

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры эндокринологии (с курсом детской эндокринологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России Хрипун Ирины Алексеевны на диссертационную работу Филатовой Варвары Андреевны на тему: «Особенности стероидогенеза и клинической картины при идиопатической гиперандрогении у мужчин», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. – Эндокринология (медицинские науки)

### **Актуальность темы выполненной работы**

Актуальность и значимость темы исследования обусловлены тем, что в последние годы проведено множество исследований, касающихся распространенности, клинической картины и патогенеза гиперандрогении у женщин, но работы, посвященные гиперандрогении у мужчин встречаются редко. Исследования гиперандрогении у мужчин, для которой характерно отсутствие органических и фармакологических причин для повышения тестостерона и не происходит подавления лутеинизирующего гормона, представлены исключительно дерматологическими статьями, в которых рассматриваются кожные проявления гиперандрогении (андrogenная алопеция и акне), но не изучено системное влияние избытка андрогенов на метаболизм и артериальное давление. Исследований, посвященных изучению особенностей клинической картины гиперандрогении у мужчин, не связанных с дерматологическими проблемами, в настоящее время практически нет. Отсутствует также и описание стероидогенеза у этой группы пациентов. Таким образом, актуальность темы исследования сомнений не вызывает.

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

Работа выполнена на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с использованием клинического материала отделений Андрологии и урологии; Стационарно замещающих технологий, что позволило обеспечить презентабельность и достаточность объема выборки. Все исследования проводились с использованием современных научных методов, включая высокоточный метод - высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemной масс-спектрометрией и молекулярно – генетическое исследование числа тринуклеотидных повторов (CAG) гена AR. Достоверность результатов не вызывает сомнений и отражает основные положения диссертации. Результаты всех этапов работы публиковались на протяжении всего исследования, а также были доложены и обсуждены на ряде конференций, в том числе, с международным участием. Таким образом, научные положения, выводы и рекомендации полностью обоснованы, их достоверность сомнений не вызывает.

### **Научная новизна**

Диссертационная работа Филатовой В. А. обладает научной новизной и имеет практический выход, особенно для эндокринологии. Установлено, что идиопатическая гиперандрогения в основном проявляется кожными симптомами, характерна для мужчин молодого возраста с нормальными пубертатом и половой функцией. Получены данные, что семейный анамнез мужчин с идиопатической гиперандрогенией ассоциирован с андрогензависимой дермопатией по мужской линии и синдромом поликистозных яичников по женской. Установлено, что особенностью стероидогенеза у мужчин с гиперандрогенией, обусловленной повышением тестостерона, является повышенная выработка 17-гидроксипрегненолона, 17-гидроксипрогестерона и андростендиона. Доказано, что гиперандрогения, обусловленная повышением общего тестостерона, ассоциирована с артериальной гипертензией, в то время как гиперандрогения, обусловленная

повышением дигидротестостерона, не ассоциирована с метаболическими и кардиологическими изменениями. Установлено, что для мужчин с артериальной гипертензией, обусловленной гиперандрогенией, характерна 1 степень повышения артериального давления в ранние утренние часы, отсутствие поражений органов-мишеней, умеренный сердечно-сосудистый риск и сниженная выработка эстрадиола. Также, выявлена ассоциация артериальной гипертензии с более длинной цепью CAG-повторов гена AR. Установлено, что для коррекции артериальной гипертензии у пациентов с гиперандрогенией может с успехом применяться спиронолактон, который одновременно оказывает и антиандрогенный и антигипертензивный эффекты. Эти результаты новы, заслуживают большого внимания андрологов и эндокринологов и имеют практический выход для здравоохранения, обуславливая необходимость более детального обследования мужчин с тестостероновой гиперандрогенией в рутиной клинической практике.

#### **Оценка содержания работы, ее завершенность**

Диссертационная работа оформлена по классическому принципу и соответствует требованиям ВАК Российской Федерации. Она состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. При написании работы использовано 183 источников литературы (11 отечественных и 172 зарубежных).

Структура диссертационной работы обусловлена поставленными задачами и целями исследования. Результаты собственных исследований включают четыре раздела, каждый из которых демонстрирует решение конкретной задачи. Подробно приводится описание дизайна исследования, характеристики пациентов, проведенного лабораторного исследования, а также описание медикаментозного вмешательства. Корректно применены методы

статистического анализа полученных результатов, приведены необходимые таблицы и рисунки. В целом диссертационная работа выполнена на высоком уровне, обладает структурной цельностью и является законченным научным трудом.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертация Филатовой В.А. легко и с интересом читается, результаты новы, выводы обоснованы и логически вытекают из результатов проведенных исследований. Апробация диссертации состоялась на совместном заседании сотрудников кафедры эндокринологии и научных сотрудников ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России 30 мая 2023 года. По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, из них 3 входят в перечень отечественных рецензируемых журналов, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией РФ для публикации основных результатов исследований. Автореферат и опубликованные работы полностью соответствуют содержанию диссертации.

**Принципиальных замечаний к рассматриваемой работе нет.**

Однако, при изучении диссертационной работы возникли следующие вопросы:

1. В исследовании уровни дигидротестостерона определялись методом иммуноферментного анализа (ИФА), общего тестостерона – иммунохемилюминесцентным анализом (ИХЛА), а оценка стероидогенеза – методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemной масс-спектрометрией (ВЭЖК-МС). Тогда как в реальной клинической практике значительная часть лабораторий использует ИФА. В диссертационной работе проведено сравнение полученных данных концентрации общего тестостерона методами ИХЛА и ВЭЖК-МС. Почему не было проведено сравнение диагностических методик для дигидротестостерона (ИФА, ИХЛА,

ВЭЖК-МС) и насколько можно экстраполировать данные, полученные в Вашем исследовании на реальную клиническую практику с позиций лабораторной диагностики?

2. В диссертационной работе определено, что артериальная гипертензия ассоциировалась с более длинной цепью CAG-повторов гена AR, а также, что для гиперандрогении, обусловленной повышением уровня общего тестостерона, выявлена связь увеличения систолического и диастолического артериального давления преимущественно в ранние утренние часы, что Вы связываете с циркадными ритмами выработки тестостерона, т.е. увеличением его продукции. Как можно объяснить, что при ослаблении чувствительности андрогеновых рецепторов именно повышение секреции тестостерона приводит к утреннему подъему артериального давления?
3. На чем основано в Вашем исследовании выделение 3 рангов длин цепи CAG повторов гена AR, именно с числом CAG-повторов гена AR до 19, от 19 до 24 и более 24 повторов?

Кроме того, хотелось бы сделать замечание к диссертационной работе. Корректнее было бы говорить о большей или меньшей чувствительности андрогеновых рецепторов, сравнивая группы с различными рангами, но не определять частоту встречаемости тех или иных рангов длин цепи CAG повторов гена AR.

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

Таким образом, диссертация Филатовой Варвары Андреевны на тему: «Особенности стероидогенеза и клинической картины при идиопатической гиперандрогении у мужчин», является научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной задачи – оценки особенностей стероидогенеза и системного влияния избытка андрогенов на организм у

мужчин с идиопатической гиперандрогенией, что имеет существенное значение для эндокринологии.

По своей сути, актуальности, новизне, методическому уровню, теоретической и практической ценности диссертация Филатовой Варвары Андреевны на тему: «Особенности стероидогенеза и клинической картины при идиопатической гиперандрогении у мужчин» полностью соответствует требованиям предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук согласно п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. от 26 октября 2023 года, №1786), а ее автор Филатова Варвара Андреевна заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. – Эндокринология.

**Официальный оппонент:**

доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры эндокринологии

(с курсом детской эндокринологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России

Хрипун Ирина Алексеевна

«01 » ноября 2023 г.

Подпись Хрипун И.А. заверяю:

Ученый секретарь ученого совета

ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России,

доктор медицинских наук, профессор

Н.Г. Сапронова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Ростовский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России). 344022, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону, перелок Нахичеванский, д. 29; Телефон: 8(863)250-42-00; адрес эл.почты: okt@rostgmu.ru; web-сайт: www.rostgmu.ru.