

## ОТЗЫВ

Официального оппонента – доктора медицинских наук, профессора Озолини Людмилы Анатольевны на диссертацию Летуновской Анны Борисовны «Персонализированный выбор гормональной контрацепции в зависимости от генетических особенностей и микробиоценоза влагалища», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

### Актуальность темы исследования

Гормональная контрацепция является современным, постоянно совершенствующимся методом предохранения от нежелательной беременности. Комбинированные гормональные контрацептивы (КОК) – наиболее востребованные паттерны обратимой контрацепции. В России гормональные контрацептивные средства используют 12,5%, внутриматочные контрацептивы (ВМК) – 12,9% женщин репродуктивного возраста.

Известно, что микрофлора влагалища играет исключительно важную роль и рассматривается как своеобразная экологическая система, реагирующая на любые изменения состояния организма женщины. На состав вагинальной микрофлоры, наряду с изменениями в соответствии с фазой менструального цикла, также могут оказывать воздействие такие экзо- и эндогенные факторы, как сексуальная активность и использование контрацептивных средств. Рядом исследователей описано развитие вульвовагинальных симптомов у пациенток, использующих влагалищное контрацептивное кольцо. В рамках сравнительного исследования влияния влагалищного кольца и КОК на микробиоценоз влагалища с оценкой роста культур дрожжеподобных грибов и лактобактерий до и в процессе контрацепции не было отмечено увеличения количества вагинитов. Однако, существуют работы, которые указывают, что применение КОК ассоциируется с повышением частоты кандидоза влагалища за счет влияния их эстрогенного компонента. Предполагается, что эстрогены способствуют формированию обогащенной гликогеном среды влагалища, благоприятной для ро-

ста грибов рода *Candida* и других видов дрожжевых грибов. Аналогичный механизм имеет место и при применении других видов гормональных контрацептивов.

Таким образом, изучение влияния КОК микробиоценоз влагалища остается актуальным и пока нерешенным вопросом и требует поиска новых молекулярно-генетических предикторов, определяющих нарушения микробиоценоза.

Актуальным и перспективным в настоящее время является изучение роли полиморфизма генов врожденного иммунитета как фактора риска дисбиотических нарушений микрофлоры влагалища и рецидивов вагинитов при использовании различных методов контрацепции.

В связи с этим, выбор темы диссертации Летуновской Анны Борисовны обусловлен чрезвычайной важностью данной проблемы в настоящее время.

**Степень обоснованности и достоверности полученных научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна**

Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации Летуновской Анны Борисовны, обусловлена адекватной программой и современными методами исследования, а также объемом исследований, обеспечивающим статистически значимые положения, заключения и выводы. По результатам анкетирования, с целью определения противопоказаний к назначению современных методов контрацепции, отобраны 120 женщин в возрасте от 18 до 45 лет, которые методом случайных чисел разделены на четыре равные по численности группы.

Автором проведен всеобъемлющий сравнительный анализ клинико-anamnestических данных пациенток и результатов инструментальных и лабораторных исследований. Специальные методы исследования включали молекулярно-генетический анализ с оценкой качественного и количественного состава вагинальной микрофлоры для определения факторов риска нарушения микробиоценоза влагалища. Наиболее современным и технологичным методом, используемым в

работе, был анализ генов с применением молекулярно-генетических предикторов методом ПЦР в режиме реального времени.

Таким образом, методы, применяемые в диссертационной работе, являются современными и высокоинформативными, а статистическая обработка полученных данных обеспечила точность и достоверность результатов исследований.

Все исследования автора научно обоснованы. Выводы и практические рекомендации вытекают из материала диссертации. Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием операционной системы Windows, программ Microsoft Word и Excel, методами непараметрической статистики при помощи пакета оригинальных программ. Это позволило автору получить аргументированные данные и сделать обоснованные выводы.

#### **Научная новизна исследования**

Изучено состояние вагинального микробиоценоза с оценкой качественного и количественного состава микрофлоры методом ПЦР в режиме реального времени и выявлены особенности его нарушений у женщин репродуктивного возраста на фоне применения различных методов гормональной контрацепции. Определен вклад различных видов лактобактерий: *L. crispatus*, *L. iners*, *L. jensenii*, *L. gasseri*, *L. johnsonii*, *L. vaginalis*, *L. acidophilus*, *L. plantarum* в формировании нормофлоры у женщин, использующих гормональную контрацепцию.

Впервые изучен вклад индивидуальных молекулярно-генетических особенностей в формировании групп риска развития нарушения биоценоза влагалища на фоне применения гормональной контрацепции в зависимости от ее вида. Разработана модель, позволяющая определить пациенток с высоким риском развития вагинита на фоне применения контрацепции.

#### **Значение выводов и рекомендаций, полученных в диссертации, для науки и практики**

Результаты диссертационной работы Летуновской Анны Борисовны имеют значение для решения актуальных проблем в гинекологии. Работа выполнена на

современном уровне и ее следует расценивать как серьезный вклад в науку и практику.

Сформулированные рекомендации изложены четко и помогут практикующему врачу придерживаться алгоритма ведения пациенток репродуктивного возраста, использующих различные методы гормональной контрацепции, имеющих предрасположенность к нарушению микробиоценоза влагалища с учетом данных клинических и молекулярно-генетических методов исследования.

На основе полученных данных была рассчитана и апробирована математическая модель, включающая в качестве предикторов наличие дисбиоза до назначения контрацепции и наличие гомозиготного носительства гаплотипа TT по локусам – 33С>Т и 590 С>Т гена IL4, позволяющая с высокой вероятностью прогнозировать развитие клинической картины дисбиоза на фоне применения гормональной контрацепции с чувствительностью 80% и специфичностью 66%.

#### **Оценка содержания диссертации**

Диссертационная работа построена по классическому типу, изложена на 138 страницах и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка использованной литературы. Иллюстративный материал представлен 18 таблицами и 12 рисунками. Список использованной литературы включает 147 источников (65 отечественных работ и 82 зарубежные).

Обзор литературы соответствует теме диссертации и основан на подробном анализе результатов последних публикаций. Автор описывает состояние проблемы развития дисбиотических состояний вагинальной экосистемы, роли влияния гормональной контрацепции в возникновении дисбиотических состояний влагалища и повышении частоты вагинитов. Подробно освещены вопросы изучения роли полиморфизма генов врожденного иммунитета как фактора риска дисбиотических нарушений микрофлоры влагалища и рецидивов вагинитов при использовании различных методов контрацепции. Автор анализирует литературные данные о частоте развития вульвовагинальных симптомов у пациенток, использующих

гормональную контрацепцию. Представленные данные литературы являются свидетельством широкого кругозора автора в изучаемой теме. Подробный анализ зарубежной и отечественной литературы позволил диссертанту обосновать цели и задачи исследования.

В главе «Материалы и методы исследования» описан дизайн исследования, критерии включения и исключения, технические особенности примененных методик, а также методы статистической обработки полученных результатов.

В главе «Результаты исследований» подробно изложена динамика состояния микробиоценоза влагалища у пациенток до начала гормональной контрацепции и на фоне ее применения. Проанализирована частота встречаемости основных видов лактобактерий в зависимости от состояния микробиоценоза влагалища у пациенток на фоне гормональной контрацепции. Определена взаимосвязь отдельных видов лактобацилл с суммарной долей лактофлоры в вагинальном микробиоценозе и группами условнопатогенных микроорганизмов, ассоциированных с дисбиозом влагалища. Изучена структура умеренного и выраженного дисбиоза у клинически здоровых женщин. Был проведен анализ возможных предикторов возникновения воспалительных заболеваний. Продемонстрировано, что отсутствие клинических проявлений дисбиоза влагалища было обусловлено пониженной индивидуальной реактивностью у данных пациенток. Для выявления потенциальной причины развития дисбиотического состояния влагалища был проведен анализ полиморфизма генов цитокинов. Следующий раздел главы 3 посвящен анализу распределения аллелей и генотипов в зависимости от состояния микробиоценоза влагалища.

Результаты проведенного исследования, полученные автором, доказывают, что при нарушении вагинального микробиоценоза на фоне применения гормональной контрацепции клинические проявления не характерны. Фактором риска развития неспецифического вагинита на фоне применения гормональной контрацепции является исходное нарушение структуры микрофлоры влагалища, заключающееся в снижении доли лактобактерий, изменении их видового состава, увеличении доли

условнопатогенной микрофлоры (УПМ). Генетические особенности являются дополнительным фактором риска, способствующим прогрессированию дисбиотических состояний.

В главе «Обсуждение результатов исследования» дан подробный анализ полученных результатов, в сопоставлении с данными других исследователей и обозначены перспективы дальнейших исследований.

Выводы и практические рекомендации вытекают из материала диссертации. Выводы обоснованы, исходят из поставленных задач и содержат сведения, представляющие несомненный интерес и научную новизну.

Объем проведенного исследования достаточен. Проведенная компьютерная статистическая обработка материала подтверждает достоверность результатов, позволяет обосновать выводы и практические рекомендации.

В автореферате кратко, но четко изложены основные данные диссертационной работы, которые соответствуют содержанию диссертации. Полученные результаты были отражены в 17 публикациях, 10 из которых – в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, что является достаточным для отражения основных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

### **Заключение**

Диссертационная работа Летуновской Анны Борисовны на тему «Персонализированный выбор гормональной контрацепции в зависимости от генетических особенностей и микробиоценоза влагалища» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой обоснована необходимость проведения оценки состояния микробиоценоза влагалища перед назначением гормональной контрацепции для предотвращения развития воспалительных заболеваний нижних отделов полового тракта. Разработаны критерии оценки структуры микробиоты

влагалища для выявления факторов риска дисбиотических нарушений при применении гормональной контрацепции.

Диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013г. - №842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016г. - №335; от 29.05.2017г. - №650; от 28.08.2017г. - №1024; 26.05.2020г. - №751 и от 20.03.2021г. - №426), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а автор заслуживает присуждение искомой степени по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

**Официальный оппонент:**

Профессор кафедры акушерства  
и гинекологии лечебного факультета  
Федерального государственного  
автономного образовательного учреждения  
высшего образования «Российский