

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу

Джеломановой Екатерины Сергеевны

на тему «Патогенетическое обоснование использования витамина D в лечении женщин с климактерическим синдромом», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3 – патологическая физиология

### Актуальность

Диссертационная работа Е.С. Джеломановой представляет интерес как с фундаментальной, так и с практической точки зрения и посвящена исследованию механизмов влияния витамина D на патогенез климактерического синдрома (КС) у женщин в период ранней постменопаузы и обоснованию его использования для повышения эффективности лечения. Вегетососудистые нарушения, или вазомоторные симптомы, представляют собой наиболее распространенные ранние проявления КС, встречающиеся с частотой 60-80%. Эмоционально-психические нарушения также достаточно широко распространены. Частота депрессивных состояний у женщин в постменопаузе достигает показателя более 40%, а нарушения сна регистрируются с частотой от 15% до 35-60%.

В терапии женщин с климактерическим синдромом чаще всего используют два подхода. Согласно первому пациентам производится замещение функции яичников с помощью препаратов эстрогенов. Второй подход предполагает назначение женщинам фитоэстрогенов. Необходимо отметить, что заместительная гормонотерапия обладает рядом противопоказаний, а лечение фитоэстрогенами не всегда позволяет добиться значимого результата. Поэтому существует объективная необходимость в совершенствовании лечебных мероприятий при климактерическом синдроме.

Следует отметить, что в развитии нарушений у женщин в постменопаузальный период немаловажную роль отводят снижению сывороточной концентрации витамина D, что встречается у женщин в менопаузе с частотой до 80% и более. Препараты витамина D хорошо зарекомендовали себя в профилактике и комплексном лечении ряда заболеваний, включая поздние проявления климактерического синдрома, особенно при остеопорозе. При этом практически отсутствуют данные об использовании приема холекальциферола в лечении ранних проявлений климактерического синдрома. Хотя есть единичные свидетельства того, что дефицит данного витамина нередко сопровождается усугублением климактерического состояния. Не изучены патогенетические механизмы эффекта приема холекальциферола на фоне гормональной заместительной терапии или приема фитоэстрогенов.

Поэтому представленная диссертационная работа, имеющая целью доказать и обосновать использование витамина D в лечении женщин с климактерическим синдромом, несомненно, является актуальной.



## **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, а также достоверность полученных результатов**

Диссертационная работа выполнена на высоком методическом уровне с использованием комплекса современных иммунологических и статистических исследовательских приемов. Достоверность полученных результатов и выводов определяется большим объемом фактического материала, возможностью воспроизведения полученных результатов и обоснования применения адекватных статистических методов.

Работа Е.С. Джеломановой построена по традиционной схеме и состоит из следующих разделов: «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», пяти глав собственных исследований, раздела «Анализ и обсуждение результатов исследования», «Выводов», «Практических рекомендаций», списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 198 страниц компьютерного текста, содержит 17 таблиц и 58 рисунков. Список литературы содержит 319 источников.

Во **введении** Е.С. Джеломанова излагает актуальность работы, не вызывающую сомнений, так как механизмы развития климактерического синдрома в период ранней постменопаузы, поиск эффективных методов лечения данной патологии продолжают оставаться в центре внимания отечественных и зарубежных исследователей. На основании имеющихся в научной литературе сведений автор обосновывает необходимость комплексного изучения различных этиопатогенетических факторов (эндокринных, иммунных и т.д.) при КС и оценки эффективности приема холекальциферола в комплексном лечении данных пациентов. Именно результаты комплексного исследования позволяют получить новые сведения о патогенезе заболевания, разработать алгоритм ведения пациентов, использование которого в практическом здравоохранении даст возможность увеличить эффективность лечения женщин с климактерическим синдромом путем использования препарата витамина D.

**Обзор литературы** посвящен детальному анализу современных сведений о распространенности, факторах риска развития ранних проявлений КС. Приводятся актуальные данные о роли иммунных факторов в патогенезе заболевания, основных клинических проявлениях, принципах диагностики и терапии климактерия. Отдельно проанализирована имеющаяся на сегодняшний день информация об эффектах витамина D, опыте его использования при различных заболеваниях. Диссертант отметил, что требуется более пристальное исследование особенностей продукции про- и противовоспалительных цитокинов у женщин с КС, так как имеющиеся на настоящее время данные единичны и носят противоречивый характер.

В разделе **«Материалы и методы исследований»** подробно описаны группы обследованных пациентов, использованные клинические, лабораторно-диагностические, статистические методы. Дизайн работы состоит из двух этапов исследования, каждый из которых выполняется в соответствии с формулировкой той или иной задачи.



Для проведения статистического анализа результатов автор использовал современные и надежные статистические пакеты программ «MedStat» и MedCalc®Statistical.

Данная часть диссертационной работы Е. С. Джеломановой изложена достаточно подробно и при необходимости все описываемые методы, могут быть воспроизведены другими исследователями.

В части «**Результаты собственных исследований**» изложены все этапы работы и выполнены все поставленные перед исследователем задачи. Из описания результатов, очевидно, что все использованные для решения поставленных задач подходы были уместными. Диссертантом приведено корректное обсуждение полученных результатов.

В разделе III нашло отражение описание распространенности климактерического синдрома, в том числе в зависимости от уровня витамина D, а также частоты регистрации и тяжести различных симптомов КС среди женщин Донецкого региона в период ранней постменопаузы. Представлены данные об ассоциации между сывороточным уровнем витамина D и выраженностью симптомов климактерического синдрома.

В разделе IV автором выявлены и описаны изменения уровней половых и тиреоидных гормонов у женщин с климактерическим синдромом, представлены данные о корреляционных связях исследуемых показателей друг с другом и с тяжестью клинических проявлений.

В разделе V автор представил результаты исследования уровней отдельных иммунных факторов у женщин с климактерическим синдромом, а также данные о корреляционных связях исследуемых показателей друг с другом и с тяжестью клинических проявлений.

VI раздел диссертации посвящен исследованию клинической и патогенетической эффективности препарата витамина D, влиянию его на частоту и тяжесть симптомов, а также содержание отдельных иммунных факторов у женщин с климактерическим синдромом.

Раздел «**Анализ и обсуждение результатов исследования**» показывает способность соискателя к сопоставлению своих данных с результатами других авторов, убедительно подтверждает научную новизну, практическую и теоретическую значимость работы, сформулированные выводы.

**Выводы** работы, приведенные в количестве 6, не вызывают сомнения, полностью соответствуют поставленным задачам, изложены лаконично, четко и обоснованно. Краткое содержание работы в достаточной степени отражено в автореферате.

**Научная новизна** диссертации состоит в следующем:

Впервые в Донецком регионе изучена распространенность и тяжесть климактерического синдрома, а также отдельных его симптомов в период ранней постменопаузы. Впервые показаны частота климактерического синдрома в зависимости от сывороточного уровня витамина D, ассоциации между сывороточным уровнем витамина D и выраженностью симптомов КС.

Впервые проведено комплексное обследование женщин с



климактерическим синдромом с оценкой клинических особенностей течения заболевания, определением эндокринных и иммунных показателей. Впервые установлен комплекс нарушений в иммунном статусе у женщин с КС (увеличение концентраций ИЛ-6, ИЛ-8, RANKL). Впервые показаны взаимосвязи между выраженностью клинических симптомов климактерического синдрома и показателями гормонов и цитокинов.

Впервые выполнена сравнительная оценка динамики клинических и иммунных показателей у женщин с КС в процессе заместительной гормонотерапии или фитоэстрогенотерапии с и без использования препарата витамина D в качестве дополнения к лечению. Впервые установлены патогенетические механизмы эффекта витамина D при климактерическом синдроме.

**Теоретическая и практическая значимость** полученных результатов исследования заключается в том, что сделанные теоретические выводы существенно расширяют наши знания о патогенезе климактерического синдрома, об эффектах заместительной гормональной терапии и фитоэстрогенотерапии как самостоятельного подхода в лечении заболевания, так и в комплексе с приемом холекальциферола. Сделанные выводы обосновывают целесообразность назначения в клинической практике препарата витамина D при лечении женщин с климактерическим синдромом. Практическое значение результатов работы заключается в том, что рекомендуемый автором прием холекальциферола позволяет стабилизировать патологический процесс, добиваться снижения частоты и тяжести клинических проявлений КС, уменьшения выраженности системного воспаления.

#### **Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах**

Результаты диссертационной работы полностью изложены в 7 научных работах. Из них 5 статей опубликованы в журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшими аттестационными комиссиями ДНР, ЛНР. Содержание опубликованных работ в полной мере освещает основные результаты проведенных соискателем исследований по теме диссертации их актуальность и значение для практической медицины. Текст диссертации и автореферата изложен научным стилем грамотно и логично, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы, а достоверность положений не вызывает сомнений.

#### **Идентичность содержания автореферата и основных положений диссертации**

Диссертация Джеломановой Е.С. и автореферат оформлены соответственно основным требованиям ВАК. Содержание автореферата идентично основному тексту диссертационной работы.

#### **Замечания и пожелания к диссертации относительно их содержания и оформления**

Существенных замечаний по содержанию диссертации нет. Работа написана научным русским языком, количество ошибок минимально. Учитывая, что доля зарубежных источников информации составляет около 90%, возможно,



при анализе литературы стоило уделить больше внимания результатам отечественных исследователей.

В качестве дискуссионных вопросов хотелось бы обсудить следующие:

1. По каким критериям рассчитывалась доза холекальциферола?
2. Наблюдались ли случаи отсутствия эффекта добавки в терапию препарата витамина D среди обследованных женщин?

Однако эти замечания не затрагивают научной сути диссертации и не умаляют ее практической значимости. Диссертационная работа Желомановой Екатерины Сергеевны «Патогенетическое обоснование использования витамина D в лечении женщин с климактерическим синдромом» является самостоятельным законченным научным исследованием и полностью отвечает требованиям пункта 2.2. «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Совета Министров ДНР от 27.02.2015 г. № 2-13, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3 — патологическая физиология.

Официальный оппонент –  
доктор медицинских наук  
(14.03.03 – патологическая физиология),  
профессор, заведующий отделом  
координации научных исследований и  
прогнозирования Республиканского  
травматологического центра  
Министерства здравоохранения  
Донецкой Народной Республики

  
С. Е. Золотухин

Республиканский травматологический центр Министерства здравоохранения  
Донецкой Народной Республики. 83048, ДНР, г. Донецк, ул. Артема, 106. Тел.:  
+38 (062) 311-05-08. E-mail: [rtcdon@mail.ru](mailto:rtcdon@mail.ru)

Согласие Золотухина С. Е. на автоматизированную обработку персональных  
данных получено

  
С. Е. Золотухин

Подпись д.мед.н., профессора Золотухина Сергея Евгеньевича заверяю:

*Начальник ОК Н. В. Воронцов*

