

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры акушерства и гинекологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Гречканева Геннадия Олеговича на диссертационную работу Минаковой Алены Дмитриевны «Перспективы использования молочной кислоты в лечении бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология

Актуальность темы выполненной работы

Бактериальный вагиноз (БВ) остается одной из наиболее значимых проблем в современной гинекологической практике. Широкая распространенность заболевания, варьирующая от 7% до 68% в различных популяциях, в сочетании с высокой частотой рецидивов, достигающей 52–80% в течение года после завершения стандартной антибактериальной терапии, обуславливает необходимость поиска новых патогенетически обоснованных терапевтических подходов. Медико-социальная значимость БВ определяется также его доказанной ролью в развитии тяжелых осложнений, включая воспалительные заболевания органов малого таза, трубно-перитонеальное бесплодие, преждевременные роды, поздние самопроизвольные выкидыши и повышенную восприимчивость к инфекциям, передающимся половым путем.

Современное понимание этиопатогенеза БВ претерпело фундаментальные изменения. Ключевым звеном патогенеза признается

способность *Gardnerella vaginalis* и ассоциированных с ней микроорганизмов формировать высокоорганизованные полимикробные биопленки на поверхности вагинального эпителия. Эти структурированные сообщества, инкапсулированные в полимерный матрикс, обеспечивают механическую защиту бактерий от антибактериальных препаратов и факторов иммунной системы, что является основной причиной формирования лекарственной резистентности и персистенции инфекции.

Важным механизмом, способствующим формированию биопленок и подавлению локального иммунитета, является продукция *G. vaginalis* сиалидазы — фермента, гидролизующего терминальные остатки сиаловой кислоты в составе гликанов муцина и секреторного иммуноглобулина А. Это приводит к истощению защитного барьера и ослаблению иммунного ответа. Кроме того, метаболиты БВ-ассоциированных микроорганизмов ингибируют хемотаксис полиморфноядерных лейкоцитов, препятствуя развитию классической воспалительной реакции.

Стандартная антибактериальная терапия (метронидазол, клиндамицин), обладая высокой эффективностью в отношении планктонных форм микроорганизмов, не обеспечивает полноценной эрадикации биопленок и оказывает супрессивное воздействие на аутохтонные лактобациллы, что создает предпосылки для рецидивирования. Патогенетически обоснованным представляется двухэтапный подход, включающий деструкцию биопленок с последующим восстановлением нормоценоза. Молочная кислота, являясь основным метаболитом лактобацилл, обладает уникальными свойствами: она не только создает кислую среду (рН 3,8–4,5), подавляющую рост условно-патогенной флоры, но и способна нарушать целостность бактериальных биопленок. Однако до настоящего времени отсутствовали рандомизированные контролируемые исследования, оценивающие отдаленные результаты применения различных двухэтапных схем с включением молочной кислоты в сравнении со

стандартной монотерапией. Указанные обстоятельства определяют актуальность диссертационной работы Минаковой А.Д.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа Минаковой Алены Дмитриевны характеризуется высоким методическим уровнем и основана на результатах проспективного открытого сравнительного рандомизированного контролируемого исследования, выполненного на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии — в Клинике акушерства и гинекологии имени В.Ф. Снегирева Сеченовского Центра Материнства и Детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Объектом исследования послужили 128 женщин репродуктивного возраста с верифицированным диагнозом спорадического бактериального вагиноза, соответствовавших критериям включения и предоставивших информированное добровольное согласие.

Дизайн исследования полностью отвечает современным принципам доказательной медицины. Четыре клинические группы сформированы методом простой рандомизации с применением компьютерной генерации случайных чисел, благодаря чему обеспечена сопоставимость групп по основным клинико-демографическим характеристикам, а влияние систематических ошибок на конечные результаты сведено к минимуму.

Автором использован широкий спектр диагностических методов: клинико-лабораторная диагностика по критериям Амселя (оценка характера выделений, рН-метрия, аминотест, выявление ключевых клеток при микроскопии мазков), а также молекулярно-биологическое исследование методом количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени с применением тест-системы «АмплиСенс® ФлороЦеноз / Бактериальный вагиноз-FL», предназначенной для определения ДНК *Lactobacillus* spp., *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae*.

Статистическая обработка данных выполнена с применением методов параметрического и непараметрического анализа с использованием языка программирования Python и специализированных библиотек (NumPy, pandas, SciPy, statsmodels). Для оценки эффективности терапии применены три методологических подхода: анализ по принципу намерения лечить (ITT), анализ по протоколу (PP) и анализ по доступным случаям (АСА), что позволило всесторонне оценить результативность различных терапевтических схем и минимизировать влияние систематических ошибок. Особого внимания заслуживает применение непараметрического бутстреп-анализа (1000 повторных выборок) для получения устойчивых статистических оценок ключевых показателей и построения доверительных интервалов, что существенно повышает достоверность полученных результатов.

Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, являются обоснованными, поскольку опираются на репрезентативный клинический материал, современные методы диагностики, адекватный дизайн исследования и корректные методы статистической обработки данных.

Выводы согласуются с основными положениями диссертации и полностью соответствуют цели и задачам исследования. Практические рекомендации, представленные в диссертации, обоснованы и соответствуют результатам научного исследования.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается достаточным объемом клинического материала (128 пациенток), использованием рандомизированного контролируемого дизайна исследования, строгим соблюдением критериев включения и исключения, применением комплекса клинических, микроскопических и молекулярно-

биологических методов исследования, а также корректной статистической обработкой данных с использованием параметрических и непараметрических методов и дополнительной верификацией методом бутстреп-анализа.

Научная новизна диссертационной работы не вызывает сомнений. Автором впервые в условиях рандомизированного контролируемого исследования проведен сравнительный анализ эффективности и безопасности двухэтапных схем терапии бактериального вагиноза с последовательным применением антимикробных препаратов (клиндамицина, деквалиния хлорида) и последующей коррекцией вагинального микробиоценоза молочной кислотой. Установлено, что предложенные подходы обеспечивают стойкую ремиссию у 85,2-88,5% пациенток через 6 месяцев наблюдения, что достоверно превышает результаты монотерапии (63,2–75,0%, $p < 0,001$). Впервые проведена прямая сравнительная оценка двух двухэтапных схем между собой, что позволило выявить их сопоставимую эффективность и определить показания к применению каждой из них.

В рамках рандомизированного исследования определены модифицируемые факторы, значимо влияющие на рецидивирование: использование барьерной контрацепции ассоциировано с 10-кратным снижением частоты рецидива (2,3% против 23,1% при применении прерванного полового акта ($p = 0,003$)). Показано также, что курение оказывает выраженное супрессивное воздействие на лактобациллярную микрофлору уже на этапе включения в исследование ($p < 0,001$). На основании анализа отдаленных результатов через 3 и 6 месяцев наблюдения определена динамика рецидивирования при применении различных терапевтических схем, что имеет прогностическое значение для выбора оптимальной тактики лечения.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Теоретическая значимость диссертационной работы Минаковой А.Д. заключается в углублении представлений о патогенетической роли молочной кислоты в восстановлении вагинального микробиоценоза. Полученные данные дополняют существующую концепцию двухэтапной терапии БВ, демонстрируя, что последовательное применение антимикробных препаратов и молочной кислоты обеспечивает не только эрадикацию планктонных форм патогенов, но и деструкцию биопленок, а также создает условия для пролиферации индигенных лактобацилл, что является ключевым фактором предотвращения рецидивов. Выявленные ассоциации между поведенческими факторами (курение, характер контрацепции) и состоянием вагинального микробиоценоза расширяют понимание патогенеза заболевания и открывают новые возможности для профилактики.

Практическая значимость работы подтверждается разработкой и внедрением эффективных двухэтапных схем терапии. Комбинация клиндамицина (3 дня) с последующим применением молочной кислоты (10 дней) позволяет достичь стойкой ремиссии у 88,5% пациенток, что существенно превосходит результаты монотерапии. Схема с деквалиния хлоридом (6 дней) и молочной кислотой (10 дней) демонстрирует сопоставимую эффективность (85,2% ремиссии) и может быть рекомендована в качестве альтернативы, особенно при непереносимости антибактериальных препаратов. Выявленная ассоциация между использованием барьерной контрацепции и снижением частоты рецидивов (2,3% против 23,1%), а также между курением и подавлением лактобациллярной флоры, имеет важное значение для разработки профилактических мероприятий и персонализированных рекомендаций для пациенток.

Результаты диссертационной работы внедрены в лечебный процесс клинико-диагностического отделения № 1 клиники акушерства и гинекологии имени В.Ф. Снегирева Сеченовского Центра Материнства и Детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава

России (Сеченовский Университет) (акт внедрения № 724 от 14.10.2025). Представленные результаты исследования успешно интегрированы в образовательный процесс кафедры акушерства и гинекологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) для студентов, изучающих дисциплину «Акушерство и гинекология», а также для подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре и аспирантуре по направлению «Акушерство и гинекология» (акт внедрения № 741-У от 14.10.2025).

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа полностью соответствует паспорту научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки), а также области исследования, предусмотренной пунктом 4 паспорта специальности — «Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний».

Полнота освещения результатов диссертации в печати. Количество публикаций в журналах из Перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных

По результатам диссертационного исследования автором опубликовано 11 печатных работ, в том числе 3 научные статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, 2 иные публикации по результатам исследования и 6 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций. Опубликованные работы полностью отражают основные положения и результаты диссертационного исследования

Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа Минаковой А.Д. изложена на 155 страницах компьютерного текста, состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, перечня сокращений и условных обозначений, списка использованной литературы, включающего 166 источников (24 отечественных и 142 зарубежных авторов). Работа содержит 17 таблиц и 22 рисунка, которые наглядно иллюстрируют полученные результаты и облегчают восприятие материала.

Первая глава представляет собой глубокий аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по проблеме бактериального вагиноза. Автором детально рассмотрены эпидемиологические аспекты заболевания, проанализированы основные факторы риска его развития и рецидивирования. В работе детально анализируются современные представления об этиологии и патогенезе бактериального вагиноза, акцентируется внимание на ключевой роли *Gardnerella vaginalis* и ассоциированных с ней анаэробов в формировании полимикробных биопленок на поверхности вагинального эпителия, а также на продукции сиалидазы и механизмах иммуносупрессии, что имеет принципиальное значение для понимания причин неэффективности стандартной терапии и высокой частоты рецидивов. В главе представлен всесторонний анализ существующих методов диагностики бактериального вагиноза — от классических критериев Амсея и микроскопической оценки мазков до современных молекулярно-биологических методов, включая количественную ПЦР и FISH-гибридизацию. Детально разобраны современные подходы к лечению: стандартные схемы антибактериальной терапии (метронидазол, клиндамицин), альтернативные методы с применением антисептиков (деквалия хлорида), а также перспективные направления, связанные с использованием пробиотиков, метабиотиков, озонотерапии, бактериофагов и трансплантации вагинальной микробиоты.

Особое место в обзоре занимает анализ применения молочной кислоты как ключевого компонента восстановительного этапа терапии. Обзор написан хорошим литературным языком, свидетельствует о глубоком понимании автором изучаемой проблемы, умении критически анализировать и систематизировать данные различных источников, выделять наиболее значимые и дискуссионные аспекты.

Вторая глава содержит исчерпывающую характеристику дизайна исследования и использованных методов. Подробно описаны критерии включения и исключения пациенток, что обеспечило формирование однородных клинических групп и минимизировало влияние сопутствующих факторов на результаты лечения. Детально изложены принципы рандомизации с использованием компьютерной генерации случайных чисел, позволившие сформировать четыре сопоставимые клинические группы. Представлены применяемые терапевтические схемы с указанием дозировок и продолжительности курсов лечения для каждой группы. Подробно описаны клинические методы обследования, включая оценку критериев Амсея, методику проведения рН-метрии с использованием индикаторных полосок и аминотеста. Детально изложены лабораторные методы исследования: микроскопия вагинальных мазков, окрашенных по Граму, с оценкой морфотипов микроорганизмов и подсчетом ключевых клеток, а также молекулярно-биологическое исследование методом количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени с применением тест-системы «АмплиСенс[®] ФлороЦеноз / Бактериальный вагиноз-FL» для определения ДНК *Lactobacillus* spp., *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae*. Значительное внимание уделено методам статистической обработки данных: использованию параметрических и непараметрических критериев, применению трех методологических подходов к оценке эффективности (анализ по принципу намерения лечить, анализ по протоколу и анализ по доступным случаям), а также непараметрического бутстреп-анализа для повышения достоверности полученных результатов. Глава написана четко и

структурированно, что позволяет полностью воспроизвести дизайн исследования и оценить корректность использованных методов.

Третья глава содержит результаты собственных исследований автора и представляет наибольший интерес с точки зрения научной и практической значимости. Проведен сравнительный анализ клинико-anamнестических характеристик пациенток четырех клинических групп, подтвердивший их сопоставимость по основным показателям, что является необходимым условием корректного сравнения эффективности различных терапевтических схем. Детально проанализирована динамика клинических симптомов на всех этапах наблюдения: оценка характера выделений, результатов аминотеста, показателей рН влагалищного содержимого. Особое внимание уделено динамике лабораторных показателей: выявлению ключевых клеток при микроскопии мазков, количественной оценке содержания *Lactobacillus spp.*, *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae* по данным ПЦР-исследования. Применение количественной ПЦР позволило автору объективно верифицировать, что наиболее выраженное восстановление лактобациллярной флоры достигается именно при двухэтапной терапии. Полученные данные убедительно демонстрируют статистически значимые различия в эффективности различных терапевтических схем. Особую ценность представляют результаты отдаленного наблюдения через 3 и 6 месяцев после завершения лечения, позволяющие оценить устойчивость достигнутого терапевтического эффекта и частоту рецидивов. Выполнен сравнительный анализ эффективности различных терапевтических схем с использованием современных статистических подходов, включая анализ по принципу намерения лечить, анализ по протоколу и анализ по доступным случаям. Значительное внимание уделено анализу поведенческих факторов риска рецидивирования – курения, методов контрацепции, гигиенических привычек, результаты которого имеют важное практическое значение для разработки профилактических мероприятий и персонализированных

рекомендаций для пациенток. Результаты представлены наглядно с помощью таблиц и рисунков, что значительно облегчает восприятие материала.

В заключении обобщены основные результаты проведенного исследования, проведено их сопоставление с данными современной литературы, что демонстрирует способность автора к научному анализу и синтезу, умение видеть место полученных результатов в контексте существующих научных данных. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из содержания работы, полностью соответствуют поставленным цели и задачам, аргументированы, имеют несомненную научную и практическую значимость. Выводы сформулированы четко и конкретно, каждое положение подкреплено соответствующими статистическими данными.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат диссертационной работы Минаковой Алены Дмитриевны содержит последовательное изложение всех ключевых разделов работы: общую характеристику, основное содержание, выводы и практические рекомендации. В нем отражены актуальность темы, цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация результатов, личный вклад автора, внедрение результатов в практику, публикации по теме диссертации, объем и структура работы.

В автореферате представлены основные результаты исследования, включая сравнительную характеристику клинических групп, динамику клинических симптомов и лабораторных показателей, результаты анализа эффективности терапевтических схем через 14 дней, 3 и 6 месяцев после

лечения. Приведены статистические данные, подтверждающие достоверность полученных результатов.

Содержание автореферата соответствует основным положениям и выводам диссертационной работы. Оформление автореферата выполнено в соответствии с требованиями ГОСТ, изложено на 24 страницах компьютерного текста и в полном объеме отражает содержание диссертации.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа построена по классическому принципу, все разделы логически взаимосвязаны и подчинены единой цели исследования. Автором грамотно использован научный стиль изложения, обеспечена наглядность представления полученных данных с помощью таблиц и рисунков. Объем работы представляется достаточным для раскрытия темы исследования. Автором проделан большой объем работы по набору и анализу клинического материала, что позволило получить достоверные и статистически значимые результаты. Диссертация полностью соответствует основным положениям и выводам, работа выполнена аккуратно, таблицы и рисунки наглядны и информативны. Принципиальных недостатков, влияющих на качество работы, не отмечено.

Заключение

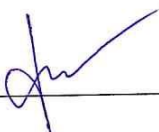
Таким образом, диссертационная работа Минаковой Алены Дмитриевны на тему: «Перспективы использования молочной кислоты в лечении бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста» является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи — повышение эффективности лечения бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста путем оптимизации терапевтических подходов с включением молочной кислоты в двухэтапные

схемы терапии, имеющей существенное значение для акушерства и гинекологии, что соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом № 1179/Р от 29.08.2023 г., приказом № 0787/Р от 24.05.2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Минакова Алена Дмитриевна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент

Профессор кафедры акушерства и гинекологии
ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России
доктор медицинских наук (3.1.4. Акушерство и гинекология),
профессор

Подпись



Гречканев Геннадий Олегович

Подпись доктора медицинских наук, профессора Гречканева Г.О. «заверяю»:
Ученый секретарь ученого совета
ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России,
кандидат биологических наук, доцент



Подпись



Сорокина Юлия Андреевна

«07 апреля 2026 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 603950, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1.
Телефон: +7-831-439-09-43;
E-mail: rector@pimunn.net