заболеваний острая форма трихомониаза имеет характерную симптоматику и существующие в арсенале лабораторной диагностики методы позволяют детектировать присутствие возбудителя в микроэкологии влагалища.

Для терапии трихомониаза используются препараты группы 5-нитроимидазола. В используемых схемах в качестве этиотропного средства традиционно наиболее популярным является метронидазол. Не умаляя значимость препарата, следует отметить, что длительность использования любого антибактериального или антипротозойного препарата приводит к формированию устойчивых форм возбудителя. С этих позиций необходимо дополнять арсенал профильных лекарственных средств эффективными альтернативными единицами. Таким высокоэффективным средством на основании результатов проведенных исследований следует рассматривать препарат Секнидокс, действующей молекулой которого является секнидазол. Подтверждением тому является более высокая по отношению к метронидазолу эффективность препарата с позиций эрадикации трихомонад, в т. ч. и у пациенток, ранее безуспешно использовавших антипротозойный курс на основе метронидазола.

Примечательным является то, что оптимальная для трихомонад кислотность влагалищной жидкости находится в значимо более высоком, в сравнении с физиологическими значениями, диапазоне pH. Подобный уровень кислотно-

сти характерен для такого часто встречающегося заболевания, как бактериальный вагиноз, являясь составляющей диагностической тетрады Амсел. При трихомониазе возбудитель модулирует основные биохимические и биофизические константы среды обитания, что в т. ч. приводит к гиперколонизации влагалищной микроэкологии, ассоциированной с бактериальным вагинозом микрофлорой. С другой стороны, сформировавшийся ранее бактериальный вагиноз является полноценной базой при первичном инфицировании трихомонадами, снижая пороговые значения возбудителя, требуемые для развития манифестной острой формы заболевания. Следует отметить, что Секнидокс показал высокую эффективность и в отношении ассоциированной с бактериальным вагинозом микрофлоры, что позволяет рекомендовать данный препарат в качестве средства системной терапии бактериального вагиноза.

Вместе с тем важным является то, что при терапии с использованием секнидазола следует учитывать наличие не только псевдомонелии, но и спор грибов по причине возможности развития манифестной формы микотического вагинита на фоне снижения конкурентных форм взаимоотношений в микробиоценозе влагалища за питательный субстрат – глюкозу клеток поверхностного эпителия.

Важным компонентом формирования нормоценоза во влагалище является второй этап реабилитации, базирующийся на микробной трансплантации и модуляции основных констант влагалищной жидкости и неспецифического иммунитета. Несоблюдение принципа двухэтапности терапии приводит к последующей колонизации экологических ниш влагалищной микроэкологии представителями индигенной микрофлоры и рецидивам бактериального вагиноза.

Выводы

Таким образом, препарат Секнидокс продемонстрировал более выраженную терапевтическую эффективность по достижению целевых клинических и микробиологических результатов в сравнении с метронидазолом с позиций эрадикации трихомонад при остром трихомониазе.

Препарат Секнидокс продемонстрировал более выраженную терапевтическую эффективность в сравнении с метронидазолом в отношении сопутствующих, ассоциированных с БВ микроорганизмов, что позволяет использовать его в качестве этиотропного средства в комплексной терапии бактериального вагиноза.



Поступила / Received 14.02.2022
Поступила после рецензирования / Revised 01.03.2022
Принята в печать / Accepted 09.03.2022

Список литературы / References

1. Айламазян Э.К. (ред.). *Инфекционно-воспалительные заболевания в акушерстве и гинекологии*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 320 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970439456.html>.
2. Айламазян Э.К. (ед.). *Infectious and inflammatory diseases in obstetrics and gynecology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 320 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970439456.html>.
3. Радзинский В.Е., Фукс А.М. (ред.). *Гинекология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 1000 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970442494.html>.
4. Radzinskii V.E., Fuks A.M. (eds). *Gynecology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 1000 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970442494.html>.
5. Скрипкин Ю.К., Бутов Ю.С., Иванов О.Л. (ред.). *Дерматовенерология. Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 1024 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970427965.html>.
6. Skripkin Yu.K., Butov Yu.S., Ivanov O.L. (ed.). *Dermatovenerology. National Guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 1024 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970427965.html>.

4. Engbring J.A., Alderete J.F. Characterization of *Trichomonas vaginalis* AP33 adhesin and cell surface interactive domains. *Microbiology (Reading)*. 1998;144(Pt. 11):3011–3018. <https://doi.org/10.1099/00221287-144-11-3011>.
5. Garber G.E., Lemchuk-Favel L.T., Bowie W.R. Isolation of a cell-detaching factor of *Trichomonas vaginalis*. *J Clin Microbiol*. 1989;27(7):1548–1553. <https://doi.org/10.1128/jcm.27.7.1548-1553.1989>.
6. Arroyo R., González-Robles A., Martínez-Palomo A., Alderete J.F. Signalling of *Trichomonas vaginalis* for amoeboid transformation and adhesion synthesis follows cytoadherence. *Mol Microbiol*. 1993;7(2):299–309. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.1993.tb01121.x>.
7. Fais S., Malorni W. Leukocyte uropod formation and membrane/cytoskeleton linkage in immune interactions. *J Leukoc Biol*. 2003;73(5):556–563. <https://doi.org/10.1189/jlb.1102568>.
8. León-Sicairos C.R., León-Félix J., Arroyo R. tvcp12: a novel *Trichomonas vaginalis* cathepsin L-like cysteine proteinase-encoding gene. *Microbiology (Reading)*. 2004;150(Pt. 5):1131–1138. <https://doi.org/10.1099/mic.0.26927-0>.
9. Меньухова Ю.Н. Бактериальный вагиноз: этиопатогенез, клинико-лабораторные особенности. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2013;62(4):79–87. <https://doi.org/10.17816/JOWD62479-87>.
10. Меньухова Ю.Н. Bacterial vaginosis: etiopathogenesis, clinical and laboratory features. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2013;62(4):79–87. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/JOWD62479-87>.
11. Silva-Filho F.C., Kasai S., Nomizu M., López L.B., Melo-Braga M.B., Rocha-Azevedo B. et al. How laminin-1 can be recognized by the protozoan parasite *Trichomonas foetus*: possible role played by the extracellular matrix glycoprotein in both cytoadhesion and cytotoxicity exerted by the parasite. *Parasitol Int*. 2002;51(3):305–307. [https://doi.org/10.1016/s1383-5769\(02\)00018-1](https://doi.org/10.1016/s1383-5769(02)00018-1).
12. Atashili J., Poole C., Ndumbe P.M., Adimora A.A., Smith J.S. Bacterial vaginosis and HIV acquisition: a meta-analysis of published studies. *AIDS*. 2008;22(12):1493–1501. <https://doi.org/10.1097/qad.0b013e3283021a37>.
13. Esber A., Vicetti Miguel R.D., Cherpes T.L., Klebanoff M.A., Gallo M.F., Turner A.N. Risk of Bacterial Vaginosis Among Women With Herpes Simplex Virus Type 2 Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Infect Dis*. 2015;212(1):8–17. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv017>.
14. Nilsson U., Hellberg D., Shoubnikov M., Nilsson S., Mårdh P.A. Sexual behavior risk factors associated with bacterial vaginosis and Chlamydia trachomatis infection. *Sex Transm Dis*. 1997;24(5):241–246. <https://doi.org/10.1097/00007435-199705000-00001>.
15. Wiesenfeld H.C., Hillier S.L., Krohn M.A., Landers D.V., Sweet R.L. Bacterial vaginosis is a strong predictor of *Neisseria gonorrhoeae* and Chlamydia trachomatis infection. *Clin Infect Dis*. 2003;36(5):663–668. <https://doi.org/10.1086/367658>.
16. Ness R.B., Kip K.E., Soper D.E., Hillier S., Stamm C.A., Sweet R.L. et al. Bacterial vaginosis (BV) and the risk of incident gonococcal or chlamydial genital infection in a predominantly black population. *Sex Transm Dis*. 2005;32(7):413–417. <https://doi.org/10.1097/01.oiq.0000154493.87451.8d>.
17. Chohan V., Baeten J.M., Benki S., Graham S.M., Lavreys L., Mandaliya K. et al. A prospective study of risk factors for herpes simplex virus type 2 acquisition among high-risk HIV-1 seronegative women in Kenya. *Sex Transm Infect*. 2009;85(7):489–492. <https://doi.org/10.1136/sti.2009.036103>.
18. Кулаков В.И., Савельева Г.М., Манухин И.Б. *Гинекология. Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 1088 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970418970.html>.
19. Kulakov V.I., Savel'eva G.M., Manukhin I.B. *Gynecology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. 1088 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970418970.html>.
20. Томберг М.А. Бактериальный вагиноз и новые инфекции, с ним ассоциированные. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2010;10(2):32–34. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2010/2/031726-6122201028>.
21. Gomberg M.A. Bacterial vaginosis and associated new infections. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2010;10(2):32–34. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2010/2/031726-6122201028>.
22. Кира Е.Ф. Роль пробиотиков в лечении инфекций влагалища. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2010;10(5):33–39. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2010/5/031726-6122201057>.
23. Kira E.F. Role of probiotics in the treatment of vaginal infections. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2010;10(5):33–39. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2010/5/031726-6122201057>.
24. Кира Е.Ф., Душкина Е.А., Бадикова Н.С. Биологическая роль кислотности влагалища. Механизмы стабильности и методы коррекции. *Акушерство и гинекология*. 2013;(3):102–106. Режим доступа: <https://ru.aig-journal.ru/articles/Biologicheskaya-rol-kislotnosti-vlagalisha-Mehanizmy-stabilnosti-i-metody-korrekcii.html>.
25. Kira E.F., Dushkina E.A., Badikova N.S. Biological role of vaginal acidity, stability mechanisms and correction methods. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2013;(3):102–106. (In Russ.) Available at: <https://ru.aig-journal.ru/articles/Biologicheskaya-rol-kislotnosti-vlagalisha-Mehanizmy-stabilnosti-i-metody-korrekcii.html>.
26. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р., Анкирская А.С. Вагинальная микозосистема влагалища в норме и при патологии. *Гинекология*. 2009;11(3):9–11. Режим доступа: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/28015>.
27. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р., Анкирская А.С. The vaginal microecosystem of the vagina in health and disease. *Gynecology*. 2009;11(3):9–11. (In Russ.) Available at: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/28015>.
28. Прилепская В.Н. (ред.). *Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин*. М.: Российское общество акушеров-гинекологов; 2019. 56 с. Режим доступа: [https://www.medkurov.ru/docs/id/4F7915/\\$File/%D0%9A%D0%BB%D0%B8%D0%BD%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B5%20%D1%80%D0%B5%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%B4%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B8%20%D0%BF%D0%BE%20%D0%B4%D0%B8%D0%B0%D0%B3%D0%BD%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B8%D0%BA%D0%B5%20%D0%B8%20%D0%BB%D0%B5%D1%87%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%8E%20%D0%B7%D0%B0%D0%B1%D0%BE%D0%B8%D0%B5%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D0%B9%2C%20%D1%81%D0%BE%D0%BF%D1%80%D0%BE%D0%B2%D0%BE%D0%B6%D0%B4%D0%B0%D1%8E%D1%89%D0%B8%D1%85%D1%81%D1%8F%20%D0%BF%D0%B0%D1%82%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%BC%D0%B8%20%D0%B2%D1%8B%D0%B4%D0%B5%D0%BB%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%8F%D0%BC%D0%B8.pdf](https://www.medkurov.ru/docs/id/4F7915/$File/%D0%9A%D0%BB%D0%B8%D0%BD%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B5%20%D1%80%D0%B5%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%B4%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B8%20%D0%BF%D0%BE%20%D0%B4%D0%B8%D0%B0%D0%B3%D0%BD%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B8%D0%BA%D0%B5%20%D0%B8%20%D0%BB%D0%B5%D1%87%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%8E%20%D0%B7%D0%B0%D0%B1%D0%BE%D0%B8%D0%B5%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D0%B9%2C%20%D1%81%D0%BE%D0%BF%D1%80%D0%BE%D0%B2%D0%BE%D0%B6%D0%B4%D0%B0%D1%8E%D1%89%D0%B8%D1%85%D1%81%D1%8F%20%D0%BF%D0%B0%D1%82%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%BC%D0%B8%20%D0%B2%D1%8B%D0%B4%D0%B5%D0%BB%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%8F%D0%BC%D0%B8.pdf).
29. Kissinger P. *Trichomonas vaginalis*: a review of epidemiologic, clinical and treatment issues. *BMC Infect Dis*. 2015;15:307. <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1055-0>.
30. Fais S., Malorni W. Leukocyte uropod formation and membrane/cytoskeleton linkage in immune interactions. *J Leukoc Biol*. 2003;73(5):556–563. <https://doi.org/10.1189/jlb.1102568>.
31. Fiori P.L., Rappelli P., Addis M.F. The flagellated parasite *Trichomonas vaginalis*: new insights into cytopathogenicity mechanisms. *Microbes Infect*. 1999;1(2):149–156. [https://doi.org/10.1016/s1286-4579\(99\)80006-9](https://doi.org/10.1016/s1286-4579(99)80006-9).
32. León-Sicairos C.R., León-Félix J., Arroyo R. tvcp12: a novel *Trichomonas vaginalis* cathepsin L-like cysteine proteinase-encoding gene. *Microbiology (Reading)*. 2004;150(Pt. 5):1131–1138. <https://doi.org/10.1099/mic.0.26927-0>.
33. Уварова Е.В., Султанова Ф.Ш. Влагалище как микроэкоциста в норме и при воспалительных процессах гениталий различной этиологии (обзор литературы). *Гинекология*. 2002;4(4):189–196. Режим доступа: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/27476>.
34. Uvarova E.V., Sultanova F.S. Vagina as a microecosystem in health and inflammatory processes of the female genitals of various etiologies (literature review). *Gynecology*. 2002;4(4):189–196. (In Russ.) Available at: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/27476>.
35. Ходжаев А.Б., Козлов С.С., Голубева М.В. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 448 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970428221.html>.
36. Khodzhan A.B., Kozlov S.S., Golubeva M.V. *Medical parasitology and parasitic diseases*. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 448 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970428221.html>.
37. Silva-Filho F.C., Kasai S., Nomizu M., López L.B., Melo-Braga M.B., Rocha-Azevedo B. et al. How laminin-1 can be recognized by the protozoan parasite *Trichomonas foetus*: possible role played by the extracellular matrix glycoprotein in both cytoadhesion and cytotoxicity exerted by the parasite. *Parasitol Int*. 2002;51(3):305–307. [https://doi.org/10.1016/s1383-5769\(02\)00018-1](https://doi.org/10.1016/s1383-5769(02)00018-1).
38. Afzan M.Y., Suresh K. Pseudocyst forms of *Trichomonas vaginalis* from cervical neoplasia. *Parasitol Res*. 2012;111(11):371–381. <https://doi.org/10.1007/s00436-012-2848-3>.
39. Abd El Aziz M.A., Sharifipour F., Abedi P., Jahanfar S., Judge H.M. Secnidazole for treatment of bacterial vaginosis: a systematic review. *BMC Womens Health*. 2019;19(1):121. <https://doi.org/10.1186/s12905-019-0822-2>.
40. Bohbot J.M., Vicaut E., Fagnen D., Brauman M. Treatment of bacterial vaginosis: a multicenter, double-blind, double-dummy, randomised phase III study comparing secnidazole and metronidazole. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2010;2010:705692. <https://doi.org/10.1155/2010/705692>.
41. Ghosh A.P., Aycock C., Schwabek J.R. In Vitro Study of the Susceptibility of Clinical Isolates of *Trichomonas vaginalis* to Metronidazole and Secnidazole. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(4):e02329–17. <https://doi.org/10.1128/aac.02329-17>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Беженарь В.Ф., Молчанов О.Л., Лазарева Н.Б., Позняк А.Л.**

Написание текста – **Беженарь В.Ф., Галиуллина Л.А., Молчанов О.Л.**

Обзор литературы – **Галиуллина Л.А., Молчанов О.Л.**

Перевод на английский язык – **Молчанов О.Л., Лазарева Н.Б.**

Анализ материала – **Беженарь В.Ф., Галиуллина Л.А., Молчанов О.Л.**

Статистическая обработка – **Позняк А.Л., Галиуллина Л.А.**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Vitaly F. Bezhenar, Oleg L. Molchanov, Natalia B. Lazareva, Aleksey L. Poznyak**

Text development – **Vitaly F. Bezhenar, Liana A. Galiullina, Oleg L. Molchanov**

Literature review – **Liana A. Galiullina, Oleg L. Molchanov**

Translation into English – **Oleg L. Molchanov, Natalia B. Lazareva**

Material analysis – **Vitaly F. Bezhenar, Liana A. Galiullina, Oleg L. Molchanov**

Statistical processing – **Aleksey L. Poznyak, Liana A. Galiullina**

Информация об авторах:

Беженарь Виталий Федорович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии; заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и неонатологии; руководитель клиники акушерства и гинекологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; bez-vitaly@yandex.ru

Молчанов Олег Леонидович, д.м.н., профессор, доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; доцент кафедры акушерства и гинекологии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, д. 47; moleg700@mail.ru

Лазарева Наталья Борисовна, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубная, д. 8, стр. 2; ученый секретарь, Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов; 109028, Россия, Москва, ул. Яузская, д. 11, корп. 10; lazareva_n_b@staff.sechenov.ru

Галиуллина Лиана Айдаровна, врач акушер-гинеколог наблюдательного отделения, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; galiullinamil@mail.ru

Позняк Алексей Леонидович, д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, д. 47; madlen2465@mail.ru

Information about the authors:

Vitaly F. Bezhenar, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproduction; Head of Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Neonatology; Head of Obstetrics and Gynecology Clinic, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; bez-vitaly@yandex.ru

Oleg L. Molchanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Associate Professor of Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproduction, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; Associate Professor of Department of Obstetrics and Gynecology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 47, Piskarevsky Ave., St Petersburg, 195067, Russia; moleg700@mail.ru

Natalia B. Lazareva, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Academic Secretary, International Association of Clinical Pharmacology and Pharmacy; 11/1, Yauzskaya St., Moscow, Russia, 109028; lazareva_n_b@staff.sechenov.ru

Liana A. Galiullina, Obstetrician-Gynecologist of Observational Department, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; galiullinamil@mail.ru

Aleksey L. Poznyak, Dr. Sci. (Med.), Professor, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 47, Piskarevsky Ave., St Petersburg, 195067, Russia; madlen2465@mail.ru