

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, главного научного сотрудника отделения Андрологии и урологии, профессора кафедры эндокринологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России Роживанова Романа Викторовича 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».

### АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

В настоящее время во всем мире ожирение, в том числе в мужской популяции, постоянно прогрессирует, и вместе с этим увеличивается количество коморбидных заболеваний, которые способствуют ухудшению качества жизни мужчин, их инвалидизации и сокращению продолжительности жизни. Если сердечно-сосудистые патологии, сопровождающие ожирение у мужчин, или нарушения липидного обмена достаточно хорошо изучены и имеют под собой большую доказательную базу, то изменения баланса уровней общего тестостерона и эстрадиола у мужчин с нарушенным составом тела за счет избытка жировой ткани, пока вызывают множество споров в отношении патогенеза этих изменений, влияния этого измененного баланса перечисленных гормонов на дальнейшее течение метаболического синдрома, диагностику и лечение таких пациентов. Эпидемиологические данные о распространенности дефицита тестостерона имеют крайне противоречивые данные. Эпидемиологических исследований, посвященных распространенности

гиперэстрогении у мужчин, не существует. Принято оценивать только распространенность гинекомастии у мужчин, и она составляет до 65%.

Нет рекомендаций по лабораторной диагностике эстрадиола у мужчин. Также отсутствуют рекомендации по лечению гиперэстрогении у мужчин. Кроме того, нет данных, насколько выражено повышается уровень эстрадиола при использовании тех или иных видов тестостеронзаместительной терапии. В этой связи проведение крупного исследования Павловой З.Ш., демонстрирующего эпидемиологические данные дефицита тестостерона и гиперэстрогении, влияние разных видов тестостеронзаместительной терапии на рост уровней общего тестостерона и эстрадиола, определение эффективности и безопасности терапии с использованием препаратов класса ингибиторов ароматазы у больных с ожирением, представляется чрезвычайно актуальным.

#### НАУЧНАЯ НОВИЗНА И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ

Не вызывает сомнения научная новизна представленного исследования. Впервые в данном исследовании продемонстрирована распространенность гиперэстрогении, которая отмечена у каждого третьего или у каждого пятого мужчины с избыточной массой тела и/или ожирением в общей выборке участников исследования, то есть 36% или 22% в зависимости от порогового уровня эстрадиола (более 41.2 пг/мл в первом случае – значение, принятое в странах Европы или Индии; или более 47 пг/мл, во втором случае – значение, принятое в РФ). Большой интерес представляют данные о существенном негативном влиянии избытка жировой ткани на рост количества мужчин с гиперэстрогенией в зависимости от индекса массы тела: от 27% при нормальном ИМТ до 63% при III степени ожирения (при референсном значении эстрадиола более 41.2 пг/мл) или от 16.2% при нормальном ИМТ до 44,4% при III степени

ожирения при пороговом значении (при референсном значении эстрадиола более 47 пг/мл).

Впервые представлены данные по распространенности сочетанного дефицита тестостерона и гиперэстрогении у мужчин с избыточной массой тела и/или ожирением. Это 19.3% и этим мужчинам назначение тестостеронзаместительной терапии патогенетически не обосновано и даже вредно.

Автор доказывает, что повышение количества жировой ткани у мужчин (от нормального индекса массы тела до III степени ожирения) способствует его негативному влиянию на мужской организм, что приводит к прогрессивному росту числа пациентов с дефицитом не только тестостерона, но и избытком эстрадиола и сочетанием этих патологических явлений.

В данной работе впервые выполнен анализ изменений уровней общего тестостерона и эстрадиола и достижения супрафизиологических уровней обоих гормонов на фоне разных вариантов тестостеронзаместительной терапии и терапии хорионическим гонадотропином человека. Эти результаты объективизируют побочные эффекты широко распространенного на данный момент метода терапии у мужчин разных возрастов и имеющих разные нарушения состава тела.

Результатами исследования доказано, что при проведении тестостеронзаместительной терапии происходит супрафизиологический рост уровня эстрадиола, даже при его исходно нормальном уровне. Кроме того, продемонстрирована прямая связь- чем выше уровень тестостерона, тем выше уровень эстрадиола.

Впервые проведено сравнительное исследование, одобренное ЛЭК МГУ им.М.В.Ломоносова (протокол №7/20 от 08.07.2020) «Нормализация баланса эстрогенов и андрогенов у мужчин при гиперэстрогении с использованием

препарата ингибиторов ароматазы -Летрозол», которое продемонстрировало не только эффективное и достоверное повышение уровня тестостерона или достоверное снижение уровня эстрадиола, но и положительное влияние на антропометрические показатели мужчин с избыточной массой тела и отсутствие негативного влияния на либидо и эректильную функцию, как один из эффективных и безопасных методов лечения гиперэстрогении.

Разработан персонафицированный, патогенетически обоснованный алгоритм диагностики и лечения пациентов с ожирением, дефицитом тестостерона и гиперэстрогенией, что может существенно облегчить работу специалистов, снизить вероятность ошибок при постановке диагноза и повысить эффективность лечения у таких мужчин.

#### ДОСТОВЕРНОСТЬ И НОВИЗНА НАУЧНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ, ВЫВОДОВ И РЕКОМЕНДАЦИЙ

Диссертация выполнена по традиционной схеме. Работа изложена на 336 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, результатов исследования, заключения, выводов и практических рекомендаций, приложения, списка цитированной литературы, который содержит 556 источников, из которых 52 отечественных и 504 зарубежных авторов. Материал адекватно иллюстрирован 86 таблицами и 158 рисунками.

Разработанный автором методологический подход позволил спланировать и провести исследование, удовлетворяющее требованиям «медицины, основанной на доказательствах» (обследовано 548 мужчин с ожирением и нарушением баланса общего тестостерона и эстрадиола). Работу отличает стройность и логичность изложения полученных результатов.

Автор имеет четкое представление о значении ожирения у мужчин и его коморбидных патологий для российской медицины (обзор литературы написан,

исходя из этого понимания). Обоснованы и подробно описаны нарушения баланса уровней общего тестостерона и эстрадиола на фоне системного субклинического воспаления жировой ткани, подтверждена распространенность истинного дефицита тестостерона у мужчин в общей выборке и в соответствии с индексом массы тела.

В заключении диссертации сформулированы основные спорные вопросы, решению которых посвящена выполненная работа.

Следует отметить, что в работе был использован широкий арсенал клинических, инструментальных и лабораторных методов обследования, необходимый для более тщательного и углубленного решения данной проблемы. Отдельного упоминания требует применение современных методов статистического анализа информации, способствующее высокой достоверности полученных данных и подтверждению четкой связи между результатами и их интерпретацией.

Автором на достаточном материале впервые представлена распространенность гиперэстрогении у мужчин. И эти данные свидетельствуют об очень высокой частоте встречаемости гиперэстрогении в мужской популяции. Важно отметить, что автор наглядно доказал негативное влияние избыточно развитой жировой ткани, с ростом которой увеличивается и количество мужчин с гиперэстрогенией. Кроме того, представлена не только распространенность дефицита тестостерона, подтверждающая данные из научных источников, но и впервые демонстрируется распространенность сочетанного дефицита тестостерона и гиперэстрогении. Доказано, что эти мужчины не нуждаются в тестостеронзаместительной терапии, так как синтез тестостерона собственными железами не снижен. Автор обосновывает пагубное воздействие жировой ткани через активацию фермента ароматазы в жировой ткани и избыточную конвертацию тестостерона в эстрадиол. Очень важным представляется

определение роста уровней тестостерона и эстрадиола на фоне использования различных вариантов тестостеронзаместительной терапии и терапии хорионическим гонадотропином человека. Кроме того, определено влияние изменившихся на фоне терапии тестостероном или хорионическим гонадотропином уровней общего тестостерона и эстрадиола на антропометрические показатели мужчин и их сексуальную функцию. Предложенная схема фармакотерапии с использованием метформина и летрозолола продемонстрировала высокую эффективность не только в повышении исходно сниженного уровня общего тестостерона и снижения исходно повышенного уровня эстрадиола, но и в отношении снижения общего веса, индекса массы тела, величин окружностей талии и бедер, а также показателей сексуальной функции.

Глава с результатами собственных данных построена по стандартному принципу, в ней соискатель объясняет полученные данные, выстраивает логические цепочки, определяет закономерности и сопоставляет их с ранее опубликованными работами.

Следует отметить стиль написания диссертации, отсутствие усложнений и адекватный язык, что несомненно повышает восприятие полученных данных. Изложенные выводы конкретны, четко сформулированы и вытекают из результатов проделанной работы.

С практической точки зрения крайне важной представляется доказанная автором клиническая значимость алгоритма диагностики и лечения пациентов с избыточной массой тела и/или ожирением в зависимости от исходных уровней тестостерона и эстрадиола. Учитывая количество мужчин с нарушенным составом тела за счет избыточно развитой жировой ткани, в том числе и в нашей стране, использование данной схемы в практическом здравоохранении может

принести реальные плоды в отношении снижения последствий дефицита тестостерона и гиперэстрогении.

Таким образом, результаты данной работы, выводы и практические рекомендации можно использовать, как в дальнейших научных исследованиях, так и в практическом здравоохранении в лечебных учреждениях эндокринологического и урологического профилей. Большой интерес данная работа представляет также для специалистов в области андрологии.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Принципиальных замечаний по работе нет.

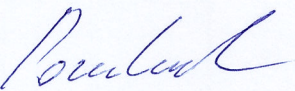
Однако к автору диссертации возникает два вопроса:

1. При проведении проспективного этапа исследования был использован препарат Летрозол, а не Анастрозол. На основании чего было отдано предпочтение именно этому препарату?
2. Какова вероятность развития у мужчин такого побочного эффекта, как снижение минеральной плотности костной ткани, часто возникающего у женщин на фоне использования препаратов из класса ингибиторов ароматазы? Эти вопросы носят лишь уточняющий характер и ни в коей мере не снижают общую положительную оценку работы.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертация Павловой Зухры Шарпудиновны «Управление метаболическим здоровьем мужчин с ожирением, дефицитом тестостерона и гиперэстрогенией» представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.02 - «Эндокринология», является научной квалификационной работой. На основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как новое

крупное научное достижение. Диссертационная работа Павловой З.Ш. полностью отвечает требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук (п.9, утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842), а ее автор Павлова З.Ш. заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.02 – «Эндокринология».

Главный научный сотрудник  
отделения Андрологии и урологии,  
профессор кафедры  
эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»  
Минздрава России, д.м.н., доцент  Роживанов Р.В.

Подпись Роживанова Романа Викторовича заверяю

Ученый секретарь  
ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»  
Минздрава России  
д.м.н., доцент



Дзеранова Л.К.

07.07.2022.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России  
117036, г. Москва, ул. Дм. Ульянова, д.11. Телефон: +7 499 124-58-32, +7 499 124-43-00. Электронная почта - [nmic.endo@endocrincentr.ru](mailto:nmic.endo@endocrincentr.ru)