

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук Дудинской Екатерины Наильевны 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

Диссертационная работа Черновой Марии Олеговны посвящена изучению взаимосвязей между одним из наиболее распространенных и социально-значимых заболеваний 21 века - сахарного диабета 2 типа и ассоциированного с ним мужского гипогонадизма, отнесенного в отдельную функциональную категорию осложнений диабета вследствие его патогенетических ассоциаций с метаболическими нарушениями и потенциальной его обратимости при их устранении. Однако, несмотря на широкое распространение и активное изучение диабет-ассоциированного гипогонадизма у мужчин, нередко сомнения врачей о целесообразности назначения андрогенной терапии в силу высокой частоты неоднозначных клинических ситуаций с затруднением интерпретации параметров лабораторной диагностики. Учитывая вторичный ассоциированный с метаболическим синдромом характер гипогонадизма, возникает вопрос о достаточности коррекции метаболически расстройств без назначения андрогенной терапии. Таким образом, актуальность разработки тактики в отношении диагностики и оптимального подхода к лечению данного варианта дефицита тестостерона у мужчин с сахарным диабетом 2 типа не вызывает сомнений.

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

Работа выполнена в федеральном учреждении (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России) на базе профильных отделений (отделение андрологии и урологии института репродуктивной медицины и отделения института диабета). Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.19. Эндокринология.

Диссертационное исследование выполнено на высоком научно-методическом уровне, в соответствии с принятыми этическими принципами. Методологические подходы, использованные автором, соответствуют поставленным задачам. Все исследования проводились с использованием современных лабораторных и инструментальных методов, включая высокоэффективную жидкостную хроматографию с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС). Обоснованность научных положений, выводов, практических рекомендаций, сформулированных автором, определяется размером выборки, достаточном для выявления статистических закономерностей (505 пациентов на этапе отбора), дизайном работы (в том числе выполнением рандомизированного сравнительного клинико-фармакологического исследования), четко сформулированными критериями включения/невключения в исследование. Результаты интерпретированы и критически осмыслены на основании изучения отечественных и зарубежных работ. Положения, выносимые на защиту обоснованы. Выводы и практические рекомендации соответствуют цели и задачам, аргументированы, полностью основаны на результатах проведенных исследований.

Научная новизна и практическая значимость

Диссертационная работа Черновой Марии Олеговны обладает научной новизной и имеет выход в клиническую практику. Впервые в России на больших выборках мужчин с сахарным диабетом 2 типа были оценены распространенность гипогонадизма у мужчин с сахарным диабетом 2 типа с помощью высокоточных лабораторных методов. Сильной стороной представляемой диссертации является оценка стероидогенеза гипогонадизма с помощью референтного метода определения стероидных гормонов —

тандемной масс-спектрометрии. Интересным представляется определение клинико-метаболических характеристик сахарного диабета 2 типа, ассоциированных с дефицитом тестостерона. Результаты мультистероидного анализа подтвердили отсутствие влияния нарушений углеводного обмена, ожирения и гипогонадизма на минерало- и глюкокортикоидные звенья надпочечникового стероидогенеза и продемонстрировали положительную связь между снижением тестостерона и 17-гидроксипрогестрона. Учитывая объем выборки, отсутствие влияния нарушений углеводного обмена на другие звенья в сочетании с тенденцией к снижению других предшественников тестостерона и данными литературы о негативном влиянии гипергликемии и ее последствий на тестикулярный стероидогенез, автор предлагает использовать 17-гидроксипрогестрон в качестве маркера тестикулярного стероидогенеза на фоне стимулирующей андрогенной моно- или комбинированной терапии.

Практическая значимость данной работы обусловлена обоснованием применения ВЭЖХ-МС/МС в качестве оптимального метода лабораторной диагностики дефицита тестостерона у мужчин с сахарным диабетом 2 типа в широко встречающихся (более 30%) в клинической практике ситуациях «серой зоны» общего тестостерона, измеренного стандартными иммунными методами, вместо невалидированного и более дорогостоящего расчётного метода определения фракции свободного тестостерона.

Также на выборке пациентов достаточной мощности проведено проспективное сравнительное исследование влияния заместительной терапии короткодействующим тестостероном в сочетании с сахароснижающей терапией и сахароснижающей терапией без коррекции гипогонадизма на качество жизни и метаболические показатели у мужчин с сахарным диабетом 2 типа. Учитывая часто применяемую в клинической практике выжидательную тактику в отношении лечения гипогонадизма при сахарном диабете 2 типа в надежде на самопроизвольную нормализацию тестостерона при лечении основного заболевания, крайне важным разделом работы был

ретроспективный анализ мужчин с синдромом гипогонадизма и сахарным диабетом 2 типа на фоне сахароснижающей терапии и коррекции образа жизни. Этот анализ показал возможность восстановления эндогенной продукции тестостерона преимущественно у мужчин с небольшой длительностью сахарного диабета 2 типа в сочетании со значимым снижением жировой массы тела и гликемии. А сравнительный проспективный анализ продемонстрировал, что сочетанная заместительная андрогенная и сахароснижающая терапия оказывает статистически значимое большее положительное влияние на гликемический контроль, жировую массу тела и разные аспекты качества жизни мужчин по сравнению только с сахароснижающей терапией. На основании полученных результатов автором была сформулирована практическая рекомендация: комплаентным пациентам с небольшим стажем диабета и ожидаемой высокой эффективностью коррекции углеводных нарушений и массы тела необходимо проводить динамический контроль тестостерона в течение 6-12 месяцев и своевременно инициировать заместительную андрогенную терапию при персистенции гипогонадизма в течение 1 года наблюдения.

Результаты исследования Черновой Марии Олеговны были доложены на крупнейших эндокринологических конференциях и конгрессах и опубликованы в отечественной научной периодике.

Оценка содержания работы, ее завершенность

Диссертация выполнена в традиционном стиле, написана хорошим литературным языком. Работа выполнена в соответствии с требованиями ВАК Российской Федерации, изложена на 121 странице, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, собственных результатов, их обсуждения и заключения с выводами и практическими рекомендациями списка сокращений и условных обозначений, приложения и списка литературы, содержит 15 таблиц и 4 рисунка. Структура диссертационной работы определяется поставленной целью и задачами исследования. Во введении логично и на высоком современном уровне знаний обоснована актуальность

темы и целесообразность настоящего исследования. Цель работы сформулирована ясно и точно. Задачи корректны и соответствуют цели исследования. В обзор литературы приводится подробный и конструктивный анализ данных литературы по теме диссертационной работы. Обзор написан хорошим литературным языком и читается с большим интересом.

В главе «Материалы и методы» подробно описаны использованные лабораторные и инструментальные методы исследования. В работе автор подробно описывает примененные методы исследования и статистического анализа. Критерии включения и исключения сформулированы четко, что позволило автору сформировать качественную базу данных.

Результаты исследования изложены подробно, единым планом, последовательно и логично. Обсуждение полученных результатов дает полное представление о трактовке происходящих процессов по сравнению с ранее опубликованными исследованиями. Явно заметен авторский вклад в анализируемые положения. Выводы и рекомендации логично вытекают из содержания диссертации, отражают поставленные задачи, аргументированы и имеют научно-практическую значимость. Приводятся рассуждения на тему будущих исследований, которые позволили бы подтвердить или опровергнуть полученные автором результаты.

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 и доложены на конференциях.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации.

Замечания по работе

Принципиальных замечаний к работе Черновой Марии Олеговны нет. В тексте присутствуют единичные опечатки и пропущенные запятые. В главе

материалы и методы следовало бы графически изобразить дизайн исследования.

Вопросы

1. Автором было обнаружено частая встречаемость гипогонадизма у мужчин с сахарным диабетом 2 типа – более 70%. Как эти результаты соотносятся с описанными ранее данными?

2. На основании проведенного исследования, какие рекомендации может предложить автор в качестве профилактики развития гипогонадизма у данной категории пациентов?

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Черновой Марии Олеговны «Масс-спектрометрическая диагностика и персонализация лечения синдрома гипогонадизма у мужчин с сахарным диабетом 2 типа», выполненная под руководством доктора медицинских наук Роживанова Романа Викторовича и представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология (медицинские науки), является законченной научно-квалификационной работой, в которой подробно изучена актуальная социально-значимая медицинская проблема метаболически-ассоциированного гипогонадизма у мужчин с сахарным диабетом 2 типа и предложены новые подходы к решению поставленных задач по оптимальным методам диагностики и персонализации лечебного подхода, что имеет существенное значение для эндокринологии.

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, № 62 от 25.01.2024), а ее автор Чернова Мария Олеговна заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология (медицинские науки).

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук,
заведующая лабораторией возрастных,
метаболических и эндокринных нарушений
Российского геронтологического
научно-клинического центра ФГАОУ ВО
РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России



Дудинская Е.Н.

Подпись доктора медицинских наук Дудинской Е.Н. заверяю

Ученый секретарь

ФГАОУ ВО

РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

кандидат медицинских наук, доцент



Демина О.М.

26» июль 2024 г.

Контактная информация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России)

Обособленное структурное подразделение «Российский геронтологический научно-клинический центр»

Адрес:

129226, г. Москва, ул. 1-ая Леонова, д. 16

Телефон: +7 (499) 187-12-54

E-mail: rgnkc@rgnkc.ru

Web-сайт: <https://rgnkc.ru/>