

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Джеломановой Екатерины Сергеевны на тему «Патогенетическое обоснование использования витамина D в лечении женщин с климактерическим синдромом», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3 – патологическая физиология

### **Актуальность темы диссертационной работы**

Климактерический синдром (КС) представляет собой актуальную медико-социальную проблему. Это обусловлено широкой распространенностью заболевания, которая достигает 80% среди женщин в период ранней постменопаузы, и его последствиями. Известно, что ранние проявления КС (вегетососудистые и эмоционально-психические нарушения) являются предикторами большого числа более поздних нарушений, включая сердечно-сосудистые и обменно-метаболические.

Несмотря на достаточно глубокое понимание патогенеза КС, а также наличие работ, исследовавших роль отдельных компонентов иммунной системы, современные данные об особенностях продукции про- и противовоспалительных цитокинов у женщин с климактерическим синдромом в доступной литературе представлены единичными работами. При этом наблюдаются противоречивые результаты изучения уровней ключевых иммунных факторов. Имеются лишь отдельные работы, посвященные изучению взаимосвязей между продукцией про- и противовоспалительных цитокинов, от которых зависит сила и характер воспалительного ответа, и клиническими проявлениями КС.

К настоящему времени проведены единичные исследования и о влиянии насыщения организма женщины витамином D на распространенность и клинико-лабораторные показатели у больных КС. А результаты их также носят противоречивый характер.

Как правило, возможности врача ограничены заместительной гормональной терапией КС с помощью препаратов для гормональной заместительной терапии или фитоэстрогенотерапии. При этом стандартные схемы лечения больных с КС, в основе которых лежит гормональная терапия, имеют ряд противопоказаний, а также не всегда обладают достаточной эффективностью. Вышесказанное диктует объективную необходимость в разработке и внедрении в клиническую практику инновационных методов лечения указанной патологии. К хорошо зарекомендовавшим себя средствам, используемым в комплексном лечении поздних проявлений климактерического синдрома, в частности остеопороза, относят препараты витамина D. Однако данные об использовании в лечении ранних симптомов КС препаратов витамина D, сывороточный дефицит которого нередко сопровождается более выраженным течением климактерия, практически отсутствуют. Не изучены патогенетические механизмы эффекта приема холекальциферола на фоне гормональной заместительной терапии или приема фитоэстрогенов. Практически не раскрыты особенности цитокинового статуса при КС в процессе лечения. в том числе с применением холекальциферола. Не

иммунологические показатели) эффекта витамина D на фоне гормональной заместительной терапии или фитоэстрогенотерапии.

Поэтому представленная диссертационная работа на тему «Патогенетическое обоснование использования витамина D в лечении женщин с климактерическим синдромом» представляет интерес как с теоретической, так и с практической точки зрения.

### **Общие сведения о работе**

Диссертационная работа изложена на 198 страницах компьютерного текста, состоит из вступления, обзора литературы, главы материалов и методов исследований, четырех разделов описания результатов собственных исследований, анализа и обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка использованных источников литературы, который содержит 319 наименований.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Автором представлены теоретическое обобщение и практическое решение актуальной научной задачи – патогенетическое обоснование использования витамина D в комплексном лечении женщин с климактерическим синдромом. Сделанные в работе выводы свидетельствуют об актуальности и широкой распространенности КС среди женского населения Донецкого региона в период ранней постменопаузы. Представленные результаты существенно расширяют наши знания о патогенезе климактерического синдрома, дают представление о влиянии на патогенетические механизмы КС заместительной гормональной терапии или фитоэстрогенотерапии, в том числе в комплексе с приемом препарата витамина D. Кроме того, полученные результаты обосновывают целесообразность использования в клинической практике приема холекальциферола при лечении женщин с КС.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций**

Положения и выводы диссертации аргументированы и подтверждены конкретным фактическим материалом.

Для достижения цели и решения поставленных задач программа исследования включала два этапа. На первом этапе была изучена распространенность в Донецком регионе КС, в том числе в зависимости от сывороточного содержания витамина D, а также гормональные и иммунные показатели. Всего было комплексно обследовано 328 лиц женского пола в возрасте от 48 до 57 лет с продолжительностью менопаузы до 5 лет. На втором этапе исследования была выполнена оценка клинической и патогенетической эффективности использования витамина D в комплексной терапии женщин с климактерическим синдромом. Было проведено обследование 229 женщин с КС как до инициации лечения, так и спустя 6 месяцев гормональной заместительной терапии или фитоэстрогенотерапии с или без приема холекальциферола, что позволило оценить особенности клинического течения. эндокринного и

При помощи иммуноферментного метода в сыворотке крови женщин определяли содержание 25(OH)D, гормонов (эстрадиола, тестостерона свободного, ФСГ, ЛГ, прогестерона, Т4 свободного и ТТГ) и цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО $\alpha$ , OPG и RANKL) иммуноферментным методом. Для этого использовали иммуноферментные наборы реагентов производства «DRG Instruments GmbH» (Германия), «Алкор-Био» (РФ), «Хема» (РФ), «Вектор-Бест» (РФ) и «Biomedica Medizinprodukte» (Австрия).

При выполнении статистической обработки полученных результатов использовались электронные таблицы «Microsoft Excel» и статистические пакеты программ «MedStat» и MedCalc®Statistical Software version 20 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium). За уровень статистической значимости принимали величину  $p < 0,05$ . Аппаратура, с помощью которой проводились исследования, ежегодно проходила метрологический контроль.

Научные положения, выводы и рекомендации, содержащиеся в диссертационной работе, являются вполне обоснованными и достоверными.

### **Личный вклад соискателя**

Диссертация является самостоятельным научным трудом соискателя. Автор совместно с научными руководителями сформулировал идею работы. Самостоятельно провел информационно-патентный поиск и, исходя из результатов анализа современного состояния проблемы по данным научной литературы, обосновал актуальность и необходимость проведения исследования, сформулировал его цель и задачи, определил дизайн исследования. Диссертантом лично проведен отбор женщин в исследование с учетом критериев включения и исключения, сделаны назначения на исследования и лечение, выполнено клиническое наблюдение за пациентами в ходе лечения. Соискателем самостоятельно осуществлена статистическая обработка полученных в ходе исследования данных, проанализированы результаты исследования, написаны все разделы диссертации, сформулированы ее основные положения, выводы и практические рекомендации, оформлен автореферат. Автор самостоятельно готовил материалы для публикаций и докладов, в процессе написания работы не использовал идеи и разработки соавторов. Существенная роль диссертанта в совместных публикациях подтверждена соавторами.

### **Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных трудах и автореферате**

Результаты диссертационной работы полностью изложены в 7 научных работах. Из них 5 статей опубликовано в журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшими аттестационными комиссиями ДНР, ЛНР.

Материалы диссертационной работы внедрены в клиническую практику учреждений здравоохранения Донецкой Народной Республики, а также в педагогическую деятельность учреждений высшего медицинского образования.

## **Недостатки диссертации и автореферата по их содержанию и оформлению, материалы для научной дискуссии**

Существенных замечаний по содержанию диссертации нет. Учитывая некоторую перегруженность рисунками в разделах собственных исследований, возможно, некоторые из них стоило бы представить в виде сводных таблиц.

В качестве дискуссионных вопросов хотелось бы обсудить следующие:

1. Наблюдалось ли осложнения или побочные эффекты у женщин на прием холекальциферола?

2. Наблюдались ли случаи отсутствия эффекта от приема ЗГТ или фитоэстрогенотерапии?

Замечания не меняют общую положительную характеристику работы. Основные научные положения и выводы автора не подлежат сомнению.

### **Заключение**

Диссертационная работа Джеломановой Екатерины Сергеевны на тему «Патогенетическое обоснование использования витамина D в лечении женщин с климактерическим синдромом» построена и оформлена стандартным образом и полностью по объему и содержанию соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Текст диссертации как по содержанию, так и редакционно изложен и оформлен соискателем качественно. Научный стиль диссертационной работы и использованная терминология не вызывают сомнения. Название работы полностью соответствует целям и основному содержанию диссертационного исследования. Изложение основных положений по стилю и терминологии заслуживает положительной оценки. Фактический материал таблиц и графиков вмещает достаточное количество информации для обоснования основных положений диссертации. Принципиальных замечаний к оформлению работы не возникло.

Во введении достаточно обоснована актуальность проблемы и целесообразность запланированных исследований. Формулировка цели диссертационного исследования и его основных задач принципиальных замечаний не вызывает. Научная новизна и практическое значение полученных результатов изложены достаточно полно и обоснованно. Во введении отмечен личный вклад соискателя, который является достаточно весомым.

Выводы диссертационной работы вполне обоснованы результатами собственных исследований, они являются конкретными, сформулированы четко и логично в соответствии с решенными автором основными задачами исследования. По своему содержанию они являются вполне взвешенными и значимыми.

Список использованных источников в полной мере отражает информацию из выбранного для диссертационных исследований научного направления и свидетельствует о высокой профессиональной эрудиции диссертанта.

Диссертационную работу Джеломановой Екатерины Сергеевны на тему «Патогенетическое обоснование использования витамина D в лечении женщин с климактерическим синдромом» следует считать самостоятельным завершенным

