

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук Павловой Зухры Шарпудиновны на диссертационную работу Черновой Марии Олеговны на тему: «Масс-спектрометрическая диагностика и персонализация лечения синдрома гипогонадизма у мужчин с сахарным диабетом 2 типа», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология (медицинские науки).

Актуальность темы выполненной работы

Проблема сахарного диабета 2 типа, хронического, неуклонно прогрессирующего социально-значимого заболевания, оказывающего угнетающее действие на тестостерон-продуцирующую функцию яичек за счет прямого токсического влияния гипергликемии на клетки Лейдига и опосредованного через подавление стимулирующего влияния гонадотропинов, системное воспаление жировой ткани и активации цитокинами фермента ароматазы, способствующего конвертации тестостерона в эстрадиол, является важной и активно изучаемой темой мировым медицинским сообществом. Ассоциация сахарного диабета 2 типа с дефицитом тестостерона у мужчин потенциально усугубляет течение каждого из данных патологических состояний и требует своевременного выявления и разработки оптимальной лечебной тактики. При этом несмотря на широкое распространение и активное изучение этих заболеваний, остаются нерешенными вопросы диагностики гипогонадизма в неоднозначных ситуациях так называемой «серой зоны» общего тестостерона и его лечения, учитывая усугубляющее влияние на метаболические нарушения и потенциальную обратимость. В связи с этим, актуальность данного исследования не вызывает сомнений.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность

Работа выполнена на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (директор – член-корр. РАН Мокрышева Н. Г.) в отделении Андрологии и

урологии (зав. отд., к. м. н. Волков С. Н.) института репродуктивной медицины (директор института, профессор, д. м. н. Андреева Е. Н.) и институте диабета (директор института, академик РАН, профессор, д. м. н. Шестакова М. В.). Объем изученного материала достаточен. Все исследования проводились с использованием современных научных методов, включая высокоточный референтный метод определения стероидных гормонов - высокоэффективную жидкостную хроматографию с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС). Достаточный объем выборки, тщательная документация результатов исследования, статистическая обработка полученных данных с использованием оптимальных методов статистического анализа и их сопоставление с отечественными и зарубежными работами делают научные положения и выводы работы подтвержденными и соответствующими поставленным задачам. Результаты всех этапов работы публиковались на протяжении всего исследования, были представлены и обсуждены на нескольких конференциях, включая конференции с международным участием. Таким образом, научные положения, выводы и практические рекомендации обоснованы, их достоверность не вызывает сомнений.

Научная новизна

Диссертационная работа М. О. Черновой представляет собой квалификационное исследование, которое имеет научную новизну и практическую значимость, особенно для эндокринологии, диабетологии и андрологии. Так, автором впервые в Российской Федерации был применен референтный метод ВЭЖХ-МС/МС для определения тестостерона у достаточно большой выборки мужчин с сахарным диабетом 2 типа для получения точных эпидемиологических данных по частоте гипогонадизма у этой категории пациентов. Учитывая продемонстрированную высокую распространенность неоднозначных показателей общего тестостерона, оцененного иммунными методиками, требующих проведения дополнительного диагностического этапа по определению фракции

свободного тестостерона невалидированной расчетной методикой, которая, кроме того, является еще и более дорогостоящей, нежели определение общего тестостерона методом тандемной масс-спектрометрии, автором обоснованно предложено в ситуациях «серой зоны» тестостерона, измеренного методами иммунохемилюминесцентного анализа, применение ВЭЖХ-МС/МС.

Также, на выборке пациентов достаточной мощности, автором проведено проспективное сравнительное исследование влияния на качество жизни и метаболические показатели 2х лечебных подходов с применением сахароснижающей терапии в сочетании с заместительной терапией тестостероном и без применения андрогенов, показавшее статистически значимый больший положительный эффект комбинированного варианта лечения, как на все аспекты качества жизни, так и на метаболические функции. При этом учитывая имеющиеся литературные данные о потенциальной обратимости гипогонадизма, ассоциированного с сахарным диабетом 2 типа, автором выполнен ретроспективный анализ влияния сахароснижающей терапии и коррекции образа жизни на вероятность восстановления нормальной выработки тестостерона. Он продемонстрировал нормализацию тестостерона у 20% пациентов с преимущественно более значимым результатом по снижению жировой массы тела, достижением оптимальных значений гликемии при меньшей длительности сахарного диабета 2 типа (отрезная точка 8 лет). Полученные результаты позволили автору предложить персонализированный подход к выбору тактики ведения мужского гипогонадизма при сахарном диабете 2 типа.

Кроме того, автором на большой выборке пациентов впервые был охарактеризован стероидогенез у лиц с сахарным диабетом 2 типа с гипо- и эугонадизмом, продемонстрировавший отсутствие влияния диабета и дефицита тестостерона на минерал- и глюкокортикоидные звенья надпочечникового стероидогенеза в сочетании со снижением предшественников тестостерона (в основном, 17-гидроксипрогестерона) при гипогонадизме. Эту находку автор потенциально связывает с угнетающим

влиянием на звенья стероидогенеза в клетках Лейдига снижения стимуляции ЛГ и прямого токсического влияния оксидативного стресса, гипергликемии и конечных продуктов гликирования и предполагает возможное использование 17-гидроксипрогестерона в качестве маркера тестикулярного стероидогенеза при подборе стимулирующей терапии, что является предметом дальнейших научных исследований.

Оценка содержания работы, ее завершенность

Диссертационная работа выполнена в соответствии с требованиями ВАК Российской Федерации. Она изложена на 121 странице, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, приложения, списка литературы, включившего 246 источников. Диссертация содержит 15 таблиц и 4 рисунка. Структура диссертационной работы определяется поставленной целью и задачами исследования. Результаты собственных исследований представлены в четырех разделах, каждый из которых решает конкретную задачу. В работе подробно описывается дизайн исследования, характеристики пациентов, проведенные лабораторные и инструментальные исследования, а также медикаментозное вмешательство. Методы статистического анализа полученных результатов корректно применяются, наглядно представлены соответствующие таблицы и рисунки. В целом, диссертационная работа выполнена на высоком уровне, имеет структурную цельность и является законченным научным трудом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация М. О. Черновой грамотна, легко доступна для понимания, представленные результаты являются новыми, а выводы и практические рекомендации логично вытекают из проведенных автором исследований. Апробация диссертации прошла на совместном заседании кафедры эндокринологии и научных сотрудников ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России 11 марта 2024 года. По теме диссертации опубликовано 8

печатных работ, из них 4 в научных изданиях, включенных в перечень российских рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК РФ, и 1 авторское свидетельство. Все основные положения диссертации нашли отражение в опубликованных работах. Автореферат и опубликованные работы полностью соответствуют содержанию диссертации.

Принципиальных замечаний к рассматриваемой работе нет.

1. В разделе материалы и методы упоминается контроль изменений в предстательной и грудных железах. Как проводился контроль-визуально (в случае грудных желез), пальпаторно (пальцевое ректальное исследование и пальпация грудных желез) или использовались объективные методы исследования?
2. Не возникало ли желание оценивать и уровень эстрогенов у мужчин в выборке, с учетом повышенной активности ароматазы у подобного контингента мужчин, в том числе и на фоне ТЗТ?
3. Возможно не упоминалось, но проводилась оценка эмоциональных изменений на фоне терапии, например, при помощи анкетирования?
4. По результатам Вашей работы нет ли необходимости рекомендовать оценивать уровень 17(ОН)Р4 у мужчин с уровнем тестостерона в серой зоне при отсутствии возможности проведения анализа крови методом ВЭЖХ –МС/МС? И должно ли быть абсолютным снижение уровня 17(ОН)Р4 или достаточно относительного снижения, то есть он должен быть близок к нижней границе нормы?

Все вопросы носят лишь уточняющий характер и не влияют на общую положительную оценку работы.

Таким образом, диссертация Черновой Марии Олеговны на тему: «Масс-спектрометрическая диагностика и персонализация лечения синдрома гипогонадизма у мужчин с сахарным диабетом 2 типа» является научно-квалификационной работой, в которой предложены новые подходы к решению актуальных задач по диагностике мужского гипогонадизма в часто

встречающихся у данной категории пациентов неоднозначных клинических ситуациях и персонализации лечебного подхода, что имеет существенное значение для эндокринологии. Кроме того, обозначены направления дальнейших научных исследований.

По своей сути, актуальности, новизне, методическому уровню, теоретической и практической ценности диссертация Черновой Марии Олеговны на тему: «Масс-спектрометрическая диагностика и персонализация лечения синдрома гипогонадизма у мужчин с сахарным диабетом 2 типа» полностью соответствует требованиям предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук согласно п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. Постановлений Правительства РФ №335 от 21.04.2016, № 748 от 02.08.2016), а ее автор, Чернова Мария Олеговна, заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук,
старший научный сотрудник отдела
возраст-ассоциированных заболеваний
обособленного подразделения Медицинский
научно-образовательный центр (МНОЦ)
ФГБОУ ВО «МГУ имени М.В.Ломоносова»


Павлова Зухра Шарпудиновна

Подпись доктора медицинских наук Павловой З.Ш. заверяю.

Ученый секретарь МНОЦ МГУ имени М. В. Ломоносова,
д.м.н., профессор


«01» июня 2024 г.


Орлова Яна Артуровна

Обособленное подразделение Медицинский научно-образовательный центр Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» (МНОЦ МГУ): адрес 119991, Москва, Ломоносовский проспект, дом 27, корпус 10. Телефон +7(495) 531-27-43; сайт: mc.msu.ru