

На правах рукописи

Геворкян Рудольф Рафаельевич

**Иммунные нарушения при стрессовом недержании мочи у женщин и их
коррекция холекальциферолом**

3.2.7. Иммунология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Донецк – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ДонГМУ Минздрава России), ДНР, г. Донецк.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Майлян Эдуард Апетнакович

Официальные оппоненты: **Радаева Ольга Александровна**
доктор медицинских наук, доцент; федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва» Министерства образования и науки Российской Федерации; заведующая кафедрой иммунологии, микробиологии и вирусологии

Эседова Асият Эседовна
доктор медицинских наук, профессор; федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующая кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического, стоматологического и медико-профилактического факультетов

Ведущая организация: **Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Ставропольский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации**

Защита состоится «06» февраля 2026 года в 11.00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.400.03 на базе ФГБОУ ДонГМУ Минздрава России по адресу: 283092, г. Донецк, ул. Полоцкая, 2а, Республиканский онкологический центр им. проф. Г.В. Бондаря; Тел.: +7(856) 332-70-35, +7(856) 332-70-73; e-mail: ds21.2.400.03@mail.ru

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16; dnmu.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 202__ г

Учёный секретарь
диссертационного совета 21.2.400.03,
доктор медицинских наук, профессор

С. Э. Золотухин

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Современная женщина значительную часть своей жизни проводит на фоне естественных физиологических процессов увядания организма, связанных с наступлением климактерия (Дворянский С. А. и соавт., 2017). Одной из наиболее значимых проблем, с которыми сталкиваются женщины в постменопаузе, является стрессовое недержание мочи (СНМ).

СНМ возникает в периоды повышения внутрибрюшного давления (например, при чихании, кашле или физической нагрузке), когда внутрипузырное давление поднимается выше, чем давление, которое может выдержать механизм закрытия уретры, что приводит к непроизвольному выделению мочи из наружного отверстия мочеиспускательного канала (Касян Г. Р. и соавт., 2021). О высокой частоте встречаемости недержания мочи среди пожилых женщин сообщается в различных исследованиях, при этом общая распространённость заболевания колеблется от 14% в США до 80% в Египте (Marques L. P. et al., 2015; Suskind A. M. et al., 2017; Aly W. W. et al., 2020; Stickley A. et al., 2017; Suhr R. et al., 2018). Причём на долю СНМ приходится от 50% до 88% всех типов инконтиненции (Hrycyna M. et al., 2016).

Несмотря на то, что стрессовое недержание мочи не является опасным для жизни, тем не менее, заболевание оказывает существенное влияние на качество жизни женщин (Lukacz E. S. et al., 2017; Краснопольская И. В., 2018). СНМ приводит к физическим, социальным и психологическим неблагоприятным последствиям, которые характеризуются низкой самооценкой и социальной изоляцией пациентов, нарушениями сна и депрессией, инфекциями мочевыводящих путей.

Таким образом, СНМ у женщин постменопаузального возраста является важной медико-социальной проблемой. В связи с этим перед современной медициной ставится задача совершенствования подходов в лечении и профилактике вышеуказанного заболевания. В настоящее время одним из приоритетных направлений в повышении эффективности лечения СНМ у женщин постменопаузального возраста является развитие и внедрение в практическое здравоохранение индивидуальных патогенетически обоснованных подходов. Инновационные методы профилактики и лечения должны быть основаны на глубоком понимании патогенетических механизмов заболевания, в том числе учитывать роль в патогенезе СНМ иммунных нарушений.

Степень разработанности темы исследования

Традиционными факторами риска СНМ являются возраст, беременность, роды, гормональные нарушения, ожирение, инфекции мочевыводящих путей, воспалительные процессы органов малого таза, хронический стресс (Jiang M. et al., 2025). Механизмы участия вышеуказанных факторов в развитии СНМ многогранны. В эти механизмы, предполагается, могут быть вовлечены и иммунные нарушения.

Старение, ожирение, воспалительные заболевания органов малого таза, инфекции, как известно, сопровождаются увеличением продукции провоспалительных цитокинов. Существуют неопровержимые доказательства

того, что и при хроническом психоэмоциональном стрессе также нарастает продукция провоспалительных цитокинов, которые, воздействуя как через нервную систему, так и непосредственно на мочевой пузырь, могут способствовать формированию СНМ (Chess-Williams R. et al., 2021).

В недавно выполненных экспериментальных работах показано, что интерлейкины (ИЛ) -1, -6, фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), воздействуя на фибробласты, способны вызывать деградацию внеклеточной матрицы, вызывая повышение активности металлопротеиназ MMP-2 и MMP-9 и снижение уровня коллагена (Chen Y. et al., 2024). ФНО- α обладает способностью ингибировать дифференцировку клеток рабдосфинктера уретры, вызывать апоптоз клеток скелетных мышц (Shinohara M. et al., 2017; Wang X. X. et al., 2023). Ещё одним цитокином, играющим важную роль в патогенезе СНМ, может быть миостатин, который относится к суперсемейству трансформирующего фактора роста бета – TGF- β . Увеличение его продукции в скелетных мышцах подавляет миогенез и способствует фиброзу. Установлено, что миостатин способствует развитию признаков недержания мочи, снижая пролиферацию и дифференцировку сателлитных клеток сфинктера уретры (Wang X. X. et al., 2023).

Помимо экспериментальных работ к настоящему времени уже есть и первые результаты немногочисленных клинических исследований. Показано, что риск возникновения СНМ повышается на 9% при каждом увеличении иммуновоспалительного индекса на одну единицу (Jiang M. et al., 2025). Причём более высокие уровни индекса достоверно ассоциированы с более тяжёлым течением СНМ. На основании полученных результатов, авторы делают вывод о возможной ключевой роли иммуновоспалительной реакции в патогенезе СНМ. Связь СНМ была установлена и с диетическим воспалительным индексом, при помощи которого диета оценивается с точки зрения её влияния на воспалительные маркеры, включая С-реактивный белок, ФНО- α , ИЛ-6 (Zhang S. et al., 2021).

В последние годы появляются данные о роли витамина D в патогенезе СНМ. Получены свидетельства о его благоприятном влиянии на мышечную ткань через регуляцию пролиферации и дифференцировки клеток (Koundourakis N. et al., 2016). Однако к настоящему времени результаты исследования витамина D при СНМ противоречивы. Кроме того, отсутствуют сведения о его действии на иммунопатологические механизмы заболевания.

Кроме прямых эффектов витамина D на мышечные клетки, на процесс ремоделирования соединительной ткани необходимо учитывать и его роль в регуляции иммунного ответа, а значит и его возможное опосредованное участие в патогенезе СНМ через нормализацию иммуновоспалительных механизмов заболевания. Ведь известно, что витамин D обладает иммунотропными свойствами, воздействуя через свой рецептор на различные типы иммунокомпетентных клеток, поддерживая иммунную толерантность, увеличивая синтез противовоспалительных цитокинов (IL-10 и др.), подавляя чрезмерную продукцию провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17 (Zhang Y. et al., 2012; Calton E. K. et al., 2015; Koundourakis N. et al., 2016), в том числе и локально в мышцах (Dougherty K. A. et al., 2016; Ke C. Y. et al., 2016).

Таким образом, в последние годы был достигнут прогресс в фундаментальных исследованиях, свидетельствующих о роли провоспалительных цитокинов, миостатина, витамина D в патогенезе СНМ. Однако конкретные молекулярные патогенетические механизмы СНМ до сих пор не обозначены. Не изучено взаимодействие иммунных факторов друг с другом, не определена связь цитокинов с клиническими проявлениями заболевания у женщин в постменопаузе. Не получено обоснования применения препаратов витамина D в комплексной терапии женщин с СНМ, в том числе для коррекции иммунных нарушений, а изучение клинических эффектов витамина D при СНМ дало противоречивые результаты.

Всё вышеизложенное свидетельствует о важной научной и практической значимости научно-исследовательской работы, предполагающей комплексное изучение цитокинового статуса, миостатина, витамина D при СНМ у женщин в постменопаузе, оценку клинко-иммунологической эффективности использования препаратов витамина D при данном заболевании. Более глубокое понимание взаимосвязи между иммунной системой, воспалением и СНМ может быть основой для совершенствования имеющихся схем лечения и разработки новых профилактических и терапевтических стратегий при СНМ у женщин постменопаузального возраста.

Связь исследований с научными программами, планами, темами

Работа выполнена в соответствии с планом и является фрагментом комплексной научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России и Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» на тему «Индивидуализация лечения женщин с постменопаузальным остеопорозом» (срок выполнения 2021-2024 гг., УН 21.01.14) и научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России на тему «Изучить роль иммунных факторов в патогенезе заболеваний у женщин репродуктивного и постменопаузального возраста» (срок выполнения 2024-2027 гг., УН 24.01.01), в которых соискатель являлся исполнителем.

Цель исследования – определить иммунные нарушения у женщин постменопаузального возраста со стрессовым недержанием мочи и обосновать использование холекальциферола для их коррекции.

Задачи исследования:

1. Исследовать у женщин постменопаузального возраста со стрессовым недержанием мочи уровни цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α , остеопротегерина (OPG), лиганда активатора рецептора ядерного фактора κ B (RANKL), миостатина, 25(OH)D и отдельных половых гормонов (эстрадиол, эстриол свободный, тестостерон свободный и др.).
2. Оценить корреляционные связи изученных иммунных факторов с клиническими и лабораторными характеристиками женщин.
3. Изучить динамику исследованных показателей (цитокины, миостатин, витамин D и др.) у женщин постменопаузального возраста с СНМ при проведении стандартной консервативной терапии.
4. Определить клинко-иммунологические эффекты холекальциферола у женщин постменопаузального возраста со стрессовым недержанием мочи.

Объект исследования: иммунные нарушения при стрессовом недержании мочи у женщин постменопаузального возраста.

Предмет исследования: иммунные, клинические, эндокринные показатели, клинико-иммунологические эффекты препарата витамина D.

Научная новизна исследования:

1. Впервые на современном методологическом, научном уровне проведено комплексное обследование женщин постменопаузального возраста, имеющих СНМ, с определением иммунных показателей, в том числе в динамике лечения.

2. Впервые установлены нарушения цитокинового баланса у женщин постменопаузального возраста с СНМ (повышение ФНО- α и миостатина, снижение ИЛ-10).

3. Впервые показаны взаимосвязи иммунных факторов с уровнями витамина D, клиническими проявлениями СНМ у женщин постменопаузального возраста.

4. Впервые получено клинико-иммунологическое обоснование использования препарата витамина D в комплексной терапии женщин постменопаузального возраста с СНМ.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные результаты существенно расширяют наши знания об иммуновоспалительных механизмах патогенеза СНМ, обосновывают клинико-иммунологическую эффективность применения препарата витамина D при лечении женщин постменопаузального возраста с СНМ.

Предложенная схема терапии СНМ у женщин в постменопаузе с использованием препарата витамина D доступна, проста в практическом использовании и позволяет повысить эффективность лечения. Полученные результаты доказывают необходимость продолжения исследований патогенетических аспектов СНМ и развития персонифицированного подхода при данном заболевании.

Научные результаты, полученные в диссертации, внедрены в практическую деятельность лечебно-профилактических учреждений: Государственное бюджетное учреждение Донецкой Народной Республики «Республиканская клиническая больница имени М. И. Калинина», Учебно-научно-лечебный комплекс (университетская клиника) ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым «Республиканская клиническая больница им. Н. А. Семашко».

Личный вклад соискателя

Диссертация является самостоятельным научным трудом соискателя. Автором под руководством научного руководителя сформулирована идея работы, обоснована актуальность и необходимость проведения исследования, определены цель и задачи исследования. Автором самостоятельно проведён информационно-патентный поиск, анализ современного состояния проблемы по данным научной литературы, определена программа работы.

Диссертантом лично проведён отбор пациентов в исследование с учётом критериев включения и исключения, собраны, проанализированы и обобщены их клинические данные. Соискателем лично осуществлялось наблюдение за пациентами в динамике лечения.

Соискателем самостоятельно проведён анализ результатов исследования, написаны все главы диссертации, сформулированы её основные положения, выводы и практические рекомендации, оформлен автореферат. В работах, выполненных в соавторстве, реализованы научные идеи диссертанта.

В процессе написания работы не использованы идеи и разработки соавторов.

Методология и методы исследования

При проведении исследования были использованы клинические методы (клиническое обследование, анкетирование с помощью опросников для оценки недержания мочи) – для подтверждения диагноза СНМ и оценки выраженности клинических проявлений; лабораторно-диагностические (иммуноферментный анализ) – для изучения показателей иммунных факторов, миостатина, витамина D, гормонов, в том числе в динамике лечения; статистические – для обработки полученных результатов, для чего использовали электронные таблицы «Microsoft Excel», а также статистические пакеты программ «MedStat» и «MedCalc®Statistical Software version 20».

Положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Женщины постменопаузального возраста, страдающие стрессовым недержанием мочи, характеризуются комплексом нарушений цитокинового статуса (снижение уровней ИЛ-10, увеличение – ФНО-α и миостатина) при отсутствии изменений гормонального профиля.

2. Интенсивность симптомов СНМ и снижение качества жизни у женщин постменопаузального возраста связаны с выраженностью цитокинового дисбаланса, а также со степенью дефицита витамина D.

3. Включение в схему терапии препарата витамина D обуславливает иммунологические и клинические эффекты при лечении женщин постменопаузального возраста с СНМ.

4. Полноценное обследование женщин постменопаузального возраста, страдающих СНМ, должно включать определение сывороточных концентраций цитокинов (ИЛ-10, ФНО-α, миостатин) и 25(ОН)D.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

В диссертационной работе описаны иммунные механизмы патогенеза стрессового недержания мочи, а также коррекция иммунных нарушений препаратом витамина D у женщин с вышеуказанным заболеванием. Содержание диссертации отвечает научной специальности 3.2.7. Иммунология.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов, изложенных в диссертационной работе, обусловлена достаточным объёмом репрезентативного клинико-лабораторного материала, использованием современных средств и методов исследований, адекватных цели и задачам работы, выбором современных методов статистического анализа.

Материалы диссертации были представлены на VIII Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста» (г. Рязань, 2022); Международном молодёжном форуме «Неделя науки – 2022» (г. Ставрополь, 2022); VI Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать ...

болезнь» (г. Донецк, 2022); XVI Международном конгрессе по репродуктивной медицине (г. Москва, 2023); XVII Всероссийской конференции «Рациональная фармакотерапия в урологии – 2023» (г. Москва, 2023); Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием «Боткинские чтения» (г. Санкт-Петербург, 2023).

Публикации по теме диссертации

Результаты диссертации полностью изложены в 16 научных работах, из них 4 статьи опубликованы в научных журналах, включённых в список ведущих рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных результатов диссертаций на соискание учёных степеней кандидата и доктора наук, а также 9 публикаций в материалах конгрессов и конференций.

Структура и объём диссертации

Диссертационная работа изложена на русском языке на 128 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 9 таблицами на 6 страницах и 33 рисунками на 17 страницах. Список использованной литературы содержит 181 научную публикацию, из них 14 – изложены кириллицей, 161 – латиницей и занимает 22 страницы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Отбор женщин производили с учётом критериев включения и исключения. Критерии включения в исследование: женский пол, постменопауза, письменное добровольное информированное согласие пациента. Критерии исключения: наличие других форм недержания мочи; инфекций и сопутствующей патологии нижних мочевыводящих путей и органов малого таза; аутоиммунной и эндокринной патологии; метаболических расстройств; хронических заболеваний почек и печени; онкологических, гематологических и психических заболеваний; хронических воспалительных заболеваний (неспецифический язвенный колит и др.); приём гормональных препаратов и иммунодепрессантов (глюкокортикоиды и др.).

На I этапе для изучения особенностей цитокинового статуса, уровней миостатина, витамина D, отдельных половых гормонов, а также оценки их связи с клиническими характеристиками СНМ, обследовали 150 женщин с вышеуказанным заболеванием (основная группа, возраст 65 [59; 71] лет), а также 57 женщин без симптомов недержания мочи (контрольная группа, 66 [62; 71] лет).

На II этапе исследования женщин с СНМ распределили в 2 равноценные группы по 75 пациентов. Представители первой группы (основная группа I) получали стандартную терапию, которая включала модификацию образа жизни (диета, тренировка мышц тазового дна и т.д.), медикаментозную терапию (дулоксетин по 30 мг 2 раза/сутки, вагинальные суппозитории «Ованелия» по 0,5 мг эстриола 1 раз в сутки). Во второй группе (основная группа II) женщины наряду со стандартной терапией принимали холекальциферол («Аквадетрим») в

насыщающей (7000 МЕ/сутки) либо поддерживающей (1000 МЕ/сутки) дозировке в зависимости от исходной концентрации 25(OH)D в сыворотке крови.

Обследование женщин включало анкетирование их по опросникам OAB-q SF и OAB-q для оценки недержания мочи, а также лабораторные исследования. Методом иммуноферментного анализа с использованием соответствующих тест-систем определяли в сыворотке крови женщин концентрации цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α («Вектор-Бест», РФ), OPG, RANKL («Biomedica Medizinprodukte», Австрия), миостатина («Imundiagnostik AG», Германия), 25(OH)D («DRG Instruments GmbH», Германия), эстрадиола, эстриола свободного, тестостерона свободного, прогестерона («Хема», РФ), фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов (Алкор-Био» РФ).

Статистическая обработка включала расчёт медианы (Me), 25% и 75% квартилей [Q1; Q3], использование коэффициента ранговой корреляции Спирмена (rs). Для сравнения двух независимых выборок использовали U-тест Манна-Уитни, двух связанных – Т-критерий Вилкоксона, а при множественных сравнениях применяли ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса. Статистически значимыми отличия считались при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Установлено, что женщины с СНМ достоверно отличались от контрольной группы более высокими значениями ФНО- α ($p = 0,007$) и миостатина ($p < 0,001$), а также низкими концентрациями ИЛ-10 ($p = 0,023$).

Значения ФНО- α в основной группе (0,7 [0,0; 1,2] пг/мл) были достоверно выше аналогичного показателя группы относительно здоровых женщин (0,0 [0,0; 0,9] пг/мл; $p = 0,007$) (Рисунок 1). Сывороточные значения миостатина в контрольной группе соответствовали уровню 2,56 [2,04; 2,83] нг/мл (Рисунок 1). Сывороточная же концентрация миостатина у пациентов с СНМ, составив 3,46 [3,00; 3,98] нг/мл, была достоверно выше ($p < 0,001$).

Анализ показателей противовоспалительного цитокина ИЛ-10 выявил (Рисунок 2), что у женщин постменопаузального возраста, страдающих СНМ, уровни данного маркера в сыворотке крови были достоверно ниже при сравнении с аналогичными показателями в группе контроля (4,7 [2,5; 7,1] пг/мл против 5,8 [3,6; 9,7] пг/мл; $p = 0,023$).

Наряду с этим не было установлено статистически значимых различий ($p > 0,05$) между двумя группами женщин по сывороточным показателям других цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, OPG и RANKL).

Уровень ИЛ-1 β у женщин постменопаузального возраста с СНМ составил 2,0 [1,3; 2,7] пг/мл, который не отличался ($p > 0,05$) от показателя здоровых женщин (1,8 [1,2; 2,7] пг/мл).

Аналогичный результат был получен и при оценке сывороточных концентраций ИЛ-4. Значения вышеуказанного интерлейкина в основной группе женщин составили 3,0 [1,5; 3,2] пг/мл, а в контрольной – 2,2 [1,7; 3,6] пг/мл ($p > 0,05$).

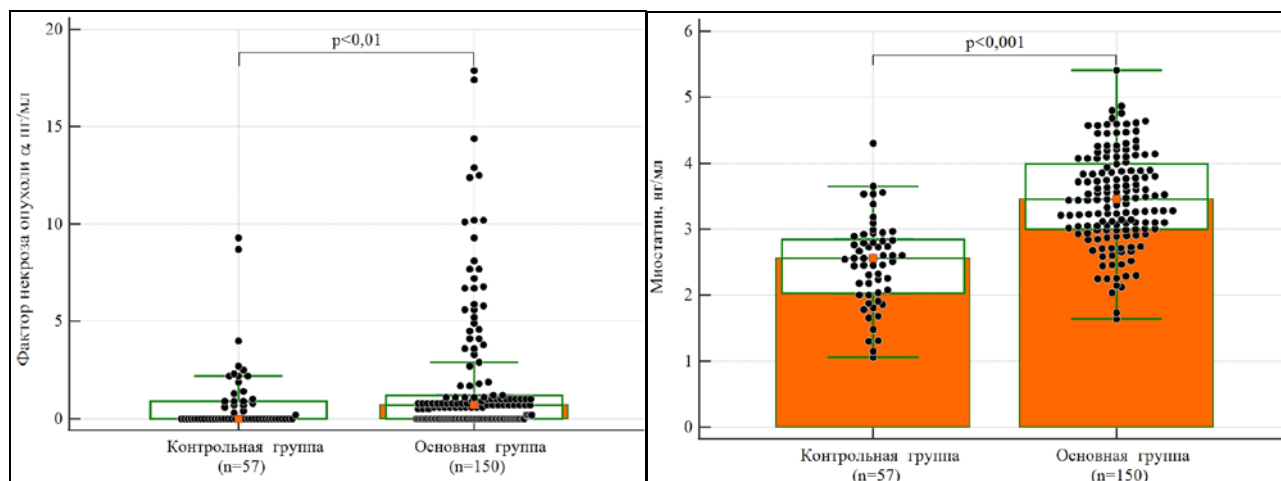


Рисунок 1 – Уровни ФНО-α и миостатина в сыворотке крови у женщин постменопаузального возраста с СНМ

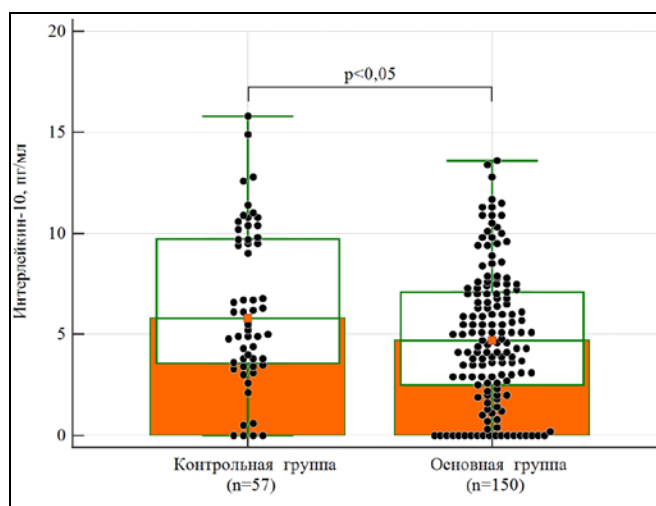


Рисунок 2 – Уровни ИЛ-10 в сыворотке крови у женщин постменопаузального возраста с СНМ

Сравнительное исследование ИЛ-6 в сыворотке крови у женщин постменопаузального возраста, имеющих СНМ, и у представителей контрольной группы также не выявили достоверных различий (0,7 [0,0; 1,5] пг/мл против 0,5 [0,1; 1,0] пг/мл; $p > 0,05$).

Сходные данные были выявлены и при проведении сравнения центральных тенденций показателей RANKL, хотя его уровни имели близкую к достоверности тенденцию к увеличению у женщин с СНМ ($p = 0,096$). В данной группе значения RANKL составили 3,0 [2,0; 4,1] пг/мл, а в группе контроля – 2,7 [1,8; 3,6] пг/мл.

Проведение сравнительного анализа центральных тенденций уровней OPG в сыворотке крови показало отсутствие статистически значимых различий показателей в основной и контрольной группах (78,5 [66,4; 91,1] пг/мл против 72,0 [64,4; 88,3] пг/мл; $p > 0,05$). При этом основная и контрольная группы не отличались также и по показателю соотношений OPG/RANKL (26,0 [16,6; 39,9] против 24,9 [19,8; 38,0]; $p > 0,05$).

Анализ насыщенности витамином D женщин постменопаузального возраста, имеющих СНМ, показал отсутствие статистически значимых различий

($p > 0,05$) значений показателя в основной и контрольной группах (18,36 [13,85; 23,21] нг/мл против 19,34 [15,43; 24,19] нг/мл; $p > 0,05$). Также в двух группах женщин была одинаковой ($p > 0,05$) и частота регистрации различных уровней 25(OH)D: нормальных (30 нг/мл и более), недостаточности (от 20 до < 30 нг/мл), умеренного дефицита (от 10 до < 20 нг/мл) и тяжёлого дефицита (менее 10 нг/мл).

Обращает внимание низкий процент регистрации нормальных концентраций 25(OH)D как у больных с СНМ (в 12,7% случаев), так и среди относительно здоровых женщин (в 12,3% случаев). При этом у обследованных обеих групп была отмечена одинаково высокая частота дефицита витамина D, т.е. значений 25(OH)D менее 20 нг/мл. В основной группе дефицит витамина определялся у 61,3% лиц, а в контрольной – у 52,6% ($p > 0,05$).

Проведённый анализ уровней в сыворотке крови половых гормонов не выявил достоверных их изменений при СНМ. 150 женщин с СНМ и 57 женщин контрольной группы не отличались ($p > 0,05$) концентрациями эстрадиола (17,9 [12,5; 23,0] пг/мл против 17,2 [11,9; 24,9] пг/мл), эстриола свободного (2,00 [1,43; 2,67] нмоль/л против 2,01 [1,20; 2,52] нмоль/л), тестостерона свободного (1,82 [1,02; 2,86] нг/л против 1,74 [1,20; 3,09] нг/л), ФСГ (62,7 [48,8; 71,5] мМЕ/мл против 64,5 [42,7; 81,7] мМЕ/мл), ЛГ (46,1 [34,3; 54,7] мМЕ/мл против 48,4 [42,4; 58,0] мМЕ/мл), прогестерона (2,00 [1,46; 2,69] нмоль/л против 1,89 [1,3; 2,16] нмоль/л).

Проведённый корреляционный анализ между уровнями цитокинов позволил установить наличие ряда положительных корреляционных связей между уровнями провоспалительных цитокинов. Значения ИЛ-1 β характеризовались прямой корреляцией с уровнями ФНО- α ($r_s = 0,216$; $p < 0,05$). Показатели ИЛ-6 имели положительную связь с RANKL ($r_s = 0,310$; $p < 0,05$) и отрицательную с индексом OPG/RANKL ($r_s = -0,298$; $p < 0,05$). Индекс OPG/RANKL положительно коррелировал с уровнями OPG ($r_s = 0,423$; $p < 0,05$) и отрицательно – с концентрацией RANKL ($r_s = -0,903$; $p < 0,05$).

Также у женщин постменопаузального возраста с СНМ были выявлены отрицательные корреляции (Рисунки 3 и 4) уровней 25(OH)D с показателями ИЛ-1 β ($r_s = -0,192$; $p = 0,0187$), ФНО- α ($r_s = -0,245$; $p = 0,0025$), миостатина ($r_s = -0,446$; $p < 0,0001$). Кроме того, была установлена положительная корреляция между уровнями ФНО- α и миостатина ($r_s = 0,281$; $p = 0,0005$).

Корреляционный анализ уровней цитокинов, миостатина, витамина D, половых гормонов с результатами анкетирования женщин с СНМ показал связи между значениями цитокинов и баллами, полученными при заполнении женщинами опросника OAB-q (Таблица 1).

На рисунке 5 представлена корреляция ($r_s = 0,265$; $p = 0,001$) сывороточных значений миостатина у женщин с СНМ с дискомфортом, связанным с произвольными выделениями небольшого количества мочи (3-й вопрос опросника OAB-q SF).

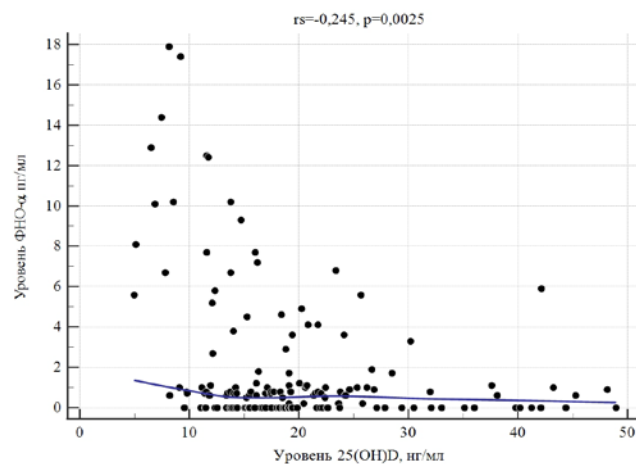
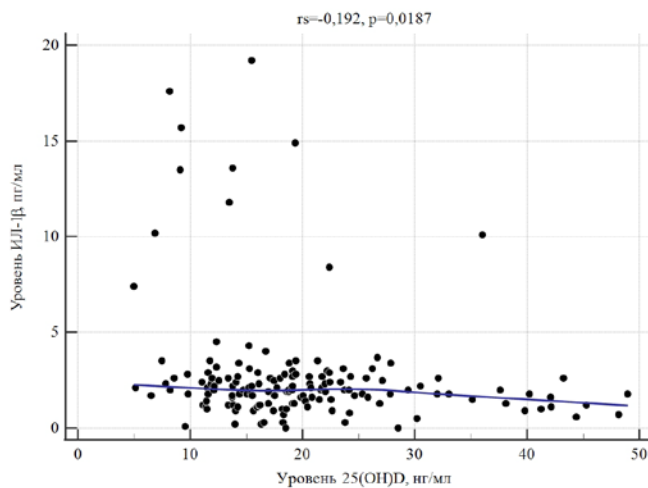


Рисунок 3 – Диаграмма рассеяния ранговой корреляции Спирмена уровней 25(ОН)D с показателями ИЛ-1β и ФНО-α в сыворотке крови у женщин с СНМ

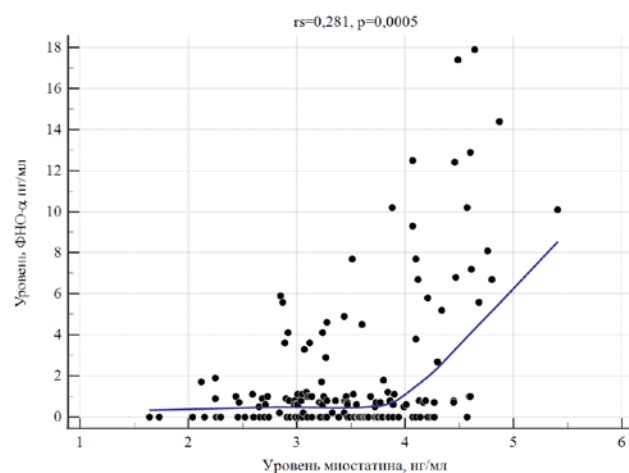
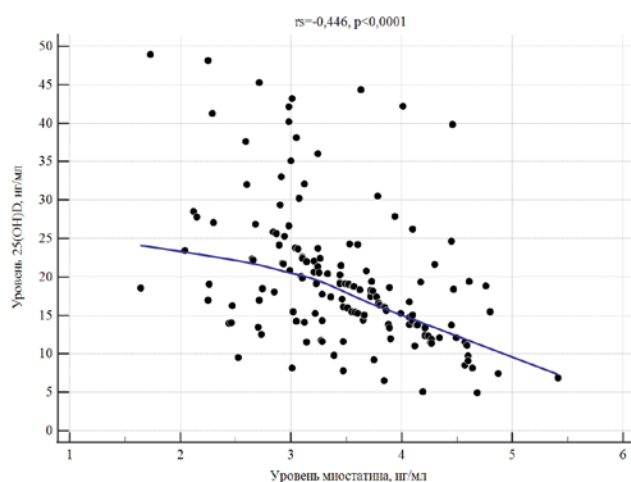


Рисунок 4 – Диаграмма рассеяния ранговой корреляции Спирмена значений миостатина с уровнями 25(ОН)D и ФНО-α в сыворотке крови у женщин с СНМ

Кроме того, проведение корреляционного анализа позволило выявить положительные ассоциации между содержанием в сыворотке крови миостатина и выраженностью отдельных признаков СНМ, определяемых баллами по следующим вопросам опросника OAB-q: 1-му вопросу ($rs=0,415$; $p<0,0001$), 2-му вопросу ($rs=0,284$; $p=0,0003$), 5-му вопросу ($rs=0,276$; $p=0,0006$). Также установлена положительная связь показателей миостатина с суммой баллов по опроснику OAB-q ($rs=0,284$; $p=0,0004$) (Рисунок 6).

Результаты проведённого корреляционного анализа между уровнями 25(ОН)D в сыворотке крови и выраженностью клинических признаков СНМ представлены в таблице 2.

Необходимо отметить, что выявленные корреляционные связи клинических проявлений СНМ с показателями миостатина были положительными, а со значениями 25(ОН)D – отрицательными.

Таблица 1 – Корреляционные связи между уровнями цитокинов и результатами опроса женщин с СНМ по опроснику OAB-q (n=150)

Номер вопроса по опроснику OAB-q	ИЛ-1 β	ИЛ-4	ИЛ-6	ИЛ-10	ФНО- α	RANKL	OPG	OPG/ RANKL
OAB-q-3	-	0,172	-	0,192	-	-	-	-
OAB-q-5	0,168	-	-	-	-	-	-	-
OAB-q-7	-0,180	-	-	-	-	-	-	-
OAB-q-8	-	-	-	-	0,207	-	-	-
OAB-q-9	-	-	-	0,239	-	-	-	-
Сумма OAB-q-1-13	-	-	-	-	0,171	-	-	-

Примечание: указаны только статистически значимые ($p < 0,05$) значения коэффициентов корреляции.

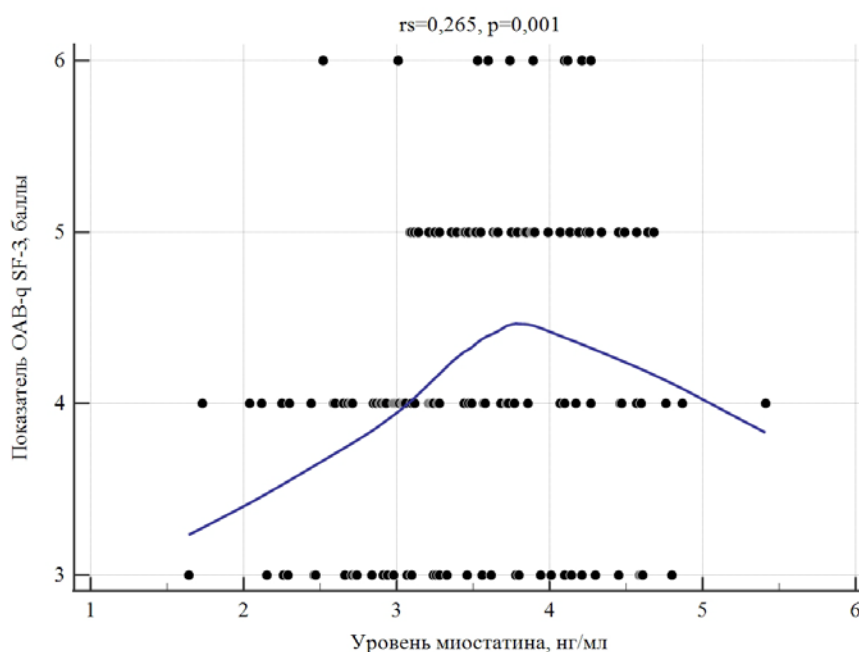


Рисунок 5 – Диаграмма рассеяния ранговой корреляции Спирмена между уровнями миостатина в сыворотке крови у женщин с СНМ и баллами по 3-му вопросу опросника OAB-q SF

Следует отметить, что были выявлены 2 корреляционные связи симптомов СНМ с уровнями половых гормонов.

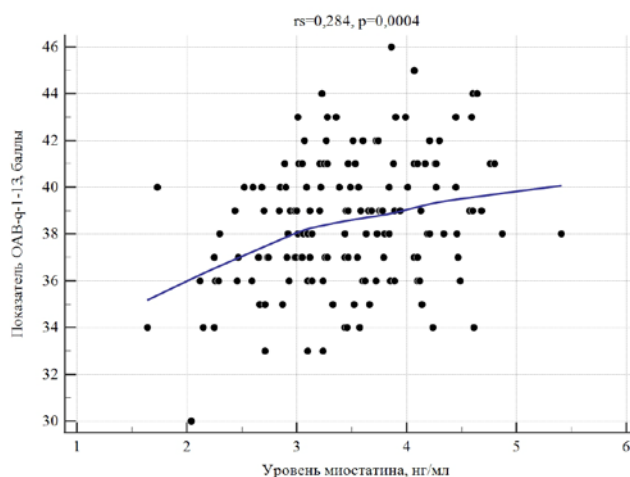


Рисунок 6 – Диаграмма рассеяния ранговой корреляции Спирмена между уровнями миостатина в сыворотке крови у женщин с СНМ и суммой баллов по опроснику OAB-q

Таблица 2 – Показатели коэффициентов ранговой корреляции Спирмена между уровнями витамина D и выраженностью клинических признаков стрессовой формы недержания мочи по опросникам OAB-q SF и OAB-q (n=150)

Опросник	Номер вопроса по опроснику	25(OH)D	P
OAB-q SF	OAB-q SF-3	-0,349	<0,05
OAB-q	OAB-q-1	-0,457	<0,05
	OAB-q-2	-0,366	<0,05
	OAB-q-3	-0,233	<0,05
	OAB-q-5	-0,340	<0,05
	Сумма OAB-q-1-13	-0,352	<0,05

Примечание: указаны только достоверные значения коэффициентов корреляции.

Были установлены отрицательные корреляции между концентрациями в сыворотке крови женщин с СНМ эстрадиола и количеством баллов по 7-му вопросу опросника OAB-q ($rs=-0,264$; $p<0,05$), прогестерона и количеством баллов по 11-му вопросу опросника OAB-q ($rs=-0,164$; $p<0,05$).

Проведённый 6-месячный курс терапии с включением в схему СНМ лечения препарата витамина D обусловил достоверное повышение сывороточной концентрации 25(OH)D в сыворотке крови у женщин основной группы II (Рисунок 7). До начала лечения уровни 25(OH)D в данной группе составляли 17,73 [13,81; 22,28] нг/мл, а после – 36,38 [32,64; 42,32] нг/мл ($p<0,001$). Использование стандартного лечения СНМ у женщин основной группы I не отразилось на содержании витамина D в сыворотке крови (18,76 [14,15; 23,7] нг/мл до лечения и 17,92 [13,04; 22,4] нг/мл после лечения; $p>0,05$). Поэтому показатели 25(OH)D после лечения в основной группе II были выше аналогичных показателей основной группы I ($p<0,01$) и группы контроля ($p<0,01$).

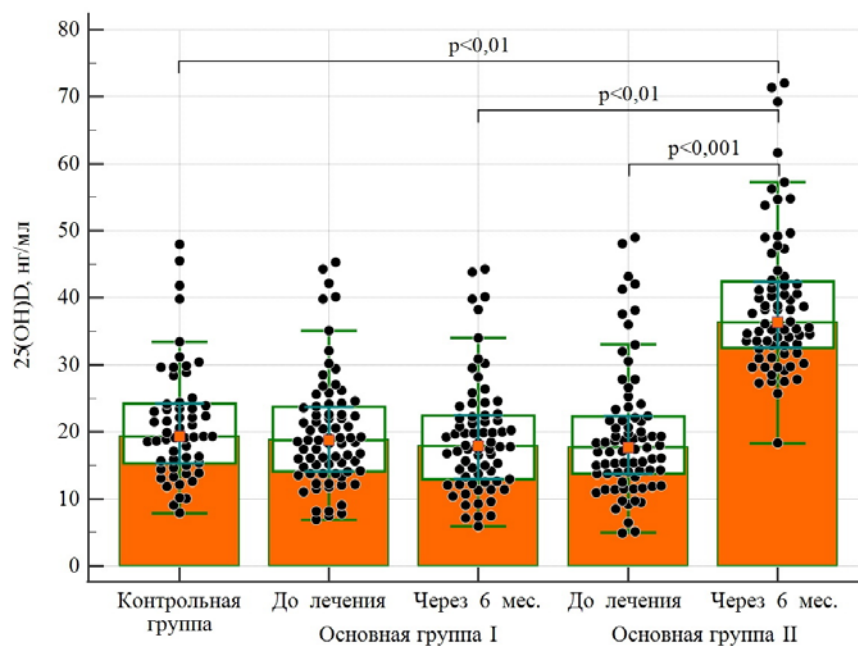


Рисунок 7 – Уровни 25(OH)D в сыворотке крови у женщин постменопаузального возраста с СНМ в динамике лечения в зависимости от использования препарата витамина D

Проведённый статистический анализ данных показал, что уровни ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, остеопротегерина и RANKL оставались на исходном уровне в обеих группах обследованных лиц вне зависимости от полученного лечения ($p>0,05$). В тоже время показатели ИЛ-10, ФНО- α и миостатина достоверно изменялись.

Изменения в динамике лечения показателя ИЛ-10 были выявлены в обеих группах (Рисунок 8). Исходный показатель до лечения в основной группе I составил 4,8 [2,7; 7,2] пг/мл, а после лечения – 5,1 [2,9; 7,5] пг/мл ($p=0,011$). Уровни ИЛ-10 до лечения в основной группе II составили 4,7 [2,3; 7,0] пг/мл, а после лечения – 5,5 [2,9; 8,9] пг/мл ($p<0,001$). Необходимо подчеркнуть, что после лечения в обеих группах уровни ИЛ-10 достигли нормальных значений, характерных для условно здоровых лиц аналогичного возраста (5,8 [3,6; 9,7] пг/мл), и статистически не отличались от показателя группы контроля ($p>0,05$).

У женщин с СНМ после 6-месячного курса терапии изменились и значения ФНО- α (Рисунок 9). Для обеих групп было характерно снижение этого показателя ($p<0,001$). Однако уровни данного цитокина после лечения в группе I оставались достоверно более высокими, чем в группе II ($p<0,05$).

Уровень ФНО- α до и после лечения в основной группе I составил 0,6 [0,0; 1,5] пг/мл и 0,5 [0,0; 1,1] пг/мл соответственно. В основной группе II значения ФНО- α до лечения составили 0,7 [0,0; 1,2] пг/мл, а после – 0,0 [0,0; 0,6] пг/мл ($p<0,001$).

Патогенетическая эффективность препарата витамина D в лечении стрессового недержания мочи у женщин постменопаузального возраста была показана при оценке уровней миостатина в динамике лечения (Рисунок 10).

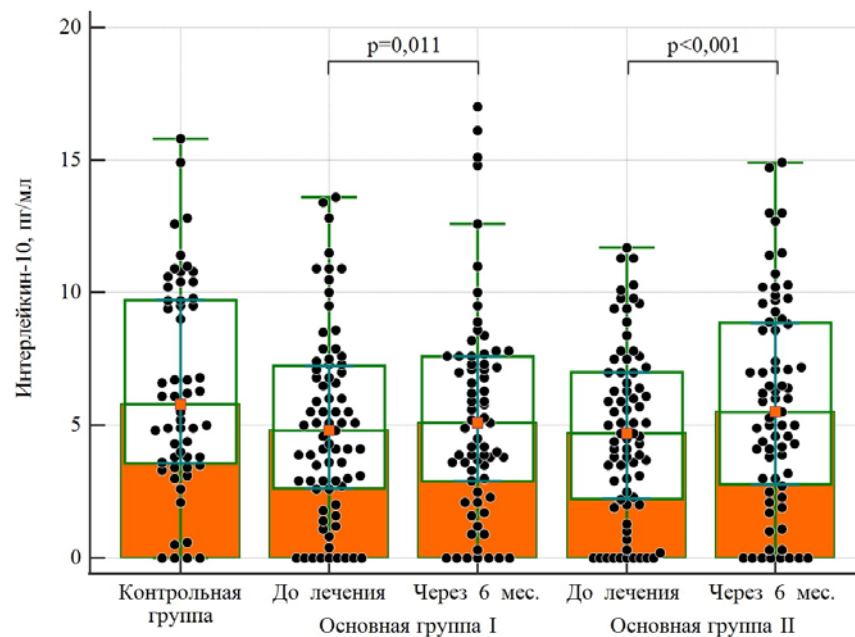


Рисунок 8 – Уровни ИЛ-10 в сыворотке крови у женщин постменопаузального возраста с СМ в динамике лечения в зависимости от использования препарата витамина D

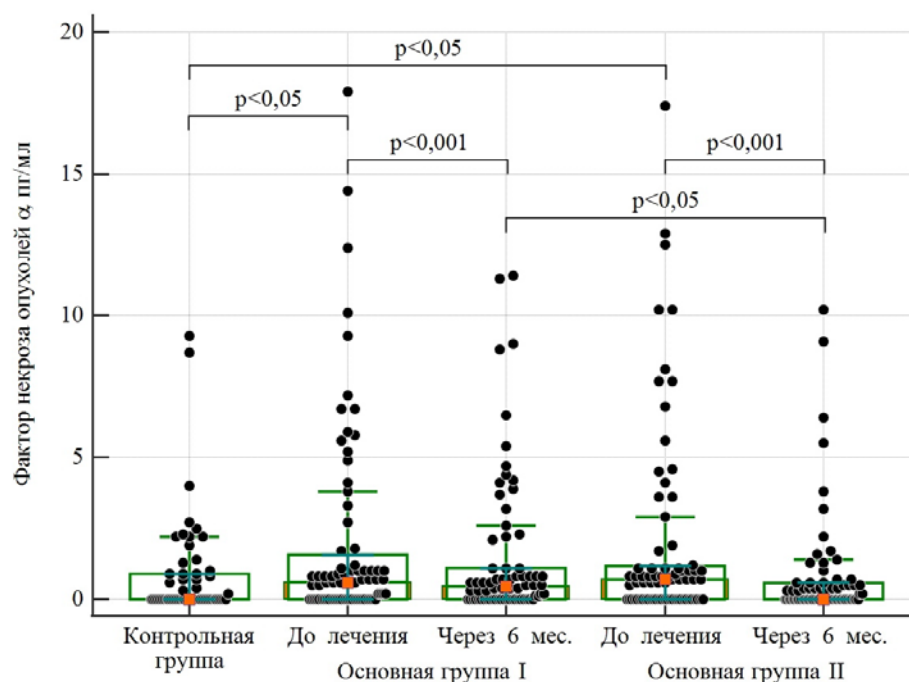


Рисунок 9 – Уровни ФНО-α в сыворотке крови у женщин постменопаузального возраста с СМ в динамике лечения в зависимости от использования препарата витамина D

Установлено, что значения миостатина в основной группе I, получавшей стандартную терапию, после лечения оставались на прежнем уровне ($p>0,05$). Значения показателя до лечения в этой группе составили 3,56 [3,05; 4,10] нг/мл, а после – 3,35 [2,79; 4,00] нг/мл.

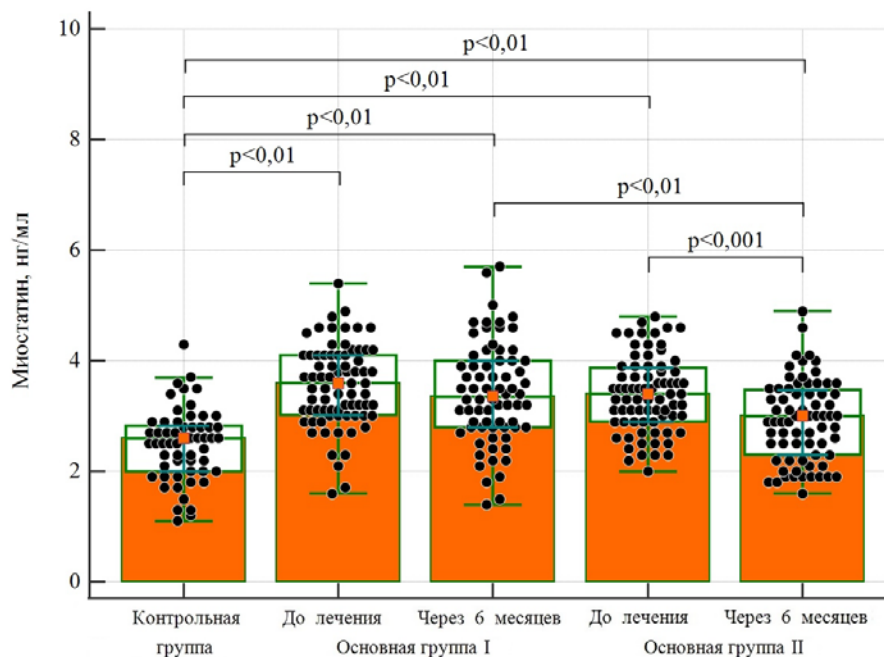


Рисунок 10 – Уровни миостатина в сыворотке крови у женщин постменопаузального возраста с СНМ в динамике лечения в зависимости от использования препарата витамина D

В основной группе II, пациенты которой дополнительно принимали препарат витамина D, сывороточные концентрации миостатина достоверно снижались ($p<0,001$). Значения показателя до лечения во второй группе составили 3,36 [2,94; 3,86] нг/мл, а после лечения – 2,95 [2,30; 3,44] нг/мл. Следует отметить, что уровни миостатина в основной группе II после лечения были достоверно ниже, чем в основной группе I ($p<0,01$), хотя и не снижались до уровня условной нормы группы контроля ($p<0,01$).

Концентрации изученных половых гормонов не изменялись в ответ на проводимое лечение, в том числе на приём препарата витамина D.

Наряду с лабораторными данными были проанализированы и результаты анкетирования женщин с СНМ в динамике лечения. При анализе ответов пациентов по опроснику OAB-q SF статистически значимые различия были выявлены только по баллам, полученным при ответе на 3-й вопрос. Благоприятная динамика к снижению количества баллов по этому вопросу была характерна и для группы I, и для группы II ($p<0,001$). Однако после лечения женщины группы II, которые принимали витамин D, имели по этому вопросу более низкие показатели баллов, чем пациентки группы I ($p=0,003$).

Сравнительный анализ проявлений СНМ по данным опросника OAB-q показал достоверное ($p<0,001$) снижение показателей балльной оценки симптомов в обеих группах лиц после 6-ти месяцев назначенного лечения по всем 13 пунктам опросника (Таблица 3). Также на фоне проводимой терапии в обеих группах зарегистрировано достоверное улучшение качества жизни, оцениваемое по сумме баллов опросника OAB-q ($p<0,001$). Однако и по отдельным вопросам, и по общему количеству баллов опросника OAB-q лучший эффект лечения был достигнут при использовании препарата витамина D ($p<0,001$).

Таблица 3 – Выраженность клинических признаков СНМ у женщин постменопаузального возраста по данным опросника ОАВ-q в динамике лечения в зависимости от использования препарата витамина D (баллы, Ме [Q1; Q3])

Номер вопроса по опроснику ОАВ-q	Основная группа I		Основная группа II		Р между группами после лечения
	до лечения (n=75)	после лечения (n=70)	до лечения (n=75)	после лечения (n=71)	
1	2 [2; 3]	2 [1; 2] *	2 [2; 3]	2 [1; 2] *	-
2	3 [2,5; 3]	2 [2; 3] *	3 [3; 3]	2 [2; 3] *	-
3	3 [3; 4]	3 [2; 3] *	4 [3; 4]	2 [2; 3] *	<0,001
4	3 [3; 3]	3 [2; 3] *	3 [3; 3]	2 [2; 3] *	-
5	2 [2; 3]	2 [1; 2] *	2 [2; 3]	2 [1; 2] *	-
6	3 [2; 3]	2 [2; 3] *	3 [3; 3]	2 [2; 3] *	-
7	4 [3; 4]	3 [2; 4] *	3 [3; 4]	2 [1,5; 3] *	<0,001
8	2 [2; 3]	2 [1; 2] *	2 [2; 3]	2 [1; 2] *	-
9	4 [3; 4]	3 [2; 4] *	3 [3; 4]	2 [1; 3] *	<0,001
10	1 [1; 2]	1 [1; 1] *	1 [1; 2]	1 [1; 1] *	-
11	4 [3; 4,5]	3 [3; 4] *	4 [4; 4]	3 [3; 4] *	-
12	3 [3; 4]	3 [2; 3] *	3 [3; 4]	3 [2; 4] *	-
13	3 [3; 4]	3 [2; 3] *	3 [3; 4]	2 [2; 3] *	-
Сумма по всем вопросам	38 [36; 40]	31 * [29; 32,8]	39 [37; 40,5]	29 * [27; 31]	<0,001

Примечание: * – достоверное изменение показателя в группе в динамике лечения ($p < 0,001$); женщины с СНМ основной группы I получали стандартную терапию, а основной группы II – стандартную терапию и препарат витамина D.

ВЫВОДЫ

В диссертации представлено теоретическое обоснование и достигнуто новое решение актуальной научной задачи современной медицины – на основании комплексного анализа иммунных параметров в совокупности с клиническими и гормональными характеристиками расширены представления об иммуновоспалительных нарушениях при стрессовом недержании мочи у женщин постменопаузального возраста и показана возможность их коррекции с помощью назначения холекальциферола.

1. Женщины постменопаузального возраста с СНМ по сравнению с условно здоровыми женщинами аналогичного возраста характеризуются увеличенными сывороточными значениями ФНО- α ($p = 0,007$), миостатина ($p < 0,001$), низкими концентрациями ИЛ-10 ($p = 0,023$) и не имеют изменений сывороточных уровней

25(OH)D и половых гормонов эстрадиола, эстриола свободного, тестостерона свободного, ФСГ, ЛГ, прогестерона ($p > 0,05$).

2. У женщин постменопаузального возраста с СНМ уровни отдельных цитокинов характеризуются ($p < 0,05$) наличием корреляционных связей между собой (ИЛ-1 β с ФНО- α : $rs = 0,216$; ИЛ-6 с RANKL: $rs = 0,31$; ФНО- α с миостатином: $rs = 0,281$; ИЛ-6 с индексом OPG/RANKL: $rs = -0,298$), а также отрицательных ассоциаций ИЛ-1 β , ФНО- α , миостатина с показателем витамина D (соответственно $rs = -0,192$, $rs = -0,245$, $rs = -0,446$).

3. Отдельные клинические признаки СНМ имеют ($p < 0,05$) положительные корреляции с уровнями ИЛ-1 β , ИЛ-4, ФНО- α (по 1 ассоциации), ИЛ-10 (2 ассоциации), миостатина (4 ассоциации) и отрицательные связи с показателями 25(OH)D (5 ассоциаций), эстрадиола (1 ассоциация), прогестерона (1 ассоциация), причём общая балльная оценка по опроснику OAB-q характеризуется прямой корреляцией с концентрациями ФНО- α ($rs = 0,171$) и миостатина ($rs = 0,284$), а также обратной корреляцией с концентрациями 25(OH)D ($rs = -0,352$).

4. Проведение стандартного курса консервативной терапии стрессового недержания мочи в течение 6 месяцев у женщин постменопаузального возраста способствует регрессу клинической симптоматики СНМ, улучшению качества жизни больных (по опроснику OAB-q; $p < 0,001$), снижению концентраций ФНО- α ($p < 0,001$) и увеличению уровней ИЛ-10 ($p < 0,05$), при этом стандартное лечение не влияет на сывороточные уровни ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, OPG, RANKL, миостатина, 25(OH)D, половых гормонов ($p > 0,05$).

5. Схема лечения женщин с СНМ, включающая наряду со стандартным курсом консервативной терапии приём холекальциферола, приводит к нарастанию сывороточной концентрации 25(OH)D ($p < 0,01$), более выраженному снижению содержания ФНО- α в сыворотке крови ($p < 0,05$), обеспечивает значительное снижение сывороточных концентраций миостатина ($p < 0,001$), а также позволяет улучшить клиническую эффективность лечения как по отдельным признакам (3-й вопрос опросника OAB-q SF и 3-й, 7-й, 9-й вопросы опросника OAB-q; $p < 0,001$), так и по сумме баллов опросника OAB-q ($p < 0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Учитывая чрезвычайно высокую распространённость дефицита витамина D у женщин в постменопаузе и его роль в прогрессировании симптоматики и ухудшении качества жизни женщин, страдающих стрессовым недержанием мочи, рекомендуется рассмотреть вопрос о необходимости включения данной категории лиц в перечень показаний для определения сывороточного уровня 25(OH)D.

2. Женщинам постменопаузального возраста, страдающим СНМ, перед инициацией лечения необходимо рекомендовать наряду со стандартным клинико-лабораторным обследованием определение концентраций 25(OH)D, ИЛ-10, ФНО- α , а также уровней миостатина, как показателя, связанного с тяжестью течения СНМ и качеством жизни пациентов.

3. Женщинам постменопаузального возраста, страдающим стрессовым недержанием мочи, с целью повышения эффективности лечения наряду со стандартным курсом терапии (модификация образа жизни, тренировка мочевого

пузыря и мышц тазового дна, медикаментозная терапия) необходимо назначать препараты витамина D в насыщающей (7000 МЕ/сутки) либо поддерживающей (1000 МЕ/сутки) дозировке в зависимости от исходной концентрации 25(OH)D в сыворотке крови.

4. Результаты представленного диссертационного исследования необходимо использовать в образовательном процессе при обучении студентов старших курсов высших медицинских учебных заведений и в программах последипломной подготовки врачей, а также включить их в соответствующие методические документы по стрессовому недержанию мочи.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований иммунных механизмов в патогенезе СНМ у женщин как постменопаузального возраста, так и различных других возрастных, этнических групп. Для более глубокой и полноценной оценки иммунопатогенеза СНМ целесообразно проведение исследований возможного участия в этом других и не изученных в этой работе факторов врождённого и адаптивного иммунитета, в том числе как гуморальных, так и клеточных, а также изучение функции иммунорегуляторных генов (генетические полиморфизмы, эпигенетика и т.д.). Не менее важным видится и изучение особенностей иммунных нарушений при развитии СНМ у женщин в зависимости от причинного фактора (например, при ожирении, при хроническом стрессе и т.д.), при наличии сопутствующих заболеваний.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Уровни витамина D у женщин постменопаузального возраста со стрессовой формой недержания мочи / Г. А. Игнатенко, Н. А. Резниченко, **Р. Р. Геворкян**, З. С. Румянцева, Э. А. Майлян, К. Е. Ткаченко // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины – 2022. – Т. 12, № 3. – С. 28-34. **[РИНЦ, ВАК, КЗ]** *(Соискатель провёл поиск, анализ и обобщение литературных данных, сбор клинического материала и статистическую обработку данных исследования, сформулировал выводы)*

2. Резниченко, Н. А. Уровни половых гормонов у женщин постменопаузального возраста со стрессовой формой недержания мочи / Н. А. Резниченко, **Р. Р. Геворкян**, К. Е. Ткаченко, Н. А. Дашкина // Медико-социальные проблемы семьи. – 2022. – Т. 27, № 3. – С. 39-45. **[РИНЦ]** *(Соискатель выполнил клиническую часть работы, статистическую обработку данных, анализ литературных источников, обобщение результатов)*

3. **Геворкян, Р. Р.** Исследование уровней противовоспалительных цитокинов – интерлейкина-4 и интерлейкина-10, у женщин со стрессовым недержанием мочи в постменопаузе / Р. Р. Геворкян // Университетская клиника. – 2022. – № 4. – С. 25-30. **[РИНЦ]**

4. **Геворкян, Р. Р.** Уровни провоспалительных цитокинов у женщин постменопаузального возраста со стрессовой формой недержания мочи /

Р. Р. Геворкян // Медико-социальные проблемы семьи. – 2022. – Т. 27, № 4. – С. 25-30. **[РИНЦ]**

5. Резниченко, Н. А. Показатели миостатина при стрессовом недержании мочи у женщин в постменопаузе / Н. А. Резниченко, **Р. Р. Геворкян** // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины – 2023. – Т. 13, № 1. – С. 40-45. **[РИНЦ, ВАК, КЗ]** (*Соискатель отобрал пациентов в исследование, выполнил статистическую обработку данных, сформулировал выводы*)

6. Уровни витамина D и миостатина у женщин постменопаузального возраста со стрессовым недержанием мочи / Э. А. Майлян, **Р. Р. Геворкян**, Н. А. Резниченко, К. Е. Ткаченко // Человек и его здоровье. – 2024. – Т. 27, № 4. – С. 31–38. **[Ядро РИНЦ, RSCI, ВАК, К2]** (*Соискатель провёл поиск, анализ и обобщение литературных данных, подготовил текст статьи, сформулировал выводы*)

7. Влияние витамина D на уровни цитокинов при стрессовом недержании мочи / **Р. Р. Геворкян**, Н. А. Резниченко, Н. И. Костецкая, И. Г. Немсадзе, Д. Э. Майлян // Университетская клиника – 2024. – № 4. – С. 30-36. **[РИНЦ, ВАК, К2]** (*Соискатель провёл анализ литературных данных, сбор клинического материала исследования, сформулировал выводы*)

8. **Геворкян, Р. Р.** Уровни витамина D у женщин постменопаузального возраста со стрессовой формой недержания мочи / Р. Р. Геворкян, К. Е. Ткаченко // Сборник докладов VIII Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста», Рязань, 21 октября 2022 г. – Рязань, 2022. – С. 22-23. **[РИНЦ]**

9. **Геворкян, Р. Р.** Уровни фактора некроза опухоли-альфа у женщин постменопаузального возраста со стрессовой формой недержания / Р. Р. Геворкян // Неделя науки - 2022: материалы Международного молодёжного форума. – Ставрополь: СтГМУ, 2022. – С. 666-668. **[РИНЦ]**

10. **Геворкян, Р. Р.** Корреляционные связи уровней витамина D с выраженностью клинических проявлений стрессового недержания мочи / Р. Р. Геворкян // Университетская клиника. – «Наука побеждать ... болезнь» : материалы VI Международного медицинского форума Донбасса, 15-16 декабря 2022 г., Донецк. – Донецк, 2022. – Приложение. – С. 188-189.

11. **Геворкян, Р. Р.** Частота регистрации различных уровней 25(ОН)D в сыворотке крови у женщин постменопаузального возраста со стрессовым недержанием мочи / Р. Р. Геворкян // Университетская клиника. – «Наука побеждать ... болезнь» : материалы VI Международного медицинского форума Донбасса, 15-16 декабря 2022 г., Донецк. – Донецк, 2022. – Приложение. – С. 189-190.

12. Резниченко, Н. А. Показатели насыщенности витамином D у женщин со стрессовой формой недержания мочи в постменопаузе / Н. А. Резниченко, **Р. Р. Геворкян**, Э. А. Майлян, К. Е. Ткаченко // Материалы конгресса «XVI Международный конгресс по репродуктивной медицине», Москва, 17–20 января, 2023. – М., 2023 – С. 78-79.

13. **Геворкян, Р. Р.** Эффективность витамина D в лечении женщин постменопаузального возраста со стрессовой формой недержания мочи /

Р. Р. Геворкян // XVII Всероссийская Научно-практическая конференция «Рациональная фармакотерапия в урологии – 2023»: сб. тезисов, 9-10 февраля 2023 г., Москва. – М., 2023. – С. 31-32.

14. **Геворкян, Р. Р.** Гормональный профиль женщин постменопаузального возраста со стрессовой формой недержания мочи / Р. Р. Геворкян, Н. А. Резниченко, К. Е. Ткаченко // Боткинские чтения: сб. тезисов Всероссийского терапевтического конгресса с международным участием, 20-21 апреля 2023 г., Санкт-Петербург. – СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2023. – С. 64. [РИНЦ]

15. **Геворкян Р. Р.** Ассоциации показателей витамина D и миостатина при стрессовом недержании мочи у женщин постменопаузального возраста / Р. Р. Геворкян, Э. А. Майлян, К. Е. Ткаченко // Боткинские чтения: сб. тезисов Всероссийского терапевтического конгресса с международным участием, 20-21 апреля 2023 г., Санкт-Петербург. – СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2023. – С. 64-65. [РИНЦ]

16. Уровни отдельных цитокинов у женщин со стрессовой формой недержания мочи в постменопаузе / **Р. Р. Геворкян**, Н. А. Резниченко, Э. А. Майлян, К. Е. Ткаченко // Боткинские чтения: сб. тезисов Всероссийского терапевтического конгресса с международным участием, 20-21 апреля 2023 г., Санкт-Петербург. – СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2023. – С. 65. [РИНЦ]

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИЛ	– интерлейкин
ЛГ	– лютеинизирующий гормон
НМ	– недержание мочи
СНМ	– стрессовое недержание мочи
ФНО	– фактор некроза опухоли
ФСГ	– фолликулостимулирующий гормон
25(ОН)D	– 25-гидроксивитамин D
Me	– медиана
OAB-q	– дополнительный опросник для оценки недержания мочи The Overactive Bladder Questionnaire
OAB-q SF	– основной опросник для оценки недержания мочи The Overactive Bladder Questionnaire Short Form
OPG	– остеопротегерин
Q1; Q3	– интерквартильный размах
RANKL	– лиганд активатора рецептора ядерного фактора κB
rs	– коэффициент ранговой корреляции Спирмена