

## ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора  
Обоскаловой Татьяны Анатольевны на диссертационную работу  
Эбзиевой Зухры Хусейевны на тему «Дифференцированный подход к  
ведению женщин в постменопаузе с нарушением сна» представленной на  
соискание ученой степени кандидата медицинских наук по  
специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология**

### **Актуальность исследования.**

Работа Эбзиевой Зухры Хусейевны посвящена изучению роли нейроэндокринных параметров у женщин в постменопаузе с нарушением сна и климактерическим синдромом.

Актуальность данной работы не вызывает сомнений. Постменопауза — естественный период в жизни женщины, однако высокая частота и тяжесть симптомов дефицита половых гормонов значительно снижают качество жизни и превращают этот период в своеобразную болезнь. Одной из наиболее распространенных проблем в ранней постменопаузе является нарушение сна. Нарушение сна может быть вызвано непосредственно физиологическими возрастными изменениями в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе или являться следствием эмоциональных или поведенческих реакций на фоне менопаузы. Сон является сложным физиологическим процессом с различными характеристиками, такими как эффективность, продолжительность, ночные пробуждения и циркадность.

В последние годы появились работы, изучающие роль KNDу нейронов в возникновении вазомоторных симптомов и орексиновой нейропептидной системы гипоталамуса в нарушении сна у постменопаузальных женщин. Одним из крайне важных направлений современной медицинской науки является развитие так называемой «персонализированной медицины», включающей подбор стандартных подходов и протоколов в зависимости от индивидуальных особенностей конкретного пациента.

Как известно, общая стратегия поддержания здоровья женщин в ранней постменопаузе, наряду с обязательным соблюдением здорового образа жизни, включает менопаузальную гормональную терапию (МГТ) (Федеральные клинические рекомендации (протокол лечения). Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте. М: 2015. 54 с.). Назначаемая в климактерии МГТ для устранения менопаузальных расстройств, профилактики остеопороза и снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний должна быть не только эффективной, но и безопасной.

Это обуславливает актуальность выбранной Эбзиевой Зухры Хусейевны темы диссертации, делает работу своевременной и практически значимой. Цель автором сформулирована четко, из цели логично вытекают задачи.

#### **Обоснованность и достоверность полученных данных.**

Изучение представленных в диссертации материалов показывает, что работа выполнена на достаточной когорте обследуемых: Достоверность результатов исследования подтверждается количеством пациенток, включенных в исследование (97 пациенток), использованием современных методов исследования, соответствующих цели и задачам. Выводы и практические рекомендации закономерно вытекают из результатов исследования и подтверждают положения, выносимые на защиту.

Автором приведена развернутая характеристика пациенток, описаны критерии включения, невключения и исключения в исследование. Методы, применяемые в данной работе, являются современными, высокоинформативными. Статистическая обработка проведена грамотно и корректно. Выводы и практические рекомендации соответствуют результатам, полученным в ходе исследования.

### **Научная новизна.**

Научная новизна заключается в получении и описании данных о распространенности нарушения сна у женщин с КС в ранней постменопаузе. На основании использования современных методов исследования были расширены представления о генезе влияния исследуемых нейропептидов на качество сна у женщин в ранней постменопаузе.

Впервые в России были определены уровни сывороточной секреции гипоталамических нейропептидов – НКВ, kiss-1, орексина-А, у женщин с КС в ранней постменопаузе. Эти исследования открывают широкие горизонты в понимании нейрогуморальных процессов, протекающих в организме женщин. Возможно будут установлены новые диагностические маркеры инициации менопаузальных нарушений и критерии оценки эффективности МГТ для реализации персонифицированного подхода.

### **Практическая значимость.**

В результате проведенного исследования было выявлено участие нейрокина В, орексина-А и kiss-1 в патофизиологических процессах нарушения сна и вазомоторных симптомах.

В ходе настоящего исследования обоснована целесообразность включения в схему предварительного обследования пациенток определения уровня нейрокина В, Орексина-А и kiss-1 в сыворотке крови, что позволит дифференцированно подходить к выбору соответствующего метода лечения у пациенток с нарушением сна.

По результатам проведенной работы разработан алгоритм дифференцированного ведения женщин в постменопаузе, что является перспективным и актуальным направлением для клинической практики, позволяющим индивидуализировать и оптимизировать проводимую терапию у пациенток с нарушением сна.

Основные положения и выводы исследования внедрены в практическую деятельность отделения гинекологической эндокринологии «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

По теме диссертации опубликовано 6 научные работы в научных изданиях, рекомендованных ВАК.

Разработанные практические рекомендации являются перспективными для применения в клинической практике.

### **Оценка содержания диссертации.**

Диссертационная работа Эбзиевой Зухры Хусейевны состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, главы результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация изложена на 110 страницах компьютерного текста, содержит 29 таблиц и 13 рисунков.

Введение содержит информацию о научной новизне и практической значимости проведенного исследования. Представлены положения, выносимые на защиту, а также данные о личном вкладе автора, о внедрении результатов работы и ее апробации. Обоснована цель исследования и поставленные для ее решения задачи.

Первая глава посвящена обзору данных литературы относительно проводимых исследований по влиянию гипоталамических нейропептидов в генезе климактерического синдрома и нарушения сна, а также использование менопаузальной гормональной терапии нарушения сна вазомоторных симптомов. Использовано 108 литературных источников, в том числе 20 на русском и 88 на иностранных языках.

Во второй главе традиционно представлена программа, методика и объем исследования. Работа выполнена на достаточном материале с применением современных методов: клинико-анамнестических, лабораторных, инструментальных, статистических. В главе подробно представлен дизайн исследования, критерии включения и исключения, описывается алгоритм обследования пациенток, процесс формирования групп исследования. Представлена подробная информация по примененным лабораторным методам исследования, а также описаны специальные методы исследования. Анализ результатов проведен с применением современных адекватных статистических методов

В третьей главе приведена подробная клиническая характеристика изученных пациенток. Оценка клинико-анамнестических характеристик пациенток, особенностей гормонального профиля, анкетирование с использованием анкеты менопаузальных симптомов по шкале Грина (Green Climacteric Scale - GCS) и анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна. На первом этапе работы был проведен сравнительный анализ пациенток в исследуемых группах. Анализ клинико-анамнестических данных показал, что пациентки первых двух групп (женщины в ранней постменопаузе) были сопоставимы по возрасту, антропометрическим и гормональным показателям. Было выявлено, что у пациенток с нарушением сна и тяжелыми приливами жара вредные привычки встречались значимо чаще чем у женщин без нарушения сна. Были получены данные, свидетельствовавшие об увеличении уровня орексина-А в сыворотке крови у женщин в ранней постменопаузе с нарушением сна в 2,2 раза в сравнении без нарушения сна. При оценке уровня НКВ в группах исследуемых пациенток было установлено, что у женщин с нарушением сна в 4,6 раза превышали показатели, полученные в группе без нарушения сна. Были получены пороговые значения уровня НКВ, превышающее 100 пг/мл, было ассоциировано с повышением ОР возникновения приливов жара - в 6,6 раз.

Исследователем был проведен линейный корреляционный анализ между уровнем нейрокинина В и степенью тяжести климактерического синдрома (оценка по Шкале Грина), что соответствует весьма высокой связи между уровнем НКВ в сыворотке крови и выраженностью климактерического синдрома.

На втором этапе после 12 недель терапии проводилась оценка эффективности лечения МГТ в зависимости от уровня нейропептидов в сыворотке крови: орексин-А, нейрокенин В, kiss-1 в сыворотке крови, анализ менопаузальных симптомов по шкале Грина, оценка субъективных характеристик сна. Через 12 недель терапии на фоне стандартной дозы - 1,5 мг/сутки эстрадиола гемигидрата в концентрации 0,06% в форме трансдермального геля в подгруппе В отмечено статистически значимое снижение интенсивности жалоб на чувство онемения и дрожь в теле, приливы жара, ночную потливость в сравнении с подгруппой А, получавшей 0,75 мг/сутки эстрадиола гемигидрат в концентрации 0,06% в форме трансдермального геля. Также было выявлено достоверное улучшение основных характеристик сна на фоне проводимой терапии. Важно отметить, что в подгруппе А на фоне 12-недельного курса лечения 0,75 мг эстрадиолом гемигидратом в концентрации 0,06% в форме трансдермального геля отмечено статистически недостоверное снижение уровня НКВ. В подгруппе В через 12 недель терапии в стандартной дозе 1,5 мг эстрадиола гемигидратом в концентрации 0,06% в форме трансдермального геля уровень НКВ достоверно снизился. Полученные результаты могут свидетельствовать о наличии дозозависимого центрального эффекта эстрадиола в составе МГТ на уровень секреции НКВ. Также через 12 недель терапии было выявлено значимое снижение сывороточного содержания, орексина-А kiss-1 в обеих подгруппах

В пятой главе проведен сравнительный анализ данных, полученных автором, с данными литературы по исследуемой теме. Автору удалось

логично и грамотно обосновать полученные результаты. Предложен алгоритм дифференцированного ведения женщин в постменопаузе.

Научные положения диссертации обоснованы и достоверны. Статистическая обработка проведена грамотно и корректно. Выводы и практические рекомендации соответствуют теме и содержанию диссертации.

Принципиальных замечаний к диссертации нет, но есть вопросы:

1. В Вашем исследовании уровень орексина А у женщин репродуктивного возраста практически не отличался от 1-й группы. Страдали ли пациентки репродуктивного возраста нарушениями сна? Каковы возможные причины этих нарушений?
2. Можно ли предположить, что медикаментозная коррекция сна уменьшит симптомы КС и позволит использовать МГТ с меньшей дозой эстрогенов?

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Научная новизна, достоверность и объективность материалов исследования, теоретическая и практическая значимость полученных результатов позволяют сделать вывод, что диссертационная работа Эбзиевой Зухры Хусейевны на тему «Дифференцированный подход к ведению женщин в постменопаузе с нарушением сна» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научно-практической задачи акушерства и гинекологии в отношении совершенствования тактики ведения пациенток в ранней постменопаузе с нарушением сна.

Диссертационная работа Эбзиевой Зухры Хусейевны на тему «Дифференцированный подход к ведению женщин в постменопаузе с нарушением сна» полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013

года № 842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016 г. №748), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а диссертант заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

**Официальный оппонент:**

Доктор медицинских наук  
(14.01.01 – акушерство и гинекология),  
профессор, заведующая кафедрой  
акушерства и гинекологии  
федерального государственного  
автономного образовательного  
учреждения высшего образования  
«Уральский государственный  
медицинский университет»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации

Подпись д.м.н. Обоскаловой Т.А.  
Начальник Управления кадрово  
и правового обеспечения  
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава Р

Т.А. Обоскалова

С.В. Чупракова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Уральский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации  
620028, Россия, обл. Свердловская, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3  
Телефон: (343) 214-86-71 Факс: (343) 371-64-00  
E-mail: [usma@usma.ru](mailto:usma@usma.ru)