

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины Института клинической медицины имени Н.А. Семашко Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации Тихомирова Александра Леонидовича 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 остается одной из наиболее частых патологий в практике акушера-гинеколога, занимая ведущие позиции в структуре обращений женщин репродуктивного возраста по поводу выделений из половых путей. Актуальность проблемы обусловлена не только широкой распространенностью данного состояния, но и его доказанной связью с серьезными нарушениями репродуктивного здоровья, включая воспалительные заболевания органов малого таза, трубно-перитонеальное бесплодие, невынашивание беременности, преждевременные роды, а также повышенную восприимчивость к инфекциям, передающимся половым путем.

В основе патогенеза бактериального вагиноза лежит глубокое нарушение вагинальной микроэкологии, при котором происходит утрата доминирующего положения лактобацилл и замещение их полимикробными ассоциациями облигатно-анаэробных микроорганизмов. Физиологическое функционирование вагинального биотопа обеспечивается совокупностью

защитных механизмов, среди которых ключевая роль принадлежит молочной кислоте – основному метаболиту лактобацилл, поддерживающему кислую среду влагалища на уровне pH 3,8–4,5. Именно в этих условиях реализуется колонизационная резистентность, препятствующая адгезии и пролиферации условно-патогенной флоры. Лактобациллы способны объединяться в структурированное сообщество – биослизь, формирующую надежный барьер на пути инвазии патогенов, включая возбудителей инфекций, передаваемых половым путем.

Принципиальной особенностью современного течения бактериального вагиноза является высокая частота рецидивирования после стандартной антибактериальной терапии. Ключевая причина неудач лечения кроется в способности микроорганизмов, ассоциированных с бактериальным вагинозом, прежде всего *Gardnerella vaginalis*, формировать высокоорганизованные полимикробные биопленки на поверхности вагинального эпителия. Микроорганизмы, интегрированные в биопленочный матрикс, характеризуются сниженной метаболической активностью и становятся труднодоступными для действия антибактериальных препаратов, многие из которых не способны проникать в глубинные слои биопленки в концентрациях, достаточных для эрадикации патогенов. Именно биопленки, сохраняющиеся после завершения терапии, служат основным резервуаром персистирующей инфекции и источником рецидивов.

В связи с этим патогенетически обоснованным представляется поиск терапевтических стратегий, направленных не только на элиминацию планктонных патогенов, но и на разрушение сформированных биопленок с последующим восстановлением нормального микробиоценоза. Особого внимания в этом контексте заслуживает молочная кислота, обладающая уникальными свойствами: являясь природным антисептиком, она разрушает цитоплазматическую мембрану бактерий, подавляет рост патогенной флоры и, что наиболее важно, способна нарушать целостность уже сформированных бактериальных биопленок и препятствовать появлению новых.

Одновременное подкисление среды создает оптимальные условия для пролиферации индигенных лактобацилл, что делает молочную кислоту идеальным компонентом для второго этапа терапии.

Несмотря на теоретическую привлекательность данного подхода, в современной литературе недостаточно данных прямых сравнительных исследований, оценивающих эффективность различных двухэтапных схем с включением молочной кислоты в сравнении с монотерапией антибактериальными препаратами, особенно в отношении отдаленных результатов лечения. Указанные обстоятельства определяют актуальность настоящего диссертационного исследования.

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

Диссертационная работа выполнена на высоком методическом уровне и базируется на результатах проспективного открытого сравнительного рандомизированного контролируемого исследования, проведенного 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 соответствует современным принципам доказательной медицины. Формирование четырех клинических групп проведено методом простой рандомизации с использованием компьютерной генерации случайных чисел, что обеспечило сопоставимость групп по основным клинико-демографическим показателям и минимизировало влияние систематических ошибок на конечные результаты.

Автором использован комплекс диагностических методов, включающий клинико-лабораторную диагностику на основе критериев Амсея (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 использованием тест-системы «АмплиСенс® ФлороЦеноз / Бактериальный вагиноз-FL» для определения ДНК *Lactobacillus* spp., *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae*.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием современных методов параметрического и непараметрического анализа на языке Python с библиотеками NumPy, pandas, SciPy и statsmodels. Для оценки эффективности лечения применялись три методологических подхода: анализ по протоколу (РР), анализ по намерению лечить (ИТТ) и анализ по доступным случаям (АСА), что обеспечило всестороннюю оценку результативности различных терапевтических схем и снизило влияние систематических ошибок. Отдельного внимания заслуживает непараметрический бутстреп-анализ (1000 повторных выборок), использованный 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 88,5% пациенток через 6 месяцев наблюдения, что достоверно превышает результаты монотерапии (63,2–75,0%, $p < 0,001$).

Выявлены значимые факторы, ассоциированные с рецидивированием: применение барьерной контрацепции, снижает частоту рецидивов до 2,3% против 23,1% при использовании прерванного полового акта ($p = 0,003$).

Также установлено, что курение ассоциировано с подавлением лактобациллярной микрофлоры на этапе включения в исследование ($p < 0,001$).

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Теоретическая значимость диссертационной работы Минаковой А.Д. заключается в обосновании патогенетической целесообразности двухэтапного подхода к терапии бактериального вагиноза, предусматривающего

последовательную эрадикацию патогенов и последующее восстановление вагинального микробиоценоза с применением молочной кислоты. Полученные данные дополняют существующие представления о роли молочной кислоты в создании условий, благоприятных для пролиферации индигенных лактобацилл, а также расширяют понимание факторов, ассоциированных с развитием и рецидивированием заболевания (курение, характер контрацепции).

Результаты проведенного исследования обосновывают целесообразность применения двухэтапных схем терапии у женщин репродуктивного возраста с бактериальным вагинозом, включающих последовательное использование антимикробных препаратов (клиндамицина, деквалиния хлорида) и последующую коррекцию молочной кислотой. Применение предложенных подходов позволяет достичь стойкой ремиссии у 88,5% пациенток при использовании комбинации клиндамицина с молочной кислотой и у 85,2% — при применении деквалиния хлорида с молочной кислотой, что значительно снижает частоту рецидивов по сравнению со стандартными схемами монотерапии. Выявленная ассоциация между применением барьерной контрацепции и снижением частоты рецидивов (2,3% против 23,1%) может быть использована при разработке рекомендаций для пациенток. Установленное на этапе включения подавление лактобациллярной микрофлоры у курящих пациенток расширяет представления о факторах, предрасполагающих к развитию бактериального вагиноза.

Таким образом, полученные в диссертационной работе Минаковой Алены Дмитриевны результаты позволяют расширить представление о роли молочной кислоты в восстановлении вагинального микробиоценоза, оптимизировать подходы к терапии бактериального вагиноза и улучшить отдаленные результаты лечения у женщин репродуктивного возраста.

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 № 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). Эта интеграция предназначена для студентов, изучающих дисциплину "Акушерство и гинекология", а также для подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре и аспирантуре по направлению "Акушерство и гинекология" (акт № 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 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 современной отечественной и зарубежной литературы по проблеме бактериального вагиноза. Автором детально рассмотрены эпидемиологические аспекты заболевания, проанализированы основные факторы риска его развития и рецидивирования. Особое внимание уделено современным представлениям об этиологии и патогенезе бактериального вагиноза, при этом ключевое место отведено роли *Gardnerella vaginalis* и ассоциированных с ней анаэробных микроорганизмов в формировании полимикробных биопленок на поверхности вагинального эпителия. Подробно освещены механизмы формирования биопленок, их роль в персистенции инфекции и развитии антибиотикорезистентности, 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. Детально разобраны современные подходы к лечению: стандартные схемы антибактериальной терапии (метронидазол, клиндамицин),

альтернативные методы с применением антисептиков (декваиния хлорид), а также перспективные направления, связанные с использованием пробиотиков и метабиотиков, среди которых особое место занимает молочная кислота. 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 намерению 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-anamnestических 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. 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. Отдельный раздел посвящен анализу поведенческих факторов риска рецидивирования (методы контрацепции, курение, гигиенические привычки), что имеет 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 диссертации Минаковой А.Д. 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 связаны и направлены на достижение единой цели исследования. Автором грамотно соблюден научный стиль изложения, а полученные данные наглядно представлены в таблицах и рисунках. Объем работы представляется достаточным для полного раскрытия темы исследования. Автором выполнен значительный объем работы по набору и анализу клинического материала, что позволило получить статистически достоверные результаты. Диссертация полностью соответствует основным положениям и выводам, и принципиальных замечаний к ним нет, работа выполнена аккуратно, таблицы и рисунки наглядны и информативны. Существенных 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, гинекологии и репродуктивной медицины
Института клинической медицины имени Н.А. Семашко
ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России,
доктор медицинских наук
(3.1.4. Акушерство и гинекология)

Подпись



Тихомиров Александр Леонидович

Подпись доктора медицинских наук, профессора Тихомирова А.Л.
«заверяю»:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»
Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

Подпись



Раснер Павел Ильич

«06» апреля 2026 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Российский университет медицины» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 127006, г. Москва, ул. Долгоруковская, дом 4
Телефон: +7 (495) 609-67-00;
E-mail: info@rosunimed.ru