

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.045.01
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ЭНДОКРИНОЛОГИИ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА НАУК**

аттестационное дело №
решение диссертационного совета от 30.11.2023 г. № 233
**О присуждении Филатовой Варваре Андреевне, гражданке
Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.**

Диссертация Филатовой Варвары Андреевны на тему «Особенности стероидогенеза и клинической картины при идиопатической гиперандрогении у мужчин» представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. – Эндокринология (медицинские науки) принята к защите 21.09.2023 г. (протокол № 231/2) диссертационным советом 21.1.045.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, Приказ Рособрнадзора 21.12.2009 г. №2260-2851.

Соискатель Филатова Варвара Андреевна, 1995 года рождения, в 2018 году окончила лечебный факультет Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова по специальности «Лечебное дело». С 2018 по 2020 год проходила обучение в клинической ординатуре, а затем с 2020 по 2023 г. - в очной аспирантуре «НМИЦ Эндокринологии» Минздрава России, по специальности 3.1.19 Эндокринология.

Диссертация выполнена на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: Роживанов Роман Викторович, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, профессор кафедры эндокринологии Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

Официальные оппоненты:

- **Павлова Зухра Шарпудиновна** доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отдела возраст-ассоциированных заболеваний ФГБОУ ВО МНОЦ «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»
- **Хрипун Ирина Алексеевна** доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры эндокринологии (с курсом детской эндокринологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России

дали положительные отзывы на диссертацию.

В рамках дискуссии в отзыве Павловой З.Ш были обсуждены следующие вопросы:

1. При использовании спиронолактона очень часто возможно развитие у мужчин следующих побочных явлений: снижение либидо, эректильной дисфункции, гинекомастии, болезненности грудных желез (из инструкции к препарату). Если первые два признака более характерны для андрогенных нарушений, то гинекомастия и болезненность грудных желез однозначно ассоциируется с гиперэстрогенией. Кроме того, известно, что спиронолактон повышает активность ароматазы, что несомненно приведет к побочным эффектам гиперэстрогении. Так как речь в исследовании идет о молодых мужчинах, которых будет интересовать не только сексуальная, но и репродуктивная функция, с высокой долей вероятности, то каков риск развития этих побочных явлений у молодых мужчин с идиопатической

гиперандрогенией за счет тестостерона и артериальной гипертензией при длительном использовании спиронолактона?

В нашем исследовании вероятность развития таких побочных эффектов была сведена к минимуму, за счет использования минимальной дозы спиронолактона и короткой длительности применения, кроме того, особенностями наших пациентов с артериальной гипертензией были более низкие уровни эстрadiола. Тем не менее, это ценное замечание и в отношении использования антиандрогенной терапии у пациентов с высоким уровнем эстрadiола или при использовании спиронолактона в дозировке более 100 мг на постоянной основе безусловно необходимо учитывать риски.

2. Возможно, в ходе работы, у Вас появились объяснения по поводу развития артериальной гипертензии у мужчин, именно с избытком тестостерона, а не дигидротестостерона.

Если обратиться к литературным данным, то основной обсуждаемый эффект именно избытка тестостерона, влияющий на развитие АГ связан с задержкой воды и увеличением ОЦК, однако данное объяснение не может объяснять результаты нашей работы, поскольку связь избытка была связана с экзогенным воздействием. В нашей ситуации АГ не обуславливается избытком тестостерона, а ассоциирована с ним, поскольку, по литературным данным, повышение уровня тестостерона в утренние часы связано с повышенной активностью симпатической нервной системы, что в свою очередь может быть связано с повышением АД. Дигидротестостерон участвует в регуляции сосудистого сопротивления и артериального давления за счет вазорелаксации, опосредованной блокирующим влиянием на L-VOCC каналы (потенциал-управляемые кальциевые каналы L-типа, которые принимают участие в регуляции сокращения артериальных сосудов), оказывая скорее антигипертензивное действие. То есть, гиперандрогения, обусловленная изолированным повышением уровня

дигидротестостерона не несет рисков артериальной гипертензии.

В рамках дискуссии в отзыве Хрипун И.А. были обсуждены следующие вопросы:

1. Почему не было проведено сравнение диагностических методик для дигидротестостерона (ИФА, ИХЛА, ВЭЖК-МС) и насколько можно экстраполировать данные, полученные в Вашем исследовании на в реальную клиническую практику с позиций лабораторной диагностики?

На этапе планирования дизайна работы мы не собирались сравнивать разные лабораторные методы, но поскольку метод масс-спектрометрии дорогой и трудоемкий, на этапе скрининга мы пользовались для ДГТ ИФА, а для тестостерона ИХЛА. Поскольку в любом случае были получены тестостерон методом ИХЛА, то мы получили материал для сравнения этих методов, а с ДГТ нужен контрольный стандарт, а поскольку ДГТ относит к анаболическим стероидам с правилами особого оборота у нас не было возможно получить стандарт из-за рубежа. Тем не менее, мы считаем, что с позиции лабораторной диагностики наши данные можно экстраполировать в клиническую практику поскольку при сравнении ИФА и МС различия в уровнях тестостерона были несущественные и принципиально не влияли на диагностику гиперандрогении

2. Как можно объяснить, что при ослаблении чувствительности андрогеновых рецепторов именно повышение секреции тестостерона приводит к утреннему подъему артериального давления?

Дизайн нашего исследования не позволяет говорить о связи, а выдвигает гипотезу (увеличение утреннего тестостерона может быть связано с повышением активности СНС), что возможно у пациентов с менее чувствительным андрогенным рецептором.

3. На чем основано в Вашем исследовании выделение 3 рангов длин цепи САО повторов гена АЛ, именно с числом САО-повторов гена АЛ до 19, от 19 до 24 и более 24 повторов?

Поскольку наше исследование было поисковым мы исходно определяли число повторов андрогенного рецептора, что является общепринятым лабораторным методом исследования. Однако, при представлении и обсуждении результатов исследования мы провели анализ данных литературы, наиболее фундаментальной работой посвященной генетике андрогенного рецептора является научные работы, выполненные вами и именно из вашей научной работы мы взяли классификацию рангов и применили ее к результатам нашего исследования.

Ведущая организация - Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации

В положительном отзыве, подписанном доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Аметовым Александром Сергеевичем указано, что диссертационная работа Филатовой Варвары Андреевны на тему: «Особенности стероидогенеза и клинической картины при идиопатической гиперандрогении у мужчин», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология, является завершенной научно-квалификационной работой, обладающей неоспоримой научной и практической ценностью. Выводы диссертационного исследования характеризуют стероидогенез и клиническую картину идиопатической гиперандрогении у мужчин, а также оценку возможных рисков развития артериальной гипертензии у этой группы пациентов и алгоритмы ее коррекции. Результаты диссертационного исследования имеют важное практическое и теоретическое значение для эндокринологии и андрологии.

Соискатель имеет 6 печатных работ по теме диссертации, в том числе 3 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации основных результатов

диссертационных работ. Работы посвящены особенностям стероидогенеза и клинической картины при идиопатической гиперандрогении у мужчин, а также оценке возможных рисков развития артериальной гипертензии у этой группы пациентов и алгоритмам ее коррекции и полностью отражают суть и результаты диссертационного исследования.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах. В опубликованных статьях в журналах, тезисах всероссийских конференций и конференций с международным участием авторский вклад составляет не менее 50%. Автором не только подготовлен научный материал, но и проведена его обработка. Написание текста публикаций выполнялось соискателем ученой степени.

Общий объем научных изданий составляет 8,2 печатных листа, наиболее значимыми работами являются:

1. Роживанов Р. В., **Филатова В. А.** Гиперандрогения у мужчин: норма или патология? DNA Health. 2020; 25:38-43.
2. **Филатова В. А.**, Роживанов Р. В. Особенности гиперандрогении у мужчин. Проблемы Эндокринологии. 2021;67(2):111-115. <https://doi.org/10.14341/probl12732>
3. **Филатова В. А.**, Роживанов Р. В. Особенности гиперандрогении у мужчин / IV (XXVII) Национальный конгресс эндокринологов «Инновационные технологии в эндокринологии» Сборник тезисов – С. 343, Москва, 22.09.2021 – 25.09.2021.
4. **Филатова В. А.**, Роживанов Р. В. Артериальная гипертензия, ассоциированная с физиологической гиперандрогенией у мужчин // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2022 - Т. 11, № 2. С. 41–46. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2022-11-2-41-46>
5. **Филатова В. А.**, Роживанов Р. В., Бондаренко И. З., Иоутси А. В., Андреева Е. Н., Мельниченко Г. А., Мокрышева Н. Г. Особенности стероидогенеза и артериальная гипертензия у мужчин при разных типах «физиологической» гиперандрогении. Проблемы Эндокринологии. - 2023 - Т. 69. — №2. — С. 80-91. DOI: <https://doi.org/10.14341/probl13226>

6. Филатова В. А., Роживанов Р. В., Бондаренко И. З., Иоутси А. В.,
Андреева Е. Н., Мельниченко Г. А., Мокрышева Н. Г. Особенности
стеноидогенеза и артериальная гипертензия у мужчин при разных типах
«физиологической» гиперандрогении. / X (XXIX) Национальный конгресс
эндокринологов с международным участием «Персонифицированная
медицина и практическое здравоохранение» Сборник тезисов – С. 235,
Москва, 23.05.2023 – 26.05.2023.

На автореферат диссертации поступили отзывы:

1. Дудинской Екатерины Наильевны доктора медицинских наук
заведующей лабораторией возрастных метаболических и эндокринных
нарушений, Российского геронтологического научно-клинического центра
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России

2. Золоедова Владимира Ивановича доктора медицинских наук,
профессора, профессора кафедры госпитальной терапии и эндокринологии
ФГБОУ ВО «Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н.
Бурденко» Минздрава России

3. Кондрахиной Ирины Никифоровны доктора медицинских наук,
заведующий консультативно-диагностическим центром ФГБУ «ГНЦДК»
Минздрава России

4. Александровой Александры Константиновны доктора медицинских
наук, врача дерматовенеролога медико-санитарной части АО «Корпорация
«Московский институт теплотехники»»

Отзывы положительные, принципиальных замечаний не содержат,
подчеркивают научную и практическую ценность результатов, полученных в
диссертационной работе Филатовой Варвары Андреевны.

Выбор официальных оппонентов обоснован компетентностью данных
специалистов в области клинической эндокринологии, по вопросам
диагностики и ведения пациентов с идиопатической гиперандрогенией. Выбор
ведущей организации обусловлен тем, что она широко известна своими
достижениями в медицинской науке и имеет все возможности определить
научную и практическую ценность диссертации.

Основными публикациями по теме диссертации оппонента Павловой Зухры Шарпудиновны являются следующие:

1. Павлова З.Ш., Голодников И.И., Камалов А.А.

Тестостеронзаместительная терапия – исторический экскурс. Почему не каждый лабораторный результат совпадает с клиникой? Ожидаемый побочный эффект данной терапии. Проблемы Эндокринологии. 2022;68(1):101-108. <https://doi.org/10.14341/probl12742>

2. Павлова З.Ш., Голодников И.И. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ДЕФИЦИТА ТЕСТОСТЕРОНА И ИЗБЫТКА ЭСТРАДИОЛА У МУЖЧИН В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ОЖИРЕНИЯ VOLGAMEDSCIENCE. Сборник тезисов VII Всероссийской конференции молодых ученых и студентов с международным участием: материалы конференции. Нижний Новгород, 2021. С. 137-139.

3. Павлова З.Ш., Камалов А.А., Мареев В.Ю., Орлова Я.А., Охоботов Д.А., Мареев Ю.В., Беграмбекова Ю.Л., Плисюк А.Г., Самоходская Л.М., Мершина Е.А., Третьяков А.А., Нестерова О.Ю., Шурыгина А.С. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ И ВАРИАНТЫ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ АНДРОГЕННОГО СТАТУСА (ОСНОВАТЕЛЬ): АНДРОГЕННЫЙ СТАТУС У МУЖЧИН С COVID-19 И ЕГО СВЯЗЬ С ТЕЧЕНИЕМ ЗАБОЛЕВАНИЯ Урология. 2021. № 6. С. 85-99.

4. Павлова З.Ш., Голодников И.И., Орлова Я.А., Камалов А.А. Изменения антропометрических характеристик, уровня андрогенов и эстрогенов при коррекции мужского гипогонадизма препаратами тестостерона или хорионического гонадотропина: результаты ретроспективного сравнительного исследования. Ожирение и метаболизм. 2021;18(3):268- 275. <https://doi.org/10.14341/omet12733>

5. Павлова З.Ш., Грэвина В.Ю. Особенности и взаимосвязи компонентов метаболического синдрома у мужчин с андрогенным дефицитом. Часть 1. Взаимосвязаны ли параметры состава тела, уровень половых гормонов и АД между собой? Акушерство, Гинекология и Репродукция.

2021;15(5):534-547.<https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.256>

6. Павлова З.Ш., Гревина В.Ю. ОСОБЕННОСТИ И ВЗАИМОСВЯЗИ КОМПОНЕНТОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У МУЖЧИН С АНДРОГЕННЫМ ДЕФИЦИТОМ. ЧАСТЬ 2. НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО И ПУРИНОВОГО ОБМЕНА. ДАННЫЕ РЕТРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ Акушерство, гинекология и репродукция. 2021. Т. 15. № 6. С. 705-714.

7. Павлова З.Ш., Голодников И.И. ОЦЕНКА РОЛИ СТЕРОИДНОГО ПРОФИЛЯ В ДИАГНОСТИКЕ ОЖИРЕНИЯ У МУЖЧИН Лечение и профилактика. 2021. Т. 11. № 3. С. 14-19.

8. Павлова З.Ш., Голодников И.И., Орлова Я.А., Камалов А.А. Распространенность гиперэстрогенизации и дефицита тестостерона у мужчин с ожирением // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 10, № 2. С. 41-47. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2021-10-2-41-47>

9. Павлова З.Ш., Камалов А.А., Голодников И.И. Гиперэстрогенез у мужчин - надуманная проблема или объективная реальность? Эффективны и безопасны ли ингибиторы ароматазы? // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 9, № 4. С. 47-58. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2020-9-4-47-58>

Основными публикациями по теме диссертации Хрипун Ирины Алексеевны являются следующие:

1. Хрипун И.А., Аллахвердиева Я.С., Воробьев С.В., Дзантиева Е.О. ВЛИЯНИЕ ДЕФИЦИТА ТЕСТОСТЕРОНА НА СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ У МУЖЧИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА Современные проблемы науки и образования. 2019. № 1. С. 26.

2. Хрипун И.А., Воробьев С.В. ВЛИЯНИЕ ТЕСТОСТЕРОНА НА ФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ У МУЖЧИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2021. Т. 2. № 3. С. 78-85.

3. Khripun I., Vorobyev S., Belousov I., Kogan M., Zitzmann M. INFLUENCE OF TESTOSTERONE SUBSTITUTION ON GLYCEMIC

CONTROL AND ENDOTHELIAL MARKERS IN MEN WITH NEWLY DIAGNOSED FUNCTIONAL HYPOGONADISM AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL
Aging Male. 2019. T. 22. № 4. C. 241-249.

4. Khripun I., Vorobyev S., Petrovskaya E., Kuzmenko N. Psychological status and quality of life in men with hypogonadism and type 2 diabetes mellitus, receiving testosterone replacement therapy // Endocrine abstracts.

22th European Congress of Endocrinology. – 2020. – № 70. – P. 847. 1/0,5c.

5. KHRIPUN IRINA A, SERGEY V. VOROBYEV, ELENA V. BOVA; 1411-P: Dysfunction of Adipose Tissue and Testosterone Deficiency in Men with Type 2 Diabetes Mellitus. Diabetes 1 June 2020; 69 (Supplement_1): 1411-P

Диссертационный совет отмечает, что на основании исследований, выполненных соискателем:

разработана научная концепция, позволившая выявить молекулярные механизмы идиопатической гиперандрогении у мужчин;

предложен новый подход к исследованию стероидогенеза у мужчин с идиопатической гиперандрогенией путем ВЭЖХК-МС/МС;

доказано наличие ассоциации идиопатической гиперандрогении, обусловленной повышением уровня общего тестостерона, с артериальной гипертензией.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

впервые в мире проведена оценка стероидогенеза путем использования высокоточного метода при разных типах идиопатической гиперандрогении у мужчин, применительно к тематике диссертации результативно использован метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС),

изучены молекулярно-генетические особенности андрогенного рецептора у мужчин с разными типами идиопатической гиперандрогении

изложены факты, подтверждающие клинические и биохимические различия между вариантами идиопатической гиперандрогении, обусловленными повышением общего тестостерона и изолированным повышением дигидротестостерона

Диссертационная работа Филатовой В.А. значительно расширяет современные представления о данной проблематике и может служить основой для дальнейших фундаментальных и клинических исследований по указанной тематике на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России и других научно-исследовательских организаций.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что на основании положений диссертации:

разработаны и внедрены технологии оценки стероидогенеза методом ВЭЖХ-МС/МС с целью определения дальнейшей тактики ведения пациентов с идиопатической гиперандрогенией,

определены показания к диагностике артериальной гипертензии у мужчин с идиопатической гиперандрогенией в зависимости от варианта нарушения стероидогенеза;

представлены рекомендации по ведению мужчин с идиопатической гиперандрогенией.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что обоснованность полученных выводов и практических рекомендаций подтверждается методологически правильно спланированным дизайном исследования, использованием достаточного клинического материала и полнотой клинико-лабораторного обследования пациентов, использованием современных методов лабораторно-инструментальной диагностики, а также использованием современных методов статистической обработки данных.

Личный вклад соискателя

состоит в его непосредственном участии в планировании дизайна исследования, а также выполнении исследования на всех этапах, включая: анализ литературных данных; формирование выборки пациентов и оценку

клинического материала; самостоятельное выполнение основных терапевтических процедур исследования; обработку, анализ и интерпретацию полученных результатов. Соискателем осуществлялись подготовка и изложение результатов в виде публикаций, устных и постерных научных докладов, текста диссертации и автореферата, выводов и практических рекомендаций. Подготовка основных публикаций по проведенному диссертационному исследованию, в том числе написанных в соавторстве, представляет результат преимущественно личного вклада диссертанта.

Диссертация Филатовой Варвары Андреевны на тему: «Особенности стероидогенеза и клинической картины при идиопатической гиперандрогении у мужчин», полностью соответствует требованиям установленные пунктом 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней» с изменениями в редакции № 335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г., № 650 от 29.05.2017 г., № 1024 от 28.08.2017 г., № 1168 от 01.10.2018 г., № 751 от 26.05.2020 г., № 426 от 20.03.2021 г., № 1539 от 11.09.2021 г., № 1690 от 26.09.2022 г. Диссертация является законченной научно-квалификационной работой, посвященной изучению стероидогенеза и клинической картины идиопатической гиперандрогении у мужчин, а также оценке возможных рисков развития артериальной гипертензии у этой группы пациентов и алгоритмам ее коррекции, что имеет важное значение для развития эндокринологии. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

На заседании 30 ноября 2023 года диссертационный совет принял решение: за решение актуальной научной задачи, имеющей значение для развития эндокринологии присудить Филатовой Варваре Андреевне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 21 человек, из них 21 доктора наук по специальности

рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 31 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 19, против - 1, недействительных бюллетеней - 1.

Председатель
диссертационного совета,
академик РАН



Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Дедов Иван Иванович

Мазурина Наталия Валентиновна

«1» декабря 2023 г.