



УДК: 618.615.036.8

ВЛИЯНИЕ МИКРОДОЗИРОВАННЫХ ЭСТРОГЕН-ГЕСТАГЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ГОРМОНАЛЬНЫЙ СТАТУС ЖЕНЩИН

В.С. ОРЛОВА¹
Ю.И. НАБЕРЕЖНЕВ¹
Н.Н. КОЖУХАРЬ²

¹Белгородский
государственный
национальный
исследовательский
университет

²Областная клиническая
больница
Святителя Иоасафа,
г. Белгород

e-mail: valent.or@yandex.ru

Изучен гормональный статус 60 практически здоровых женщин, применявших микродозированные эстроген-гестагенные контрацептивы: 30 женщин использовали интравагинальное кольцо и 30 – таблетированную форму препарата. Изучение гормонального гомеостаза проводили в 2 этапа – до приема контрацептивов и по окончании трехмесячного срока их использования. Установлено, что использование гормональных микродозированных контрацептивов независимо от способа их применения сопровождается незначительным снижением синтеза гонадотропных гормонов, что в свою очередь подавляет овуляцию. Однако, несмотря на это, у каждой женщины в отдельности повышается эстрогенная насыщенность клеток вагинального эпителия, что благоприятно отражается на преимущественном размножении в вагинальном биотопе лактобациллярной микрофлоры. Вместе с тем гликоген является питательным субстратом не только для постоянной микрофлоры влагалищного биотопа, обеспечивающей нормоценоз, но также и для дрожжеподобных грибов рода *Candida*, что является фактором риска развития кандидозного вульвовагинита.

Ключевые слова: микродозированные эстроген-гестагенные контрацептивы, гонадотропины, эстрадиол, прогестерон, кариопикнотический индекс.

Изменения репродуктивных установок и репродуктивного поведения современных женщин сопровождаются снижением кратности рождений отдельно взятой женщиной, ранним началом половой жизни и влекут за собой увеличение продолжительности репродуктивного периода, что неизбежно сопровождается повышением риска зачатия и развития нежелательной беременности, которая, как правило, заканчивается искусственным прерыванием. В этих условиях необходимость предупреждения нежелательной беременности становится неотъемлемой составляющей охраны репродуктивного здоровья. Поэтому проблема контрацепции, её влияния на организм женщины продолжает носить актуальный характер.

Современные контрацептивные технологии должны соответствовать высоким требованиям не только эффективности, но и безопасности для организма женщины. Наиболее эффективной является гормональная контрацепция, одно из побочных действий которой – развитие вульвовагинального кандидоза вследствие нарушения нормоценоза. К настоящему времени известно, что физиологическое состояние равновесия вагинального микробиоценоза, представляющего собой динамическую экосистему, образованную в ходе эволюции микрофлоры в пределах биотопа, поддерживается гормональной, нервной и иммунной системами, взаимодействующими как единое целое. Нарушение в одном из указанных звеньев неизменно приводит к определенным сдвигам в экологической нише влагалища с последующим развитием дисбиотических состояний [1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13].

В последние десятилетия наибольшую распространенность приобрели микродозированные гормональные таблетированные контрацептивы. В последние годы на российском фармацевтическом рынке появился новый, самый микродозированный из существующих препаратов, гормональный эстроген-гестагенный контрацептив в виде релизинг - системы, используемый интравагинально. Низкая концентрация гормонов в препаратах этого класса делает их особенно привлекательными, в связи с чем они

наиболее часто рекомендуются женщинам самого молодого репродуктивного возраста, нередко еще не реализовавшим свой репродуктивный потенциал. Безрецептурный отпуск делает их доступными абсолютно для каждой женщины, что ещё в большей степени повышает предъявляемые к ним требования безопасного влияния на организм.

Постоянство качественного и количественного состава вагинального микробиоценоза поддерживается динамической совокупностью взаимосвязанных и взаимообусловленных факторов, среди которых половые гормоны играют ключевую роль, поскольку в сферу влияния эстрогенов входит обеспечение процессов пролиферации и дифференцировки вагинального эпителия, благодаря чему обеспечивается синтез достаточного количества гликогена – основного питательного субстрата для микроорганизмов. В связи с изложенным, цель настоящего исследования – изучить влияние микродозированных контрацептивов на гормональный статус женщины.

Материал и методы исследования. Для проведения исследования нами на базе консультативно-диагностического отделения Белгородского областного перинатального Центра обследовано 60 практически здоровых женщин репродуктивного возраста различных социальных групп, изъявивших желание использовать современные гормональные контрацептивы. Критерием включения в группу исследования являлось соматическое и психическое здоровье, позволяющее использовать гормональную контрацепцию без ограничений, и отсутствие инфекций, передаваемых половым путем, исключенных на основании анамнеза и предварительно проведенной ПЦР – диагностики с использованием тест-наборов фирмы «ДНК-диагностика» на аппарате «Mastercycler» фирмы Eppendorf. Кроме того, женщины в течение 3 месяцев до обследования не использовали антибиотики и химические вагинальные контрацептивы.

В зависимости от выбранного типа микродозированного гормонального контрацептива женщины разделены на две равные по численности группы. В первую группу (I) вошли 30 женщин, отдавших предпочтение интравагинальному контрацептиву, во вторую группу (II) – 30 женщин, отдавших предпочтение таблетированной форме контрацепции. Из большого арсенала гормональных средств контрацепции нами выбраны близкие по качественному и количественному составу гормональные препараты, относящиеся к группе микродозированных комбинированных монофазных контрацептивов, но отличающиеся путем их введения в организм – «НоваРинг» и «Новинет».

«НоваРинг» – интравагинальный контрацептив в виде гибкого прозрачного кольца из эватана, из которого по принципу биологического градиента ежедневно путем диффузии выделяется 15 мкг эстрогенового компонента (этинилэстрадиол) и 120 мкг гестагена (этоногестрела – активного метаболита дезогестрела). Этинилэстрадиол, высвобождаясь из кольца, быстро всасывается через слизистую оболочку влагалища в системный кровоток, минуя первичную инактивацию в печени. Максимальная концентрация эстрогенов в кровотоке (35 пг/мл) достигается к 3-му дню после введения кольца во влагалище и уменьшается до 18 пг/мл после его удаления. При прохождении через печень этинилэстрадиол подвергается ароматическому гидроксилированию с образованием разнообразных метаболитов, которые присутствуют как в свободном виде, так и в виде глюкоронидных и сульфатных коньюгатов, которые выводятся с мочой и желчью в течение 1,5 дней. Максимальная концентрация этоногестрела в системном кровотоке (1700 пг/мл) регистрируется спустя неделю после введения кольца.

«Новинет» – пероральный гормональный контрацептив, одна таблетка которого содержит 20 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг дезогестрела. После приема таблетки компоненты препарата быстро и почти полностью абсорбируются в желудочно-кишечном тракте. Этинилэстрадиол подвергается пресистемному метаболизму и кишечно-печеночной рециркуляции. Дезогестрел биотрансформируется в печени с образованием активного метаболита.



Основным компонентом оценки состояния гормональной системы являлось определение в сыворотке крови концентраций гонадотропных (фолликулостимулирующего – ФСГ и лутеинизирующего – ЛГ) и половых гормонов (эстрадиола и прогестерона). Для определения уровня гонадотропных и половых гормонов в системном кровотоке использовали готовые наборы реактивов российской фирмы «НВО Иммунотех». Венозную кровь брали в утренние часы натощак трехкратно через каждые 30 минут для выведения средней концентрации. Гонадотропины и эстрадиол определяли в раннюю фолликулярную fazу менструального цикла (на 5-7 день), прогестерон – в период расцвета желтого тела на 23-25-ый день menstrualного цикла. Количественную оценку содержания гормонов в сыворотке крови проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа на стрипованных полистирольных планшетах согласно общепринятой методике.

Воздействие эстрогенов на органы-мишени обеспечивает адекватную пролиферацию вагинального эпителия с накоплением в нем гликогена, скучное количество которого образуется при гипоэстрогении, обильное – при гиперэстрогении. О степени эстрогенной насыщенности, а, следовательно, о концентрации гликогена в вагинальной среде можно судить по кариопикнотическому индексу (КПИ) – процентному соотношению зрелых поверхностных клеток с пикнотическим ядром к общему числу клеток. Материал для определения КПИ брали влагалищным шпателем с боковых частей свода верхней трети влагалища в период наиболее высокого уровня эстрогенов – на 10-14-ый день менструального цикла и наносили на предметное стекло. Мазок подсушивали на воздухе 20-30 минут и окрашивали фуксином. Клеточные элементы подсчитывали в 3-5 полях зрения под увеличением 10x10 и 10x40 микроскопа «Микмед-5». При двухфазном менструальном цикле индекс кариопикноза совпадает с кривой содержания эстрогенов в крови, резко возрастаая в период овуляции и достигая 80% [2].

Изучение гормонального гомеостаза проводили в 2 этапа – до приема контрацептивов (изучение исходного состояния) и по окончании трехмесячного срока их использования. Статистическая обработка полученных результатов исследования проведена вариационно-статистическим методом путем расчета средней арифметической величины (M) и стандартной ошибки (m). Вероятность различий (p) определяли по таблице Стьюдента для малого числа наблюдений. Достоверными считали результаты, когда ошибка была менее 5% ($p < 0,05$). Статистическая обработка проведена в программе Statistica 6.0 фирмы StatSoft (США) [3].

Результаты исследования и их обсуждение. Поскольку главной составляющей постоянной микрофлоры влагалища являются лактобациллы, именно их количество определяет состояние нормоценоза. С учетом этого, нами выделены 3 подгруппы женщин в зависимости от среднего числа клеток лактобацилл, обнаруженных в материале из влагалища при микроскопическом исследовании 3 полей зрения. У женщин подгруппы «А» лактобациллы колонизировали вагинальный биотоп в обильном количестве от 100 до 1000 клеток в поле зрения. У женщин подгруппы «В» они содержались в умеренном количестве – от 11 до 100 клеток в поле зрения и в подгруппе «С» – в скучном (до 10 микробных клеток в поле зрения).

Результаты исходного определения гонадотропных гормонов показали (табл. 1), что у женщин подгруппы «А» концентрация ФСГ колеблется в диапазоне от 2,3 до 10,2 МЕ/л, а ЛГ – от 2,9 до 7,9 МЕ/л, составив в среднем $5,3 \pm 0,4$ и $5,1 \pm 0,3$ МЕ/мл соответственно. Эти показатели свидетельствуют о наличии условий для полноценного созревания доминантного фолликула и последующей его овуляции. Адекватная стимуляция яичников гонадотропными гормонами подтверждалась нормальным содержанием в крови эстрадиола и прогестерона, день определения которых зависел от индивидуальной продолжительности менструального цикла.

Таблица 1

**Исходный гормональный статус
практически здоровых женщин молодого репродуктивного возраста
до использования контрацепции**

Основные параметры гормонального статуса	Показатель	Подгруппы женщин в зависимости от содержания лактобацилл в вагинальных выделениях			
		«А» (n=25)		«В» (n=24)	«С» (n=11)
		1	2	3	4
ФСГ (МЕ/л)	M±m	5,3±0,4	5,1±0,5	4,6±0,5	5,1±0,3
ЛГ (МЕ/л)	M±m	5,1±0,3	5,1±0,5	4,9±0,3	5,1±0,2
Прогестерон (нмоль/л)	M±m	23,9±3,0	30,7±2,5	28,6±4,1	28,8±1,7
Эстрadiол (пг/мл)	Mm	45,5±3,8	49,0±4,4	46,4±6,5	47,1±2,6
КПИ (%)	M±m	74,1±1,8	60,1±2,4	46,9±2,4	62,4±1,7

Физиологический уровень прогестерона в фазе расцвета желтого тела составлял в среднем $23,9\pm3,0$ нмоль/л с колебаниями от 6,0 до 68,0 нмоль/л и косвенно свидетельствовал о произошедшей полноценной овуляции. Эстрadiол, являясь наиболее активным эстрогеном, синтезируемым яичниками, оказывает многоплановое влияние на органы-мишени репродуктивной системы, в том числе и на слизистую оболочку влагалища, вызывая ее пролиферацию. Его базальная концентрация у обследованных женщин подгруппы «А» находилась в диапазоне от 14,1 до 89,1 пг/мл, составив в среднем $45,6\pm3,8$ пг/мл. Учитывая значительные колебания его концентраций в системном кровотоке, о степени его воздействия на нижние отделы репродуктивного тракта принято судить по эстрогенной стимуляции вагинального эпителия, оценку которого в повседневной практической деятельности проводят с помощью тестов функциональной диагностики. Среди них наиболее чувствительным и достоверным тестом является кариопикнотический индекс (КПИ) – отношение числа клеток поверхностного слоя эпителия с пикнотическим ядром к общему числу клеток в поле зрения микроскопа, выраженное в процентах. У большинства женщин подгруппы «А» ($88,0\pm6,5\%$) КПИ колебался в пределах от 60,2% до 83,7%, у остальных 12,0±6,5% женщин он составлял от 47,1% до 60%.

Среднее значение кариопикнотического индекса в подгруппе «А» составило $74,1\pm1,8\%$, что соответствует общепринятым критериям овуляторного цикла и отражает максимальную эстрогенную насыщенность вагинального эпителия в периовуляторный период.

У женщин подгруппы «В», в мазке которых лактобациллы присутствовали в количестве менее 100, но более 10 клеток в поле зрения, ФСГ находился в пределах от 2,3 до 12,1 МЕ/л, ЛГ – от 2,1 до 10,6 МЕ/л, составив в среднем $5,1\pm0,5$ и $5,1\pm0,5$ МЕ/л соответственно. Базальная концентрация эстрadiола у каждой пятой женщины данной подгруппы колебалась в диапазоне от 21,3 до 29,7 пг/мл, не достигая нижнего порога нормы. Снижение уровня эстрadiола могло быть связано с морфологическими изменениями яичников, возникшими на фоне хронического сальпингоофорита. Однако эти обстоятельства не помешали развитию доминантного фолликула и его последующей овуляции, что было подтверждено результатами ультразвукового исследования и нормальными показателями концентрации прогестерона в крови, который находился в пределах от 22,1 до 36,4 нмоль/л.

Однако у этих женщин базальная гипоэстрогенемия обусловила более низкую эстрогенную стимуляцию вагинального эпителия, что в 2 случаях из 5 проявлялось уровнем КПИ меньше 50%, а в 3 – меньше 60%. Несмотря на это, у женщин всей под-



группы «В» уровень пролиферации вагинального эпителия соответствовал IV степени, составив в среднем $60,1 \pm 2,4\%$.

Гормональный статус женщин подгруппы «С», вагинальные биотопы которых содержали скучное количество лактобацилл, оказался полностью сопоставим по уровню гонадотропных гормонов со статусом у женщин двух предыдущих подгрупп. Средняя концентрация ФСГ, которая обеспечила адекватный фолликулогенез, составила $4,6 \pm 0,5$ МЕ/л. Уровень ЛГ в данной подгруппе в среднем составлял $4,9 \pm 0,3$ МЕ/л, эстрогенов – $46,4 \pm 6,5$ пг/мл. О произошедшей овуляции помимо данных УЗИ, свидетельствовала концентрация прогестерона, уровень которого в крови составлял $28,6 \pm 4,1$ нмоль/мл. Эстрогенная стимуляция вагинальных эпителиоцитов соответствовала III степени и составляла – $46,9 \pm 2,4\%$.

Следовательно, у обследованных практически здоровых молодых женщин концентрации гонадотропных гормонов соответствовали нормальным значениям, что обусловливало наличие у них двухфазного менструального цикла. Однако, несмотря на то, что половые гормоны секретировались яичниками в физиологических концентрациях, уровень эстрогенной насыщенности вагинального эпителия имел разную степень выраженности. Это обусловило формирование патогенетической закономерности, согласно которой высокая эстрогенная насыщенность вагинального эпителия является фактором, определяющим создание условий для максимальной колонизации лактобациллами вагинального биотопа, и, наоборот, низкая насыщенность эстрогенами вагинального эпителия способствует элиминации лактобацилл, угрожая развитием дисбиоза.

После использования интравагинального контрацептива у женщин каждой подгруппы произошло незначительное снижение концентраций гонадотропных гормонов, что объясняется подавляющим действием на них половых стероидов по принципу обратной отрицательной связи. Трехмесячное использование контрацептива не вызвало глубокой перестройки гормональной системы женщин, что подтверждается отсутствием достоверных изменений концентраций эстрадиола и прогестерона, которые оказались примерно равны исходным значениям (табл. 2).

Таблица 2
Гормональный статус
женщин после использования интравагинального контрацептива

Основные параметры гормонального статуса	Показатель	Абсолютное число женщин (n=30)							
		до использования контрацептива			Всего	после использования контрацептива			Всего
		«А» n=14	«В» n=9	«С» n=7		«А» n=15	«В» n=15	«С» n=0	
		1	2	3	4	5	6	7	8
ФСГ (МЕ/л)	M ±m	5,5 ±0,8	4,4 ±0,4	5,3 ±0,9	4,9 ±0,4	5,2 ±0,3	3,8 ±0,3	4,5 ±0,7	4,7 ±0,2
ЛГ (МЕ/л)	M ±m	5,2 ±0,4	4,4 ±0,5	4,9 ±0,7	4,8 ±0,3	4,8 ±0,2	4,0 ±0,2	4,0 ±0,8	4,5 ±0,2
Прогестерон (нмоль/л)	M ±m	20,4 ±3,6	26,6 ±2,0	23,9 ±3,9	24,0 ±1,7	21,9 ±1,7	26,9 ±4,0	24,4 ±14,0	23,8 ±1,8
Эстрадиол (пг/мл)	M ±m	48,7 ±6,5	49,4 ±4,8	54,2 ±11,6	49,8 ±3,6	52,9 ±5,0	43,5 ±7,8	46,7 ±25,0	49,6 ±3,6
КПИ (%)	M ±m	75,1 ±1,9	61,2 ±3,3	49,1 ±5,1	62,5 ±2,3	73,5 ±1,7	62,4 ±3,8	66,6 ±11,2	69,3 ±1,8
p		$p_{4-8} < 0,05$							

У женщин подгруппы «А» на фоне интравагинального контрацептива отмечено незначительное, статистически не подтверждённое повышение концентрации эстрадиола и прогестерона. Показатель КПИ также несколько снизился по сравнению с исходным значением (с $75,1 \pm 1,9\%$ до $73,5 \pm 1,7\%$). Однако это снижение обусловлено пере-

ходом в подгруппу «А» 9 женщин, ранее входивших в подгруппу «В», у которых уровень КПИ вырос с $66,6 \pm 5,1\%$ до $69,5 \pm 2,5\%$. То есть фактически имеет место увеличение эстрогенной насыщенности клеток эпителия эстрогенами. Кроме того, на фоне контрацептива в подгруппе «А» удвоилось число женщин, имеющих КПИ от 70 до 80%, что свидетельствует о максимальной эстрогенной насыщенности вагинального эпителия.

В подгруппе «В» концентрация прогестерона в крови практически не изменилась, эстрадиола несколько снизилась (до $43,5 \pm 7,8$ пг/мл). Однако, эстрогенная насыщенность вагинального эпителия, хотя и незначительно, но повысилась: КПИ составил $62,4 \pm 3,8\%$ по сравнению с $61,2 \pm 3,3\%$. Выявленное противоречие между содержанием эстрадиола в крови и проявлением его локального воздействия на вагинальные эпителиоциты мы связываем с дополнительным непосредственным местным воздействием эстрогенных компонентов интравагинального гормонального контрацептива.

Гормональный статус женщин подгруппы «С» характеризовался несколько более сниженным средним уровнем не только гонадотропных гормонов, но также эстрадиола, разброс концентрации которого у разных женщин находился в пределах от 24,7 до 74,6 пг/мл. Однако, как и в подгруппе «В», сниженное содержание эстрогенов в крови дополнялось локальным влиянием этинилэстрадиола, поступающего из вагинального кольца. Поэтому величина кариопикнотического индекса отчетливо увеличилась с $49,1 \pm 5,1\%$ до $66,6 \pm 11,2\%$.

Таким образом, использование интравагинального гормонального контрацептива сопровождается некоторым угнетением гипофизом гонадотропных гормонов. Однако уже в следующем цикле после отмены контрацептива восстанавливается овуляторный цикл и сохраняется достоверное увеличение КПИ в группе в целом ($62,5 \pm 2,3$ до $69,3 \pm 1,8$; $p < 0,05$), следовательно, и оптимальная для жизнедеятельности лактобацилл концентрация гликогена.

На фоне приема в течение 3 месяцев перорального низкодозированного гормонального препарата закономерности изменения уровня гонадотропных и яичниковых гормонов были аналогичными таковым при использовании интравагинального контрацептива и не носили статистически достоверного характера. Статистически значимые изменения отмечены со стороны КПИ как в группе в целом, так и в подгруппе «А», что детально отражено в табл. 3.

Гормональный статус женщин после использования таблетированного контрацептива (n=30)

Основные параметры гор-монального статуса	Пока-затель	Абсолютное число женщин (n=30)						
		до использования контрацептива			Всего	после использования контрацептива		Всего
		«A» n=14	«B» n=9	«C» n=7		«A» n=15	«B» n=15	«C» n=0
		1	2	3	4	5	6	8
ФСГ (МЕ/л)	M ±m	5,1 ±0,5	6,3 ±1,0	4,2 ±0,6	5,2 ±0,4	5,6 ±0,8	4,8 ±0,5	5,2 ±0,5
ЛГ (МЕ/л)	M ±m	5,0 ±0,4	6,3 ±0,9	4,8 ±0,4	5,4 ±0,3	5,0 ±0,5	5,4 ±0,6	5,2 ±0,4
Прогестерон (нмоль/л)	M ±m	32,4 ±4,1	37,4 ±5,2	31,4 ±6,0	33,7 ±2,8	29,7 ±2,7	32,1 ±3,4	30,9 ±2,1
Эстрadiол (пг/мл)	M ±m	43,2 ±4,4	48,2 ±2,8	42,0 ±8,0	44,4 ±3,7	49,7 ±5,7	40,2 ±4,6	44,9 ±3,7
КПИ (%)	M ±m	68,8 ±2,4	58,1 ±3,6	45,8 ±2,6	60,2 ±2,4	75,5 ±2,1	56,0 ±2,3	65,7 ±2,4
p						p1-2; p1-5; p4-8; <0,05		



В подгруппе «А» КПИ достоверно вырос (с $68,8 \pm 2,4\%$ до $75,5 \pm 2,1\%$; $p < 0,05$), в отличие от отрицательной динамики в аналогичной подгруппе на фоне интравагинального контрацептива, что объясняется стабильным составом женщин в этой подгруппе. После применения перорального контрацептива подгруппа «А» увеличилась лишь на одну женщину, ранее входившую в подгруппу «В», в то время как в первой группе подгруппа «А» увеличилась более чем наполовину.

Таким образом, использование гормональных микродозированных контрацептивов, независимо от способа их применения, сопровождается незначительным снижением синтеза гонадотропных гормонов, что, в свою очередь, подавляет овуляцию, на чем и основан их контрацептивный эффект. Однако, несмотря на это, у каждой женщины в отдельности повышается эстрогенная насыщенность клеток вагинального эпителия, что может быть обусловлено влиянием синтетических стероидов – компонентов гормональных контрацептивов, активность которых превосходит естественные аналоги в 80-300 раз. Воздействие этинилэстрадиола на эпителиоциты влагалища активирует их метаболизм с накоплением в них концентрации гликогена, что благоприятно отражается на преимущественном размножении в вагинальном биотопе лактобациллярной микрофлоры. Вместе с тем гликоген является питательным субстратом не только для постоянной микрофлоры влагалищного биотопа, обеспечивающей нормоценоз, но также и для дрожжеподобных грибов рода *Candida*, что является фактором риска развития кандидозного вульвовагинита.

Литература

1. Анкирская, А. С. Бактериальный вагиноз / А. С. Анкирская // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 3. – С. 10-13.
2. Арсеньева, М.Г. Колыбелическое исследование в диагностике и терапии эндокринных гинекологических заболеваний. – М.: Медицина, 1977. – 367 с.
3. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. – М.: Медиа Сфера, 2003.- 312 с.
4. Сидорова, И. С. Микробиоценоз половых путей женщин репродуктивного возраста / И. С. Сидорова, А. А. Воробьев, Е. И. Боровкова // Акушерство и гинекология. -2005. – № 2. – С. 7-9.
5. Bjarnadottir, R. I. Comparison of cycle control with a combined contraceptive vaginal ring and oral levonorgestrel/ethinyl estradiol / R. I. Bjarnadottir, M. Tuppurainen, S. R. Killick // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2002. – Vol. 186, № 3. – P. 389-395.
6. Calderoni, M. E. Combined hormonal contraception / M. E.Calderoni, S. M. Coupey// Adolesc. Med. Clin.-2005. – Vol.16, №3. – P.517-537.
7. Dieben, T. O. M. Efficacy, cycle control, and user acceptability of a novel combined contraceptive vaginal ring / T. O. M. Dieben, F. J. M. E Roumen, D. Apter // Obstet. Gynecol.-2002.-Vol.100, №3.-P.585-593.
8. Efficacy and safety of a contraceptive vaginal ring (NuvaRing) compared with a combined oral contraceptive: a 1-year randomized trial / K. Oddsson [et al.] // Contraception. – 2005. – Vol. 71, № 3. – P. 176-182.
9. Forinash, A. B. New hormonal contraceptives: a comprehensive review of the literature / A. B. Forinash, S. L. Evans // Pharmacotherapy. – 2003. – Vol. 23, № 12. – P. 1573-1591.
10. Influence of the normal menstrual cycle on vaginal tissue, discharge, and microflora / D. A. Eschenbach [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2000. – Vol. 30, № 6. – P. 901-907.
11. Kacmar, J. E. New contraception options / J. E. Kacmar // Med. Health. R. I. – 2003. – Vol. 86, № 1. – P. 6-8.
12. Szarewski, A. High acceptability and satisfaction with NuvaRing use / A. Szarewski // Eur. J. Contracept. Reprod. Health. Care. – 2002. –Vol. 7, suppl. 2. – P. 31-36.
13. The contraceptive vaginal ring, NuvaRing, and antimycotic co-medication / C. H. Verhoeven [et al.] // Contraception. – 2004. – Vol. 69, № 2. – P. 129-132.



THE INFLUENCE OF MICRO DOSING ESTROGEN-PROGESTIN DRUGS ON THE HORMONAL STATUS OF WOMEN

V.S. ORLOVA¹

YU.I. NABEREZHNEV¹

N.N. KOZUHAR

¹*Belgorod National Research University*

²*Regional clinical hospital of Prelate Iosafa, Belgorod*

e-mail: valent.or@yandex.ru

A study carried out into the hormonal status in 60 healthy women, taking micro dosed estrogen-progestin contraceptives: 30 women used intra vaginal a ring and 30 – tablet forms. Analysis of their hormonal homeostasis were also made and in 2 stages – before the beginning of contraceptives use and after a three-monthly term of its use. It was established that the use of the hormonal micro dosed contraceptives, irrespective of the method of its application is accompanied by an insignificant decrease in the syntheses of gonadotropic hormones that in turn suppresses ovulation. However, in spite of all this, in separate cases woman experienced a considerable raises in estrogenic saturation in the vaginal epithelium cells, this which is favorably reflected in the primary reproduction of vaginal biotope in lactobacillus micro florate. At the same time glycogen is a nutritious substrate not only for the constant vaginal micro floral biotope, responsible for normal vaginal floral balance, but also for yeast-like microorganisms of species *Candida*, that is risk factor of development vulvovaginal candidiasis.

Keywords: micro dosed estrogen-progestin contraceptives, gonadotropin, estradiol, progesterone, karyopyknotic index.