

## ОТЗЫВ

официального оппонента – доктора медицинских наук, профессора кафедры эндокринологии факультета усовершенствования врачей государственного бюджетного учреждения здравоохранения московской области «Московский областной научно – исследовательский клинический институт им.М.Ф.Владимирского» Мисниковой Инны Владимировны на диссертационную работу Павловой Зухры Шарпудиновны на тему: «Управление метаболическим здоровьем мужчин с ожирением, дефицитом тестостерона и гиперэстрогенией», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 14.01.02 – Эндокринология (медицинские науки)

### Актуальность темы выполненной работы

Ожирение является серьезной медико-социальной проблемой, оказывающей серьезное влияние на продолжительность жизни и риск инвалидизации. У мужчин ожирение ассоциировано с ухудшением мужского здоровья и повышением риска развития дефицита тестостерона. Проблема андрогенного дефицита и его особенностей при ожирении достаточно давно и широко обсуждается. Большой интерес в последнее время вызывает проблема гиперэстрогении у мужчин с ожирением, однако данных по распространенности этого состояния, его вклада в нарушение мужского здоровья, а также необходимости коррекции и лечения недостаточно. Вместе с тем существующие подходы к лечению ожирения и нарушения мужского здоровья не всегда высокоэффективны, и в ряде случаев приводят к нежелательным побочным эффектам. Необходимо совершенствование рекомендаций по диагностике и лечению проблем мужского здоровья у мужчин с ожирением.

В настоящее время широко распространена тестостеронзаместительная терапия и терапия хорионическим гонадотропином человека, однако, недостаточно данных о побочных эффектах этих видов лечения, в том числе о возможном развитии супрафизиологических уровней не только общего тестостерона, но и эстрадиола, что особенно важно учитывать при назначении тестостеронзаместительной терапии пациентам с сопутствующими патологиями.

Таким образом, актуальность и высокая теоретическая значимость диссертационной работы Павловой Зухры Шарпудиновны на тему: «Управление метаболическим здоровьем мужчин с ожирением, дефицитом тестостерона и

гиперэстрогенией», посвященного различным аспектам нарушения мужского здоровья у мужчин с ожирением, распространенности гиперэстрогении, ее динамики на фоне заместительной терапии тестостероном и хорионическим гонадотропином, а также лечения ингибиторами ароматазы не вызывает сомнений.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Обоснованность сформулированных соискателем положений определяется комплексным методологическим подходом к решению проблемы управления метаболическим здоровьем мужчин с ожирением, дефицитом тестостерона и гиперэстрогенией. Статистический анализ полученных данных осуществлялся с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics 23.0 Microsoft Excel 2018 (США). При выборе статистических процедур учитывались методологические требования международного конгресса по гармонизации GGP «Статистические принципы для клинических исследований».

Оценка и математический анализ полученных соискателем результатов проведенных исследований позволяют сделать вывод об обоснованности полученных эпидемиологических данных и предложенных способов диагностики и лечения дефицита тестостерона и гиперэстрогении у мужчин с ожирением и рекомендовать их для внедрения в практику.

Обоснованность выдвинутых Павловой З.Ш. научных положений, выводов и рекомендаций подтверждается также широким обсуждением результатов в 27 научных публикациях, в том числе в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационных работ - 16 и 7 работах, в международных реферативных базах Web Of Science, Scopus. Кроме того, опубликованы главы в 4-х монографиях по теме диссертации.

### **Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций**

Научное обоснование цели и задач исследования подтверждается обширным клиническим материалом (548 пациентов), представительностью и достоверностью исходных данных: методологическая база исследования включала применение в рамках системного подхода клинического, инструментального, биохимического и статистического методов, которые

обеспечили необходимую степень достоверности результатов диссертационной работы.

Научной новизной характеризуются следующие положения диссертационной работы. Впервые определена распространенность гиперэстрогении в мужской популяции, в том числе в соответствии с индексом массы тела и в общей выборке. Определена распространенность сочетанного дефицита тестостерона и гиперэстрогении. Установлено, что с возрастанием индекса массы тела увеличивается и количество пациентов с дефицитом тестостерона, избытком эстрадиола и сочетанным дефицитом тестостерона и гиперэстрогенией, что наглядно демонстрирует негативное влияние избыточно развитой жировой ткани на баланс этих гормонов. Доказано, что применение различных вариантов тестостеронзаместительной терапии или терапии хорионическим гонадотропином у мужчин с ожирением приводит к росту уровней тестостерона и эстрадиола до физиологических или супрафизиологических значений, что важно учитывать при лечении пациентов с сопутствующими заболеваниями, и прежде всего, с сердечно-сосудистыми. Установлено, что более выраженному росту уровней тестостерона или эстрадиола до супрафизиологических значений способствуют инъекционные депо-формы тестостерона. Обосновано, что у мужчин с ожирением, дефицитом тестостерона и избытком эстрадиола тестостеронзаместительная терапия не должна назначаться, так как синтез тестостерона собственными железами не снижен. Доказано, что патогенетически обоснованным, эффективным и безопасным является использование препаратов из класса ингибиторов ароматазы в режиме, профилактирующем развитие гипоэстрогении, что не только нормализует баланс тестостерона и эстрадиола, но и положительно влияет на антропометрические показатели и способствует нормализации состава тела и сексуальной функции.

### **Оценка содержания диссертации, её завершенность в целом**

Работа посвящена усовершенствованию диагностики и разработке персонализированного патогенетически обоснованного подхода в виде алгоритма диагностики и лечебной тактики у пациентов с ожирением, дефицитом тестостерона и гиперэстрогенией.

Исследование состоит из 4-х этапов:

Первый этап – скрининговый анализ – посвящен определению распространенности дефицита тестостерона, гиперэстрогении и их сочетанного явления у мужчин в общей выборке и в зависимости от массы тела.

Второй этап – аналитический, инструментально-биохимический – определению взаимосвязей биохимических показателей крови и параметров биоимпедансного анализа состава и обоснованию возможности использования этих методов диагностики самостоятельно, как высоко информационных и исчерпывающих.

Третий - клинико-инструментально-диагностический этап работы – посвящен определению степени выраженности повышения уровней общего тестостерона и эстрадиола при использовании разных видов тестостеронзаместительной терапии и терапии хорионическим гонадотропином человека и их влияние на антропометрические параметры тела человека.

Четвертый – клинический этап работы – обоснованию патогенетического подхода к выбору метода лечения пациентов с нарушенным составом тела за счет жировой ткани, с дефицитом тестостерона и гиперэстрогенией, с использованием препаратов класса ингибиторов ароматазы.

Доказано, что повышение объема жировой ткани способствует росту количества пациентов с дефицитом тестостерона, избытком эстрадиола и сочетания этих патологических явлений. Кроме того, выявлено, что использование тестостеронзаместительной терапии не только способствует увеличению уровня тестостерона, но и росту эстрадиола, даже при его исходно нормальном уровне. Причем отмечена прямая взаимосвязь: чем выше достигаемый уровень тестостерона, тем выше уровень эстрадиола, что может способствовать формированию риска развития побочных эффектов. На основании чего соискателем сформулирована концепция персонифицированного патогенетически обоснованного подхода к диагностике и лечению пациентов с ожирением, с дефицитом тестостерона и гиперэстрогенией. Выдвинута научная идея возможности безопасного и эффективного использования препаратов из класса ингибиторов ароматазы в сочетании с метформином с целью снижения активности ароматазы, снижения уровня повышенного эстрадиола до нормоэстрадиолемии и повышения уровня сниженного тестостерона без использования тестостеронзаместительной терапии.

Установлено, что, несмотря на высокую объективность тех или иных инструментальных или биохимических методов исследований, ни один из них не является высоко информативным, и только совокупность необходимых методов диагностики позволяет получить достоверную информацию для постановки правильного диагноза и последующей выработки стратегии персонифицированного лечения.

Разработанный соискателем алгоритм диагностики и лечения мужчин с ожирением, дефицитом тестостерона и гиперэстрогенией существенно расширяет границы его применения и позволяет рекомендовать, как основу для практических действий врача-эндокринолога или уролога-андролога.

Содержание автореферата отражает основные положения диссертации.

В процессе ознакомления с результатами диссертационного исследования возник ряд дискуссионных вопросов:

Насколько результаты по распространенности гиперэстрогении на выборке мужчин в исследовании можно экстраполировать на популяции мужчин в РФ?

При назначении летрозолола какие методы использовались для исключения жирового гепатоза, так как это был критерий исключения из исследования? В реальной клинической практике Вы также рекомендуете не назначать летрозолол пациентам с жировым гепатозом? Не будет ли это существенным ограничением для такого вида терапии, так как распространенность жирового гепатоза у мужчин с ожирением достаточно велика? Как оценивалась сохранность фертильности на фоне терапии летрозололом? Принципиальных замечаний к работе нет.

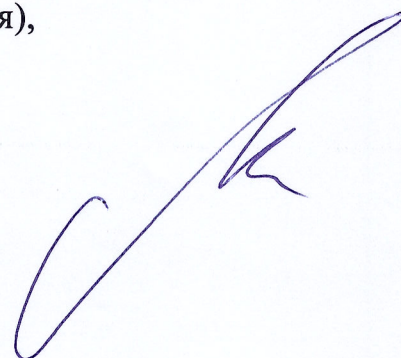
#### **Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о присуждении ученых степеней**

Таким образом, диссертационная работа Павловой Зухры Шарпудиновны на тему: «Управление метаболическим здоровьем мужчин с ожирением, дефицитом тестостерона и гиперэстрогенией», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать, как решение крупной научной проблемы – разработка персонализированного, патогенетически обоснованного алгоритма диагностики и лечения мужчин с ожирением, дефицитом тестостерона и гиперэстрогенией, обеспечивающего индивидуальный подход в лечении таких пациентов, направленный на снижение массы тела и нивелирование дисбаланса тестостерона и эстрадиола, что соответствует требованиям п. 9, установленным Положением о присуждении ученых степеней, утвержденным постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции постановления Правительства РФ от 20.03.2021 г., № 426), а ее автор Павлова Зухра

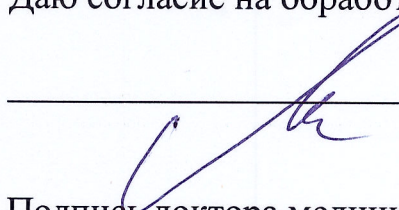
Шарпудиновна достойна присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.02 – Эндокринология.

**Оппонент:**

Мисникова Инна Владимировна  
Доктор медицинских наук (14.01.02 – Эндокринология),  
профессор кафедры эндокринологии факультета  
усовершенствования врачей Государственного  
бюджетного учреждения здравоохранения  
Московской области «Московской областной  
Научно-исследовательский клинический институт  
им.М.Ф.Владимирского»



Даю согласие на обработку моих персональных данных.



Подпись доктора медицинских наук Инны Владимировны Мисниковой заверяю:

Ученый секретарь  
ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ  
им. М.Ф. Владимирского  
профессор, д.м.н.



Берестень Н.Ф.

Факультет усовершенствования врачей государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно – исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского

129110, г. Москва, ул. Щепкина 61/2, корпус 1  
Телефон: +7 (499) 674-07-09  
e-mail: moniki@monikiweb.ru

30.06.2022