

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук,  
доцента Радаевой Ольги Александровны  
на диссертационную работу Геворкяна Рудольфа Рафаельевича  
на тему «Иммунные нарушения при стрессовом недержании мочи у женщин  
и их коррекция холекальциферолом», представленную на соискание ученой  
степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.7. Иммунология

### Актуальность избранной темы

Стрессовое недержание мочи (СНМ) характеризуется непроизвольными потерями мочи, связанными с превышением внутрипузырного давления над максимальным уретральным давлением, в отсутствие сокращений детрузора. Термин «стрессовое недержание мочи» является общепризнанным, а под стрессом подразумеваются все факторы, приводящие к внезапному повышению внутрибрюшного давления (кашель, смех, чихание, поднятие тяжестей, переход из горизонтального положения в вертикальное и т.д.). Распространенность этого заболевания как в нашей стране, так и во многих других странах мира может достигать 30%. Прогрессивное увеличение продолжительности жизни и повышение требований к качеству жизни в любом возрастном периоде делает разработку новых лечебно-диагностических подходов к ведению данных пациентов особенно актуальной.

Существует множество факторов, которые играют роль в развитии СНМ. Утрата нормального тонуса соединительнотканых образований и связок, поддерживающих шейку мочевого пузыря и проксимальный отдел уретры, является основным патогенетическим звеном в развитии заболевания. Ведущие урологи и гинекологи мира озабочены поисками биологических маркеров развития дисфункции тазового дна и потенциальных мишеней для лекарственных воздействий.

В настоящее время все больше внимания исследователей привлекают многообразные плейотропные эффекты витамина D. Научные исследования последних двух десятилетий убедительно демонстрируют, что биологическая роль вышеуказанного витамина не ограничивается регуляцией костного метаболизма. Выявлены ассоциации дефицита витамина D с повышением риска и более тяжелым течением сердечно-сосудистых, онкологических, аллергических, аутоиммунных и эндокринных заболеваний. Патогенетически обоснованы предположения о возможном участии дефицита витамина D и в дегенеративных процессах, происходящих в мышцах и связочном аппарате тазового дна у женщин в постменопаузе.

Комплексная оценка влияния витамина D на клинические проявления, иммунологические и гормональные показатели позволит получить новые сведения о патогенезе СНМ и будет полезной для адекватного обращения с растущей демографической группой пациентов со стрессовым недержанием мочи. Безусловно, проблема нарушений мочеиспускания требует дальнейшего совершенствования диагностических и лечебных стратегий. Рациональный подход к данной проблеме позволит значительно снизить процент рецидивов заболевания, повысить процент выздоровления больных с данной патологией, что значительно улучшит качество жизни женщин со стрессовым недержанием мочи.

В связи с вышесказанным можно уверенно говорить, что диссертационная работа Геворкяна Рудольфа Рафаельевича посвящена актуальной теме – изучению иммунологических основ патогенеза стрессового недержания мочи у женщин постменопаузального возраста и патогенетическому обоснованию использования холекальциферола.

#### **Научная новизна исследования**

Целью диссертации является определение роли как иммунных нарушений, так и дефицита витамина D в патогенезе стрессового недержания мочи у женщин постменопаузального возраста, повышению эффективности лечения данной группы больных.

Научная новизна исследования заключается в проведении комплексного обследования женщин постменопаузального возраста, страдающих СНМ, с определением про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов, в том числе в динамике проводимого лечения. У женщин постменопаузального возраста со стрессовым недержанием мочи выявлен цитокиновый дисбаланс. Продемонстрированы взаимосвязи между клиническими проявлениями стрессового недержания мочи и изменениями иммунных факторов у женщин постменопаузального возраста. Представлено патогенетическое обоснование включения препарата витамина D в комплексную терапию женщин постменопаузального возраста, страдающих стрессовым недержанием мочи.

Автором был разработан, патогенетически обоснован и апробирован предложенный подход в лечении женщин, страдающих СНМ, заключающийся в приеме препарата витамина D по индивидуальным схемам, что позволило повысить эффективность стандартной терапии.

#### **Степень обоснованности и достоверности полученных результатов**

Работа была построена по логичному плану, который позволил выполнить поставленные задачи. Для достижения поставленной цели автором были определены 5 задач. Задачи выполнены. Достоверность полученных результатов диссертационного исследования, обоснованность

научных положений, выводов и практических рекомендаций определяется достаточным объемом выборки исследования (обследовано 150 женщин постменопаузального возраста с СНМ и 57 женщин группы контроля), применением современных лабораторных методов исследования, характеризующихся высокой чувствительностью и специфичностью, глубокой статистической обработкой материалов с использованием непараметрических методов и современного программного обеспечения.

Сформулированные соискателем положения, выводы и рекомендации, выносимые на защиту, обоснованы, не вызывают сомнений, корректны и полностью отвечают поставленным задачам, базируются на полученных данных и соответствуют материалу, представленному в публикациях. Практические рекомендации нацелены на решение задач повышения эффективности лечения стрессового недержания мочи. Основные научные положения работы прошли экспертизу при публикации в виде статей (7 публикаций), а также при обсуждении материалов диссертации на научных конференциях различного уровня.

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

Теоретическая и практическая значимость работы определяются важностью полученных результатов для совершенствования схем лечения женщин постменопаузального возраста, страдающих стрессовым недержанием мочи. В диссертации представлены теоретическое обобщение и практическое решение актуальной научной задачи – повышение эффективности лечения женщин с СНМ. Полученные результаты существенно расширили наши знания о патогенезе заболевания и о механизмах патогенетической терапии женщин, страдающих СНМ. Предложенная автором схема терапии стрессового недержания мочи у женщин в постменопаузе с использованием препарата витамина D проста в практическом использовании и доступна, позволяет повысить эффективность лечения стрессового недержания мочи у женщин постменопаузального возраста. Полученные результаты доказывают необходимость продолжения исследований патогенетических аспектов СНМ и дальнейшего развития персонализированного подхода при данном заболевании.

#### **Личный вклад автора в разработку научной проблемы**

Автором лично выполнено планирование, проведен информационно-патентный поиск, анализ современного состояния проблемы по данным научной литературы, определена программа работы. Автором лично проведены клинические исследования, обработка, анализ и обобщение полученных результатов. В работах, выполненных в соавторстве, реализованы научные идеи диссертанта. В процессе написания работы не использованы идеи и разработки соавторов.

## **Общая структура и содержание диссертационной работы**

Диссертационная работа Геворкяна Рудольфа Рафаельевича изложена на 128 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания использованных материалов и методов, трёх глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка использованной литературы, содержащего 181 научную публикацию.

«Введение» отражает актуальность выбранной темы, степень разработанности проблемы, цель и задачи исследования, выполненного в соответствии с планом комплексной научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России и ФГАОУ ВО «КФУ имени В. И. Вернадского» на тему: «Индивидуализация лечения женщин с постменопаузальным остеопорозом», а также 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.

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.

Обзор литературы, состоит из 3 подразделов, которые полноценно отражают современный взгляд на проблему стрессового недержания мочи у женщин, взаимосвязь данной проблемы с постменопаузой. Очень подробно в обзоре литературы представлены последние достижения в изучении роли иммунных факторов в патогенезе заболевания, эффектов витамина D. Проведенный анализ зарубежных и отечественных научных работ показывает способность соискателя к критическому обобщению полученных данных. Обзор литературы написан хорошим литературным языком и показывает актуальность и практическую значимость выполненной работы.

В главе «Материалы и методы» представлена общая клиническая характеристика больных по возрасту и длительности постменопаузы, указаны критерии включения и исключения пациентов в исследование. Представлены формы опросников для оценки недержания мочи «The Overactive Bladder Questionnaire Short Form» и «The Overactive Bladder Questionnaire». Описаны выполненные лабораторные методы исследования. Приведена подробная информация об использованных методиках определения витамина D, половых гормонов, интерлейкинов и миостатина в сыворотке крови больных. Детально представлены методы статистического

анализа. Количество наблюдений, выбранные клинические подходы, лабораторные тесты и методы статистической обработки полученных результатов достаточны для получения достоверных выводов.

В главе 3 автор провёл оценку показателей сывороточных концентраций IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-10, TNF, OPG, RANKL, миостатина, витамина D и половых гормонов. При этом автором убедительно продемонстрированы различия в сывороточных уровнях отдельных цитокинов и миостатина у женщин в зависимости от наличия у них симптомов СНМ. Показано, что женщины, страдающие СНМ характеризуются более высокими значениями TNF и миостатина, низкими концентрациями IL-10.

Автор обратил внимание на то, что подавляющее большинство обследованных женщин как основной, так и контрольной группы имеют недостаточность или дефицит витамина D. Это очень важно, так как полученные результаты обосновывают целесообразность назначения препаратов витамина D для пациенток со стрессовым недержанием мочи.

Кроме того, было установлено, что снижение уровней 25(OH)D в сыворотке крови у женщин постменопаузального возраста, страдающих стрессовой формой недержания мочи, обуславливает нарастание симптомов СНМ и снижение качества жизни больных, что, безусловно, имеет важный прикладной характер.

В главе 4 представлены выявленные связи между выраженностью отдельных клинических проявлений СНМ у женщин в постменопаузе и уровнями интерлейкинов, миостатина. Геворкяном Р.Р. впервые проведен корреляционный анализ, направленный на выявление связей продукции цитокинов и качеством жизни женщин с СНМ. В том числе выявлены достоверные корреляции показателей TNF и миостатина с общей балльной оценкой клинических проявлений по дополнительному опроснику для оценки недержания мочи OAB-q. Знание установленных автором закономерностей в дальнейшем могут быть использованы при разработке методов лечения СНМ, направленных на коррекцию уровня цитокинов.

Следует отметить, что использование автором для оценки степени тяжести стрессового недержания мочи международно-признанных валидных опросников OAB-q SF и OAB-q позволяет говорить о высокой степени достоверности полученных данных.

Глава 5 также представляет интерес с точки зрения научной новизны и практической значимости. Автор убедительно демонстрирует целесообразность и эффективность назначения женщинам постменопаузального возраста, страдающим СНМ, препарата витамина D. На фоне включения в стандартную схему терапии больных с СНМ препарата

холекальциферола было зафиксировано улучшение качества жизни женщин по сравнению со стандартным курсом лечения. Кроме того, исследование Геворкяна Р.Р. показало благоприятные эффекты приёма препарата витамина D: нарастание концентраций 25(OH)D, IL-10 и снижение уровней TNF до нормальных значений, а также достоверное снижение значений миостатина. Все вышеизложенное позволяет говорить об эффективности разработанного автором подхода, основанного на включении в схему лечения женщин постменопаузального возраста препарата витамина D.

В разделе «Заключение» диссертант тщательно анализирует собственные результаты и проводит их сопоставление с данными, опубликованными в научной литературе. Предложенные автором практические рекомендации по ведению больных женщин, страдающих стрессовым недержанием мочи в постменопаузе, позволили улучшить диагностику и повысить эффективность лечения, путем применения препарата холекальциферола.

Выводы соответствуют задачам исследования, обоснованы, четко сформулированы и отражают содержание работы.

Автореферат диссертации оформлен в соответствии с требованиями, отражает основное содержание работы и научных публикаций, раскрывает основные положения, выносимые на защиту.

#### **Замечания**

1. В работе встречаются неудачные стилистические обороты и опечатки.
2. В списке использованной литературы наряду с новыми источниками встречаются и работы более чем 10-летней давности.

Указанные замечания не имеют принципиального характера и не влияют на общее положительное впечатление о работе. При рассмотрении диссертации возник вопрос: «Насколько доступно определение цитокинового статуса пациентов в рутинной практике и какие подходы при интерпретации индивидуальных результатов пациенток вы предполагаете, учитывая широкие интервалы нормы содержания цитокинов крови и их высокую вариабельность на фоне различных состояний?».

#### **Заключение**

Таким образом, 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 доктора медицинских наук, профессора Майлян Эдуарда Апетнаковича, является завершённой научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача современного здравоохранения – определена роль цитокинового дисбаланса

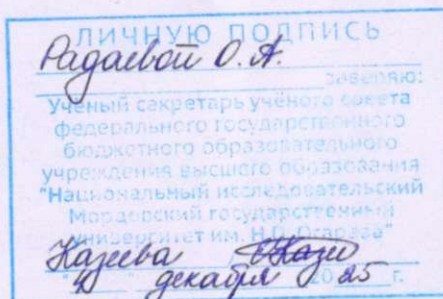
и дефицита витамина D в патогенезе стрессового недержания мочи у женщин постменопаузального возраста, обосновано использование препарата витамина D для повышения эффективности лечения данной группы пациентов.

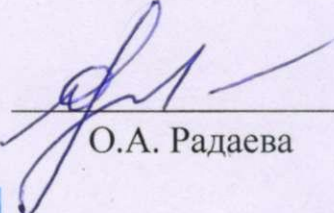
Представленная Геворкяном Р.Р. диссертационная работа по своей актуальности, новизне и практической значимости полностью отвечает требованиям п.9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года №842 (в редакции постановлений 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), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Геворкян Рудольф Рафаельевич, заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по научной специальности 3.2.7. Иммунология.

Даю согласие на обработку и размещение моих персональных данных и отзыва о диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук Геворкяна Рудольфа Рафаельевича 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 ученых степеней.

Официальный оппонент: д.мед.н, доцент, заведующий кафедрой иммунологии, микробиологии и вирусологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева» (430005, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68; тел.: +7 (8342) 35-25-16; +7 (8342) 24-37-32; электронная почта: human@med.mrsu.ru; сайт: https://mrsu.ru/

4.12.2025



  
О.А. Радаева