

**«УТВЕРЖДАЮ»**

Проректор  
по научной работе и  
ФГБОУ ВО

МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Минздрава России

д.м.н., профессор

Н.И. Крихели

2022 г.



### **Отзыв**

**ведущего учреждения – ФГБОУ Московский государственный медико - стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России о научно-практической ценности диссертации Павловой Зухры Шарпудиновны на тему «Управление метаболическим здоровьем мужчин с ожирением, дефицитом тестостерона и гиперэстрогенией», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.02-Эндокринология. Медицинские науки.**

#### **Актуальность темы выполненной работы**

Диссертационная работа посвящена одной из наиболее актуальных проблем современной эндокринологии – ожирению мужчин с персонифицированным подходом в диагностике и выборе наиболее эффективных методов лечения в зависимости от наличия нарушений баланса тестостерона и эстрадиола. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в последние десятилетия в вопросах лечения ожирения - заболевание признано ВОЗ эпидемией XXI века, оно также прогрессивно распространяется среди мужского населения, как и среди женского и, к сожалению, прогрессирует среди детей. Уже около 2 млрд человек, по данным за 2016 год, имеют нарушенный избыточный состав тела за счет жировой ткани. У 650 млн человек был установлен диагноз «Ожирение» (World Health Organization. Key fact: Obesity and Overweight. 1 April. 2020). Количество мужчин с избыточной массой тела и/или ожирением увеличилось в период с 1975 по 2014 год почти в 4 раза. Внимание всего мирового сообщества к проблеме ожирения, связано прежде всего с коморбидными патологиями, сопровождающими это заболевание,

такими как: метаболический синдром и его компоненты - инсулинорезистентность, сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания, неалкогольная жировая болезнь печени, нефролитиаз, нарушение репродуктивной функции, баланса половых стероидов и повышение риска развития онкологических заболеваний, которые формируются на фоне системного субклинического воспаления жировой ткани. Это известные факты, но дискуссионным является мнение о том, что избыточно развитая жировая ткань в мужском организме, способствующая активизации фермента ароматазы (CYP19A1), приводит к дефициту тестостерона за счет его избыточной конвертации в эстрадиол и формированию «тестостерон-эстрадиолового шунта». Андрогенный дефицит, обнаруженный у мужчин в любом возрасте на фоне избыточно развитой жировой ткани, не должен являться основанием для назначения тестостеронзаместительной терапии (ТЗТ) без понимания причины дефицита тестостерона, так как дефицит тестостерона может сопровождаться гиперэстрогенией, которая будет прогрессировать и способствовать развитию массы негативных явлений. Если о масштабах андрогенного дефицита информации много, при всей ее противоречивости (от 2 до 75% по данным разных авторов), то о гиперэстрогении у мужчин эпидемиологические данные практически отсутствуют и ее продолжают оценивать по распространенности гинекомастии, достаточно часто выявляемой (вплоть до 65%) среди мужчин старших возрастных категорий и с ожирением. Становится очевидной необходимость оценки не только андрогенного статуса, но и уровня эстрадиола у мужчин с избыточной массой тела и/или ожирением. Эффективное снижение избыточно развитой жировой ткани, а значит и выраженности системного воспаления и инсулинорезистентности, и соответственно, воздействие на избыточную активность фермента ароматазы, то есть, приводящего к снижению повышенного уровня эстрадиола и повышению уровня тестостерона при сохраненной собственной эндокринной функции тестикул, определили цель и задачи данного исследования.

Таким образом, учитывая все изложенное выше, следует признать, что тема диссертационной работы, цель которой – разработка

персонализированного, патогенетически обоснованного алгоритма управления метаболическим здоровьем мужчин с ожирением, дефицитом тестостерона и гиперэстрогенией, является актуальной, а сама диссертация своевременна и весьма значима для науки и практики.

### **Научная и практическая ценность диссертации**

Научная и практическая ценность проведенного диссертационного исследования не вызывает сомнений. Общие научные положения диссертации, основанные на глубоком анализе и скрупулезном изучении данных литературы, подробно и четко представлены в рецензируемой работе. При этом практическая ценность диссертационной работы подтверждена результатами собственных исследований.

Особо следует отметить, что в области научных исследований значимость полученных выводов, основанных на результатах анализа состояния здоровья 548 пациентов с ожирением, дефицитом тестостерона и гиперэстрогенией, позволила сформулировать концепцию патогенетически обоснованного, персонализированного лечения мужчин с ожирением, дефицитом тестостерона и гиперэстрогенией.

Полученные в работе данные впервые демонстрируют распространенность именно гиперэстрогении у мужчин, а не гинекомастии: от 27% при нормальном ИМТ до 63% при III степени ожирения при порогом значении эстрадиола  $> 41.2$  пг/мл или от 16.2% при нормальном ИМТ до 44,4% при III степени ожирения при пороговом значении  $> 47$  пг/мл; и 36% или 22% в общей выборке в зависимости от учитываемого порогового значения ( $>41.2$  или  $>47$  пг/мл - принятые пороговые значения), то есть у каждого третьего или у каждого пятого мужчины.

Установлено, что доля мужчин с сочетанным дефицитом тестостерона и избытком эстрадиола в общей популяции составляет почти 20% (19,3%). Кроме того, в аспекте сочетанного дефицита тестостерона и гиперэстрогении также продемонстрирована негативная роль повышенного количества жировой ткани на формирование одновременного развития дефицита тестостерона и гиперэстрогении, о чем свидетельствует рост числа

пациентов: от 8.1% при нормальном ИМТ до 55.6% при III степени ожирения.

Доказано, что избыточно развитая жировая ткань способствует росту числа пациентов с дефицитом тестостерона: от 31.6% при нормальном ИМТ до 88.9% при III степени ожирения, а в общей выборке распространенность дефицита тестостерона составила 57.5%.

Установлено, что даже при наличии исходной нормоэстрадиолемии тестостерон-заместительная терапия в любой ее форме или терапия хорионическим гонадотропином человека способствуют не только повышению уровня тестостерона, в том числе и до супрафизиологических значений (выше 17.5 нмоль/л), но и росту уровня эстрадиола до супрафизиологических значений, то есть гиперэстрогении (выше 47 пг/мл). Это необходимо учитывать при назначении тестостерон-заместительной терапии и терапии хорионическим гонадотропином человека пациентам с сопутствующими патологиями. В работе продемонстрирована прямая взаимосвязь: чем выше достигаемый уровень тестостерона, тем выше уровень эстрадиола.

Доказано, что наиболее значимых величин уровень общего тестостерона и эстрадиола достигают при назначении депо форм тестостерона ундеканоата по 1000 мг в 4 мл масляного раствора по схеме 1 инъекция в 8-10 недель.

Так установлено, что достижение среднефизиологических, то есть рекомендованных значений уровня общего тестостерона и минимальных уровней гиперэстрогении по сравнению с супрафизиологическими уровнями общего тестостерона и более высокими уровнями эстрадиола, наиболее благоприятно влияют на общий вес, величины окружности талии и бедер и индекс массы тела мужчин с ожирением, способствуя их нормализации.

Особо отмечена высокая эффективность и безопасность применения ингибиторов ароматазы, в частности летрозолола, в сочетанном использовании с 2000 мг метформина в сутки, с обязательной модификацией образа жизни, способствующих повышению изначально сниженного уровня общего тестостерона и снижению исходно повышенного уровня эстрадиола до

физиологических значений. Рекомендованная терапия с использованием летрозола способствует также улучшению эректильной функции и снижает выраженность симптомов старения мужчин и дефицита тестостерона, что демонстрируется положительными изменениями количества баллов по опросникам Международного индекса эректильной функции (МИЭФ-5) и AMS (aging male symptoms, опросник симптомов старения мужчин и дефицита тестостерона, 1999). Предлагаемый альтернативный метод лечения является патогенетически обоснованным и эффективным у мужчин с ожирением, дефицитом тестостерона и гиперэстрогенией.

Показано, что наряду с традиционно применяемыми диагностическими методами, необходимо проводить исследование, направленное на выявление уровня эстрадиола у мужчин с ожирением, а не только рекомендованный перечень анализов, включающий в себя определение уровня общего тестостерона и ГСПГ.

Практическую значимость выполненной диссертационной работы подтверждает то, что соискателем разработан патогенетически обоснованный алгоритм управления метаболическим здоровьем мужчин с избыточной массой тела и/или ожирением, который позволяет персонализировано подойти к выбору тактики лечения в зависимости от наличия андрогенного дефицита в сочетании или без гиперэстрогении.

Отдельно необходимо подчеркнуть, что результаты проведенного автором диссертационного исследования были подвергнуты глубокому научному анализу. Достоверность полученных результатов и выводов не вызывает сомнений, наглядные доказательства приводятся в соответствующих главах диссертации.

### **Значимость полученных результатов для эндокринологии**

Результаты диссертационной работы дополняют современные научные представления о патогенезе дефицита тестостерона и гиперэстрогении у мужчин с избыточно развитой жировой тканью и/или ожирением. Результаты научного исследования открывают новые возможности в диагностике нарушений баланса тестостерона и эстрадиола, в том числе, при назначении

различных вариантов тестостеронзаместительной терапии и в лечении мужчин с ожирением, дефицитом тестостерона и гиперэстрогении.

Особо следует отметить, что соискателем уточнена распространенность не только дефицита тестостерона у мужчин в общей популяции и в зависимости от избытка жировой ткани, но и продемонстрирована негативная роль избыточно развитой жировой ткани на рост числа пациентов с дефицитом тестостерона, избытком эстрадиола и количества пациентов с сочетанным дефицитом тестостерона. При этом впервые представлена распространенность гиперэстрогении в общей популяции мужчин и в зависимости от индекса массы тела. До представления данных этой работы распространенность гиперэстрогении оценивалась исключительно по распространенности гинекомастии.

Установлено также, что использование результатов биоимпедансного анализа состава тела, как самостоятельного, исчерпывающего и высоко информативного метода, без учета данных клинического осмотра или лабораторных результатов диагностики соискателем ученой степени не рекомендовано. При наличии ряда значимых корреляций между теми или иными параметрами биоимпедансного состава тела и результатами лабораторных показателей, множество предполагаемых корреляций не нашли своего подтверждения. Таким образом, только совокупность объективных методов обследования дает необходимый объем информации и сокращает вероятность ошибок при постановке диагноза и назначении лечения.

При этом особо следует подчеркнуть, что соискателем предложен алгоритм диагностики и лечения мужчин с избыточной массой тела и/или ожирением, дефицитом тестостерона и гиперэстрогенией. Разработанный алгоритм позволяет провести диагностику и персонализировано выработать тактику лечения у пациентов в зависимости от уровня общего тестостерона и эстрадиола. Благодаря этому достоверно повышается эффективность лечения, положительно изменяются параметры тела мужчин, повышается уровень тестостерона при его исходном дефиците и снижается уровень исходно повышенного уровня эстрадиола, что также положительно сказывается на либидо и эректильной функции.

## **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

В связи с важностью для эндокринологии и урологии проблем, рассматриваемых в диссертации, и, учитывая полученные автором результаты, целесообразно продолжить научные исследования по данной проблеме в ведущих научных учреждениях - в ФГБОУ ВО МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России и ФГБОУ МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России.

Следует особо отметить, что разработанные диссертантом рекомендации уже применяются в эндокринологической практике МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова.

Полученные результаты должны быть представлены в учебных программах дополнительного профессионального образования на циклах повышения квалификации и профессиональной переподготовки по специальностям) "Эндокринология" и "Урология". Кроме этого, материалы диссертации целесообразно представить в учебных мероприятиях, аккредитованных в системе непрерывного медицинского образования с размещением на портале НМФО в виде интерактивных учебных модулей, докладов, мастер-классов и др.

Диссертация написана литературным языком, хорошо вычитана. Работа демонстрирует владение автором современными данными мировой и отечественной литературы по рассматриваемой теме. Диссертационная работа достаточно и хорошо иллюстрирована, что существенно облегчает восприятие представленного материала. Современный уровень используемых методов исследования и статистической обработки полученных результатов позволили автору заключить работу научно обоснованными выводами и практическими рекомендациями, которые полностью соответствуют поставленной цели научно-квалификационного исследования.

Встречающиеся в диссертации единичные стилистические ошибки, не

носят принципиального характера и не снижают ценности исследования.

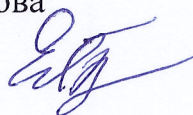
Принципиальных замечаний по диссертации нет.

### Заключение

Диссертационная работа Павловой Зухры Шарпудиновны на тему "Управление метаболическим здоровьем мужчин с ожирением, дефицитом тестостерона и гиперэстрогенией", представленная на соискание учёной степени доктора медицинских наук, является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение крупной научной проблемы в развитии эндокринологии и соответствует критериям п.9, установленным «Положением о присуждении ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции от 28.08.2017 г., № 1024 и др.) .

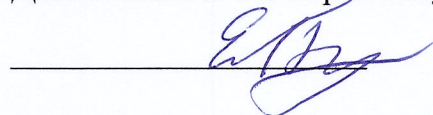
Отзыв о научно-практической ценности диссертации обсуждён и утверждён на научной конференции кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова Минздрава России (протокол № от «6/22» от 16.06. 2022 г).

Доктор медицинских наук, профессор  
кафедры эндокринологии и диабетологии  
ФГБОУ МГМСУ ВО им. А.И. Евдокимова  
Минздрава России



Бирюкова Е.В.

Даю согласие на обработку моих персональных данных



Подпись доктора медицинских наук, профессора Бирюковой Елены Валерьевны удостоверяю.

Ученый секретарь  
ФГБОУ МГМСУ ВО  
им. А.И. Евдокимова Минздрава России



Васюк Ю.А.