

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова
Минздрава России
доктор биологических наук



Ребриков Д.В.

«26» *февраля* 2021 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации - Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Хрипун Ирины Алексеевны на тему «Дисфункция эндотелия у мужчин с сахарным диабетом 2 типа в сочетании с гипогонадизмом и возможности метаболической коррекции», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.02 - Эндокринология. Медицинские науки.

Актуальность темы исследования

Одним из самых распространенных и тяжелых заболеваний современности является сахарный диабет (СД) 2 типа, на долю которого приходится около 95% среди всех случаев СД. По оценке экспертов Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation, IDF) численность взрослых больных СД в мире в 2019 году достигла 463 млн, а к 2045 году она увеличится до 700 млн. Число больных СД в Российской Федерации также ежегодно увеличивается и составляет к началу 2021 года 4,827 млн человек. Среди хронических осложнений СД, приводящих к ранней инвалидизации и преждевременной смерти больных, доминируют сердечно-сосудистые заболевания, процесс развития и прогрессирования которых носит многофак-

торный характер. Патофизиологической базой повреждения сосудистого русла и дальнейших сосудистых осложнений СД является эндотелиальная дисфункция (ЭД). На фоне хронической гипергликемии, сопутствующей СД, эндотелий постоянно подвергается повреждающему действию глюкозотоксичности, липотоксичности, оксидативного стресса и многих других факторов, приводящих к его дисфункции. Учитывая многофакторный патогенез СД 2 типа и его осложнений, очевидно, что лечение СД 2 типа не может сводиться лишь к контролю гликемии. Необходим многофакторный подход к лечению не только самого СД 2 типа, но и, как минимум, - коррекции всех факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, таких как нарушения липидного обмена, свертывающей системы, артериальная гипертензия и др. В последние годы большое внимание уделяется вопросу дефицита тестостерона у мужчин, как дополнительного, самостоятельного и независимого фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний

СД 2 типа у мужчин часто сопровождается гипогонадизмом, что существенно отяжеляет его течение. По этой причине в последние годы разрабатываются клинические рекомендации по скринингу дефицита тестостерона у мужчин с СД 2 типа с целью его активного выявления. Согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов, скрининговое определение уровня общего тестостерона должно проводиться всем мужчинам с СД 2 типа, ожирением, метаболическим синдромом и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Однако в реальной практике данный диагностический стандарт далеко не всегда выполняется, а при выявлении гипогонадизма лечение назначается в редких случаях. Подобный факт объясняется существующими противоречиями в представлениях о влиянии тестостерон-заместительной терапии (ТЗТ) на сердечно-сосудистую систему. Механизмы воздействия дефицита тестостерона на сосуды и прогрессирование диабетических осложнений до конца не изучены, а пути их патогенетической коррекции не разработаны. Дисфункция эндотелия является универсальным патофизиологическим механизмом, приводящим к осложнениям СД. По динамике состояния эндотелия можно оценивать степень тяжести и/или возмож-

ность коррекции сосудистых осложнений СД, в связи с чем ЭД по-прежнему остается одним из наиболее перспективных маркеров происходящих изменений, как при СД в целом, так и при сопутствующем гипогонадизме.

В связи с вышеизложенным, цель диссертационной работы Хрипун И.А., а именно - разработка концепции комплексных подходов к ранней диагностике дисфункции эндотелия на основании лабораторных, ультразвуковых, генетических маркеров и создание лечебно-диагностического алгоритма, обеспечивающего персонализацию терапевтических решений, повышающих эффективность лечения мужчин с СД 2 типа, ассоциированным с гипогонадизмом, является актуальной и представляет как научный, так и практический интерес. Задачи исследования полностью соответствуют поставленной в работе цели.

Научная новизна и практическая ценность исследования

Автором разработана комплексная диагностическая платформа эндотелиальной дисфункции на основании лабораторных, инструментальных и генетических маркеров. Впервые найден новый ультразвуковой признак ранних стадий эндотелиальной дисфункции, определяющий её временные характеристики, такие как время развития максимальной вазодилатации плечевой артерии в ходе теста реактивной гиперемии.

В своей работе Хрипун И.А. убедительно показала негативное влияние гипогонадизма на метаболические процессы и функцию эндотелия, приводящие к развитию и прогрессированию сосудистых осложнений СД 2 типа у мужчин.

Автором убедительно обоснована целесообразность определения чувствительности андрогеновых рецепторов путем оценки длины полиморфизма *CAG* гена *AR*, позволяющая прогнозировать эффективность ТЗТ у мужчин.

В своей исследовательской работе Хрипун И.А. убедительно доказала, что на фоне СД 2 типа у мужчин критичным уровнем в плане рисков развития эндотелиальной дисфункции является уровень общего тестостерона 15,6 нмоль/л, что существенно выше диагностических значений гипогонадизма,

принятых Европейской ассоциацией урологов и Российской ассоциацией эндокринологов для лиц без нарушений углеводного обмена. Обнаруженный результат принципиально меняет ныне существующие подходы к тактике ведения данной категории больных, требуя проведения комплексной диагностики эндотелиальной дисфункции у пациентов даже с низко нормальным уровнем общего тестостерона.

Крайне важными результатами исследования автора является доказательство роли дефицита тестостерона в прогрессировании эндотелиальной дисфункции. Так, дефицит тестостерона сопровождается ухудшением сосудодвигательной функции эндотелия в виде снижения эндотелий-зависимой вазодилатации при увеличении времени, необходимого для ее развития. Кроме того, дефицит тестостерона сопряжен с нарушением секреторной функции эндотелия, а именно – с нарастанием уровней факторов адгезивности сосудистой стенки (VCAM-1, ICAM-1, р-селектина, кадгерина) и фактора роста эндотелия сосудов, концентрации С-реактивного белка параллельно со снижением уровней оксида азота и эндотелиальной синтазы оксида азота 3 типа.

Практическая ценность представленной работы состоит в обосновании целесообразности определения чувствительности андрогеновых рецепторов путем оценки количества CAG-повторов в гене AR, с целью прогнозирования генетически индивидуализированных рисков эндотелиальной дисфункции и эффективности заместительной терапии тестостероном у мужчин.

Автором убедительно доказано положительное влияние тестостерон - заместительной терапии на коррекцию как метаболических параметров, так и дисфункции жировой ткани и эндотелия, что имеет не только научную, но и большую практическую ценность.

Обоснованность и достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Результаты диссертационной работы, основные положения, выводы и практические рекомендации являются убедительными, т.к. исследование выполнено на большом объеме клинического материала, с корректным использованием современных диагностических и статистических методов. В качестве теоретической базы использованы фундаментальные научные труды, актуальные публикации, посвященные изучению андрогенного дефицита у мужчин с нарушениями углеводного обмена и ожирением. Результаты исследования согласуются с ранее полученными данными отечественных и зарубежных авторов, и существенно дополняют их.

Цель и задачи диссертации сформулированы четко, соответствуют теме работы и позволяют ее полностью раскрыть. Выводы и практические рекомендации, базирующиеся на результатах исследования, являются обоснованными и статистически достоверными. Научные положения, выносимые на защиту, обоснованы результатами исследования и полностью соответствуют содержанию работы. Отраженные в диссертации научные положения соответствуют специальности 14.01.02 – Эндокринология. Медицинские науки.

Достоверность полученных результатов основывается на достаточном объеме клинического материала (обследовано 487 мужчин с СД 2 типа), использовании адекватных поставленным задачам методик, корректном применении методов статистического анализа. Исследование выполнено на современном оборудовании, обеспечивающем достаточную точность измерения исследуемых параметров. Автором выполнена репрезентативная статистическая обработка полученных результатов.

Следует отметить, что Хрипун И.А. по теме диссертации опубликовано 64 печатных работы, в том числе 28 – из перечня рецензируемых научных журналов ВАК, результаты представлены на многочисленных международных и российских конгрессах по специальностям эндокринология, урология, кардиология с 2015 по 2020 годы, что является несомненным достоинством и показателем качества и значимости проведенного исследования.

Значимость полученных автором результатов для развития соответствующей отрасли науки и практики

Результаты, полученные в исследовании Хрипун И.А., имеют научную и практическую значимость.

Полученные данные расширяют представления о влиянии дефицита тестостерона на формирование эндотелиальной дисфункции у мужчин с СД 2 типа. Автором наглядно продемонстрировано самостоятельное влияние гипогонадизма у мужчин на развитие нарушений сосудодвигательной и секреторной функций эндотелия при СД 2 типа. Показана роль генетически обусловленной чувствительности андрогеновых рецепторов в формировании дисфункции эндотелия и жировой ткани, а также эффективности тестостерон-заместительной терапии при гипогонадизме у мужчин с СД 2 типа. На основе статистического анализа полученных данных разработана математическая формула для прогнозирования генетически индивидуализированного риска развития эндотелиальной дисфункции у пациентов мужского пола.

В работе оценена эффективность проведения тестостерон-заместительной терапии при гипогонадизме в рамках многофакторной комплексной терапии СД 2 типа в отношении коррекции нарушений углеводного и липидного обменов, секреторной активности жировой ткани, функции эндотелия, клинического статуса и качества жизни мужчин.

Полученные автором данные позволяют персонализировать подходы к ведению мужчин с СД 2 типа и повысить эффективность лечения, а также предотвратить или замедлить темпы развития у них сосудистых осложнений СД.

Результаты исследования и основные рекомендации, вытекающие из них, применяются в учебном процессе при проведении лекционных и семинарских занятий с ординаторами и курсантами по различным вопросам комплексной диагностики и лечения больных СД 2 типа и гипогонадизмом на кафедре эндокринологии (с курсом детской эндокринологии) и кафедре урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-

андрологии) ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России, а также внедрены в практику работу отделения эндокринологии клиники ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России, эндокринологическом центре ГБУ РО «ОКБ №2», ГБУ РО «РОКБ», ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» г. Ростова-на-Дону».

Структура и содержание диссертации

Оформление диссертации полностью соответствует требованиям ВАК РФ. Работа изложена на 272 страницах, содержит 54 таблицы и 68 рисунков. Состоит из введения, обзора литературы, материала и методов, 4 глав результатов собственных исследований, их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографии.

В обзоре литературы, написанном с использованием 38 отечественных и 227 зарубежных публикаций, подробно изложены механизмы патофизиологии поражения органов и тканей при СД, в том числе и дисфункции эндотелия, а также актуальные сведения о гипогонадизме и терапии тестостероном.

В главе «Материалы и методы» представлен хорошо спланированный дизайн исследования, четко описаны критерии включения и исключения пациентов, дана клиническая характеристика исследуемой выборки пациентов, подробно описаны методики исследования и статистической обработки данных.

Результаты собственного исследования проанализированы с учетом имеющихся литературных данных. Выводы и практические рекомендации конкретны, обоснованы и соответствуют изложенному фактическому материалу.

Диссертационная работа Хрипун И.А. соответствует критерию внутреннего единства.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Разработанный автором алгоритм персонифицированных диагностических и терапевтических подходов к ведению мужчин с СД 2 типа, а также

практические рекомендации, сформулированные на основании полученных результатов исследования, могут быть широко использованы в клинической деятельности эндокринологических, терапевтических, урологических подразделений практического здравоохранения. Научные положения и выводы диссертационной работы могут быть внедрены в учебный процесс при обучении студентов, подготовке клинических ординаторов и проведении циклов повышения квалификации врачей общей практики, терапевтов, эндокринологов и урологов.

Замечания по работе

Принципиальных замечаний к диссертационной работе Хрипун И.А. нет.

Заключение

Диссертационная работа Хрипун Ирины Алексеевны на тему «Дисфункция эндотелия у мужчин с сахарным диабетом 2 типа в сочетании с гипогонадизмом и возможности метаболической коррекции», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 14.01.02 – Эндокринология, является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием, в котором содержится решение актуальной научной проблемы – оценка роли тестостерона в развитии дисфункции эндотелия у мужчин с СД 2 типа и поиск эффективных подходов к коррекции имеющихся место нарушений, что имеет существенное значение для современной эндокринологии и других смежных областей медицины.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Хрипун Ирины Алексеевны полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации №1024 от 28.08.2017г., с изменениями, внесенными постановлением Правительства Российской Федерации №751 от 26.05.2020г.), предъявляемым к

