

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения

высшего образования "Ставропольский

государственный медицинский

университет" Министерства

здравоохранения Российской Федерации

Мажаров В. Н.

« 27 » ноября 2025 г.



ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической ценности
диссертационной работы Геворкяна Рудольфа Рафаельевича на тему:
«Иммунные нарушения при стрессовом недержании мочи у женщин и их
коррекция холекальциферолом», представленную на соискание учёной
степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.7. Иммунология

Актуальность темы диссертационной работы

Недержание мочи (НМ) является одним из самых распространённых
урологических заболеваний у женщин. Согласно отечественным
исследованиям, до 40% женского населения отмечают симптомы
непроизвольного выделения мочи. Причём более половины всех случаев
инконтиненции приходится на долю стрессового недержания мочи (СНМ).
Патология у женщин оказывает негативное влияние на социальные,
физические, психологические, профессиональные и сексуальные аспекты
жизни, существенно снижая качество жизни.

Патогенетические механизмы СНМ достаточно сложные и требуют
дальнейшего изучения. Считается, что в патогенез заболевания вовлечены и
иммунные нарушения.

Доказательства этому получены в недавно выполненных
экспериментальных работах. Показано, что провоспалительные
интерлейкины – IL-1 и IL-6, воздействуя на фибробласты, способны
вызывать деградацию внеклеточной матрицы, повышение активности
металлопротеиназ MMP-2 и MMP-9, а также снижение уровня коллагена.
ФНО- α обладает способностью ингибировать дифференцировку клеток
рабдосфинктера уретры, вызывать апоптоз клеток скелетных мышц.

Миостатин, являясь цитокином суперсемейства трансформирующего
фактора роста бета, подавляет миогенез в скелетных мышцах, снижает

пролиферацию и дифференцировку сателлитных клеток сфинктера уретры, способствуя развитию фиброза и признаков недержания мочи,

Несмотря на достигнутый в последние годы прогресс в исследовании иммунопатогенеза СНМ, конкретные молекулярные патогенетические механизмы СНМ до сих пор не установлены. Не изучено взаимодействие иммунных факторов друг с другом, не определена связь цитокинов с клиническими проявлениями заболевания, не обозначены подходы к коррекции иммунных нарушений при СНМ у женщин в постменопаузе. Не изучено влияние витамина D на иммунные факторы при СНМ и не обосновано его применение при данном заболевании. В связи с вышеизложенным диссертационная работа Геворкяна Р.Р. является актуальной и своевременной.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная ценность исследования заключается в получении новых данных об участии иммунных механизмов в патогенезе СНМ. Установлены нарушения цитокинового баланса у женщин постменопаузального возраста со стрессовым недержанием мочи, характеризующиеся увеличением продукции ФНО- α и миостатина, а также снижением уровней противовоспалительного цитокина IL-10.

Впервые показаны взаимосвязи между клиническими проявлениями стрессового недержания мочи и иммунными факторами у женщин постменопаузального возраста. Установлены положительные корреляции отдельных клинических признаков СНМ со значениями IL-1 β , IL-4, ФНО- α , миостатина, что подтверждает патогенетическую роль иммунных показателей при вышеуказанном заболевании.

Впервые выявлены отрицательные ассоциации уровня 25(OH)D с концентрациями ИЛ-1 β , ФНО- α и миостатина. Вышеизложенные результаты, а также высокая распространённость недостаточности и дефицита витамина D среди пациентов послужили обоснованием к проведению коррекции витаминного статуса, направленной на нормализацию иммунной реактивности.

Впервые показаны иммунологические (снижение уровня ФНО- α , миостатина) и клинические эффекты витамина D у женщин постменопаузального возраста со стрессовым недержанием мочи.

Всё это позволило автору патогенетически обосновать использование препарата холекальциферола в комплексной терапии женщин постменопаузального возраста с вышеуказанным заболеванием.

Теоретическая и практическая значимость диссертационной работы

Несомненная теоретическая значимость работы заключается в значительном расширении имеющихся на сегодняшний день представлений о патогенезе СНМ. В работе раскрыты иммунные нарушения, играющие важную роль в возникновении, развитии и прогрессировании заболевания, что открывает новое направление в изучении патогенеза СНМ и подчёркивает необходимость использования при этом достижений современной иммунологии.

Результаты, полученные в настоящем исследовании, могут быть использованы в практическом здравоохранении. Автором разработана и апробирована иммунологически обоснованная схема лечения при СНМ. Следует отметить, что предложенная схема терапии холекальциферолом не только обоснована и целесообразна, но также доступна и проста в практическом использовании. Внедрение данного подхода позволило повысить клиническую эффективность терапии СНМ, а также в значительной мере нивелировать исходный цитокиновый дисбаланс.

Значимость полученных результатов для развития соответствующей отрасли науки

Диссертационная работа Геворкяна Р.Р. «Иммунные нарушения при стрессовом недержании мочи у женщин и их коррекция холекальциферолом» является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи по совершенствованию знаний о патогенезе СНМ, определению иммунных механизмов и роли витамина D в патогенезе стрессового недержания мочи у женщин постменопаузального возраста. В диссертационном исследовании обосновано использование холекальциферола для повышения эффективности лечения данной категории пациентов.

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости дальнейших фундаментальных и клинических исследований иммунных нарушений при СНМ с целью совершенствования подходов к лечению и профилактике данной патологии.

Личный вклад автора

Диссертационная работа и автореферат являются самостоятельным научным трудом автора. Автором под руководством научного руководителя сформулирована идея работы, обоснована актуальность и необходимость проведения исследования, определены цель и задачи исследования. Автором самостоятельно проведен информационно-патентный поиск, анализ современного состояния проблемы по данным научной литературы, определена программа работы. Все этапы работы выполнены автором лично. Самостоятельно проведен отбор пациентов в исследование с учетом критериев включения и исключения, собраны, проанализированы и обобщены их клинические данные. Соискателем лично осуществлялось наблюдение за пациентами в динамике лечения. Автором самостоятельно проведена статистическая обработка полученных в ходе исследования данных, проанализированы результаты исследования, сформулированы основные положения, выводы и практические рекомендации.

Диссертация и автореферат написаны лично автором, полученные результаты и их обсуждение свидетельствуют о достижении автором поставленной цели и выполнении задач.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты исследования, выводы и практические рекомендации диссертации Геворкяна Р.Р. на тему «Иммунные нарушения при стрессовом недержании мочи у женщин и их коррекция холекальциферолом» целесообразно использовать при назначении комплексного обследования и лечения женщинам постменопаузального возраста, страдающим СНМ.

Целесообразно определение сывороточных концентраций витамина D, цитокинов, миостатина женщинам с СНМ, наряду со стандартным клинико-лабораторным обследованием.

С целью повышения эффективности лечения женщин постменопаузального возраста с СНМ в дополнение к стандартному курсу терапии рекомендуется назначать препараты витамина D. Дозу препарата необходимо подбирать дифференцированно, с учетом исходной концентрации 25(OH)D в сыворотке крови. Рекомендации настоящего диссертационного исследования можно включить в методические документы по оказанию медицинской помощи пациентам со стрессовым недержанием мочи и внедрить в практику работы медицинских учреждений.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация Геворкяна Р. Р. на тему «Иммунные нарушения при стрессовом недержании мочи у женщин и их коррекция холекальциферолом» соответствует паспорту специальности 3.2.7. Иммунология.

Достоверность и апробация результатов исследования

Степень достоверности полученных результатов обеспечена репрезентативным объемом выборки обследованных пациентов, использованием адекватных методов статистического анализа полученных данных. Проверка статистических гипотез осуществлялась при допустимом в медико-биологических исследованиях 5% уровне значимости.

Материалы диссертации были представлены на различных научных мероприятиях, в том числе на 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).

По результатам диссертационной работы опубликовано 7 научных статей, из них 4 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

Содержание и оформление диссертационной работы

Работа изложена на 128 страницах и построена по традиционному плану. Она состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы.

Во введении отражено обоснование темы диссертационной работы, сформулирована цель и задачи исследования, отмечена научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследования, сформулированы основные положения, выносимые на защиту, отмечена степень достоверности результатов, представлена информация об апробации результатов и отражен личный вклад автора диссертации.

В обзоре литературы проанализированы современные научные данные по теме диссертации, охарактеризована актуальность СНМ, распространённость и медико-социальная значимость, факторы риска заболевания. Весьма детально, глубоко проанализированы имеющиеся данные о роли иммунных механизмов в патогенезе СНМ. Очень подробно и критически освещены результаты отечественных и зарубежных исследователей по применению витамина D в лечении пациентов с недержанием мочи.

В главе «Материалы и методы» представлены дизайн исследования, критерии включения и исключения. Описаны клинические и лабораторные методы. Дана характеристика методик определения витамина D, половых гормонов и цитокинов в сыворотке крови. Детально представлены использованные методы статистического анализа.

В 3-й главе подробно охарактеризован цитокиновый статус женщин постменопаузального возраста, больных СНМ и контрольной группы, а также выполнена оценка сывороточных концентраций миостатина. Установлены особенности продукции вышеуказанных иммуновоспалительных медиаторов при СНМ. Также изучен гормональный профиль и показатели витамина D. Представлена частота регистрации различных уровней 25(OH)D в сыворотке крови у женщин постменопаузального возраста с СНМ.

В главе 4 представлен детальный корреляционный анализ всех изученных показателей. Наиболее научно значимыми являются выявленные корреляционные связи выраженности клинических признаков СНМ с исследованными лабораторными показателями, которые отражают и подтверждают патогенетическую значимость провоспалительных цитокинов и витамина D в патогенезе патологии.

Глава 5 посвящена оценке иммунологической и клинической эффективности лечения женщин постменопаузального возраста с СНМ с применением препарата холекальциферола. Представлен детальный анализ изменений сывороточных концентраций витамина D, цитокинов, миостатина и других показателей в динамике лечения. Доказана благоприятная роль препарата витамина D в лечении женщин с СНМ.

В заключении, посвященном анализу и обсуждению результатов диссертационной работы, выполнены сопоставления и сравнения полученных выводов с данными других исследований. Детально проанализированы возможные патогенетические механизмы формирования иммунных нарушений. Учитывая иммуностропные свойства витамина D,

подтверждённые в работе, приведено патогенетическое обоснование его применения в схеме лечения женщин с СНМ.

Цели и задачи, поставленные в диссертации Геворкяна Р.Р., четко сформулированы и соответствуют объёму проведенных исследований. Основные научные положения, выносимые на защиту, аргументированы, научно доказаны и соответствуют цели работы.

При выполнении работы использованы современные методы исследования. Результаты, полученные в ходе исследования, статистически обработаны. По итогам проведенного исследования сделаны выводы и представлены практические рекомендации. Выводы обоснованы и в полной мере отражают результаты исследований.

По представленной диссертационной работе принципиальных замечаний нет. Единичные опечатки и стилистические неточности не оказывают существенного влияния на общую положительную оценку данного диссертационного исследования. Как существенное достоинство работы следует отметить научную объективность автора и в изложении результатов исследований, и в формировании выводов и практических рекомендаций.

Заключение

Диссертационная работа Геворкяна Рудольфа Рафаельевича «Иммунные нарушения при стрессовом недержании мочи у женщин и их коррекция холекальциферолом», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.7. Иммунология, выполненная под руководством д.м.н., профессора Майлян Эдуарда Апетнаковича, является завершённой научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача современного здравоохранения – определена и описана патогенетическая роль иммунных факторов в патогенезе стрессового недержания мочи у женщин постменопаузального возраста, обосновано использование холекальциферола в лечении данной патологии.

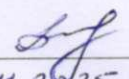
Таким образом, диссертация Геворкяна Рудольфа Рафаельевича «Иммунные нарушения при стрессовом недержании мочи у женщин и их коррекция холекальциферолом» по своей актуальности, новизне и практической значимости соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, установленным п.9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от

24.09.2013 года №842 (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. №335, от 20 марта 2021 г. №426, от 11 сентября 2021 г. №1539, от 26 октября 2023 г. №1786, от 25 января 2024 г. №62), а ее автор заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по научной специальности 3.2.7. Иммунология.

Ведущая организация подтверждает, что соискатель не является ее сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками.

Отзыв на диссертационную работу Геворкяна Р. Р. был заслушан и одобрен на заседании кафедры иммунологии с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России, (протокол № 5 от «24» ноября 2025 года.

Заведующая кафедрой иммунологии с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России, д. м. н., профессор


Л. Ю. Барычева
27. 11. 2025

Я, Барычева Людмила Юрьевна, даю согласие на обработку и размещение моих персональных данных в информационно-коммуникационной сети «Интернет» в целях осуществления действий, необходимых для проведения защиты диссертации в соответствии с нормами действующего законодательства Российской Федерации в части присуждения учёных степеней.


Л. Ю. Барычева

Подпись д.м.н., профессора Л. Ю. Барычевой заверяю:

27 11 2025 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Ставропольский государственный медицинский университет" (ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России). Адрес: 355017, Российская Федерация, Ставропольский край, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310. Электронная почта: postmaster@stgmu.ru. Официальный сайт: <https://stgmu.ru/>. Телефон: 8-(8652)-35-23-31.