

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной

работе и инновациям

ФГБОУ ДПО РМАНПО

Минздрава России,

доктор медицинских наук, доцент

Мирзаев К. Б.

2024 г.



ОТЗЫВ

ведущей организации **Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации** о научно-практической значимости диссертации **Черновой Марии Олеговны** на тему: **«Масс-спектрометрическая диагностика и персонализация лечения синдрома гипогонадизма у мужчин с сахарным диабетом 2 типа»**, представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности **3.1.19. Эндокринология (медицинские науки)**.

Актуальность темы выполненной работы

Актуальность и значимость исследования обусловлены широкой распространенностью и прогрессированием такого социально-значимого заболевания, как сахарный диабет 2 типа, приводящего к нарушению функции гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси у мужчин с развитием гипогонадизма и приобретающего в последние десятилетия характер мировой пандемии. При этом несмотря на широкое распространение и активное изучение диабета, остаются открытыми многие вопросы, посвященные как диагностике ассоциированного с метаболическими нарушениями варианта мужского гипогонадизма в условиях высокой частоты неоднозначных показателей

тестостерона, так и тактике его ведения, учитывая усугубляющее влияние на метаболические нарушения и потенциальную обратимость. В связи с этим, актуальность данного диссертационного исследования не вызывает сомнений.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов

Диссертационная работа Черновой М.О., без сомнения, обладает научной новизной. Автором впервые в Российской Федерации на большой выборке пациентов была проведена оценка частота синдрома гипогонадизма у мужчин с сахарным диабетом 2 типа референтным методом определения стероидных гормонов - высокоэффективной жидкостной хроматографией с тандемной масс-спектрометрией, подтвердившая высокую распространенность дефицита тестостерона в популяции мужчин с сахарным диабетом 2 типа и целесообразность его скрининга. Впервые на выборке более 300 мужчин с сахарным диабетом 2 типа был выполнен мультистероидный анализ с определением 14 стероидных гормонов, продемонстрировавший снижение уровня предшественников тестостерона, главным образом 17-гидроксипрогестерона, при гипогонадизме. Потенциальная возможность применения 17-гидроксипрогестерона в качестве маркера тестикулярного стероидогенеза при комбинированной стимулирующей терапии у лиц с гипогонадотропным гипогонадизмом, безусловно, обладает научной новизной и требует дальнейшего изучения. Кроме того, автор демонстрирует отсутствие отклонений в минерало- и глюкокортикоидных звеньях надпочечникового стероидогенеза у лиц с сахарным диабетом с гипогонадизмом и без. Также впервые в России на выборке пациентов достаточной мощности проведено проспективное сравнительное исследование влияния на качество жизни и метаболические показатели 2 разных подходов к лечению: заместительной терапии гипогонадизма трансдермальным препаратом тестостерона в сочетании с сахароснижающей терапией, в сравнении с сахароснижающей терапией без применения тестостерона. Автором впервые установлены клинические характеристики мужчин, при наличии которых восстановление

нормальной выработки тестостерона при гипогонадизме и сахарном диабете 2 типа возможно без андрогенной терапии.

Практическая и теоретическая значимость исследования

Результаты проведенных исследований могут быть широко применены в практическом здравоохранении для эффективной диагностики и персонализированного подхода к лечению гипогонадизма у мужчин с сахарным диабетом 2 типа. Учитывая высокую частоту определения общего тестостерона в диапазоне от 8 до 12 нмоль/л («серая зона») и необходимость проведения дополнительного диагностического этапа с расчетом свободного тестостерона в отсутствие валидированных лабораторных методик его определения в клинической практике, автором продемонстрированы преимущества применения тандемной масс-спектрометрии как оптимального метода диагностики гипогонадизма у мужчин в неоднозначных ситуациях «серой зоны» тестостерона, оцененного иммунными методиками. В ретроспективном исследовании автором продемонстрировано, что восстановление нормальной выработки тестостерона у мужчин с сахарным диабетом 2 типа и гипогонадизмом возможно при малой длительности сахарного диабета 2 типа, достижении значимого снижения массы тела и оптимального гликемического контроля. В ходе проспективного сравнительного этапа исследования автором установлено, что комбинированный вариант лечения, то есть сочетание андрогенной и сахароснижающей терапии, оказывает статистически значимое большее положительное влияние как на качество жизни пациентов, в том числе соматический и психоэмоциональный статусы, так и на метаболические показатели мужчин с сахарным диабетом 2 типа без негативного влияния на предстательную, грудные железы и гемопоэз. Полученные результаты позволили автору обоснованно рекомендовать мужчинам с небольшой длительностью сахарного диабета и клинически ожидаемой высокой эффективностью терапии основного заболевания в отношении углеводного

обмена и массы тела отсрочить назначение заместительной терапии тестостероном, а при большой длительности сахарного диабета 2 типа, у некомплаентных пациентов или при персистенции гипогонадизма на фоне лечения основного заболевания - своевременно инициировать терапию тестостероном для устранения симптомов гипогонадизма и улучшения метаболического профиля.

Связь с планами научно-исследовательской работы, в рамках которой выполнялась диссертация

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно – исследовательских работ ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» Минздрава России.

Личное участие автора в получении научных результатов

Автор самостоятельно разработал дизайн научно-исследовательского проекта, принимал непосредственное участие в наборе пациентов в скрининговом и проспективном этапах исследований, проведении их обследования, назначении и коррекции терапии, динамическом наблюдении, статистической обработке полученных данных, подготовке публикаций и докладов по теме работы, формулировании выводов и практических рекомендаций диссертации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Приведенные результаты исследований и выводы диссертационной работы рекомендуются к использованию в области эндокринологии, диабетологии и андрологии, в практической деятельности эндокринологических отделений и эндокринологических диспансеров, а также к внедрению в учебный процесс на кафедры соответствующего профиля медицинских вузов, в том числе в программу курсов повышения квалификации для врачей по специальности «эндокринология». Кроме того, диссертационная работа является основой для дальнейших научных исследований в области эндокринологии и андрологии

на базе отделения андрологии и урологии, а также кафедры эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава РФ, а также эндокринологических кафедр медицинских университетов.

**Достоверность и обоснованность положений, выводов и заключений,
сформулированных в диссертации**

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., заведующая кафедрой диабетологии и диетологии Шестакова М. В.).

Автором четко сформулированы цели и задачи исследования, выводы и практические рекомендации отражают их выполнение, обоснованы и четко сформулированы. Каждый раздел диссертационного исследования выполнен соответственно корректно спланированному дизайну. Выборки пациентов на каждом из этапов исследования являются достаточными по объему, методы обследования полностью соответствуют поставленным целям и задачам. Достоверность результатов проведенной статистической обработки материалов исследования не вызывает сомнений и отражает основные положения диссертации.

Диссертация Черновой М.О. изложена на 121 странице, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, приложения, списка литературы, включающего 246 источников (25 отечественных и 221 зарубежных). Диссертация содержит 15 таблиц и 4 рисунка. 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.

Диссертация изложена хорошим литературным языком, выводы конкретны, обоснованы, логически вытекают из результатов проведенных исследований и не противоречат известным положениям эндокринологии.

Содержание работы и выносимые на защиту результаты соответствуют паспорту специальности 3.1.19 Эндокринология. Объем и структура диссертации соответствуют всем требованиям, предъявляемым к диссертационным исследованиям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Автореферат и опубликованные работы полностью соответствуют содержанию диссертационного исследования. Принципиальных замечаний к рассматриваемой работе нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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 диагностике и персонализированному ведению гипогонадизма у мужчин с сахарным диабетом 2 типа, а также сформулированы научные гипотезы, требующие дальнейшего изучения. Результаты диссертационного исследования имеют важное практическое и теоретическое значение для эндокринологии и андрологии.

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 пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. от 25.01.2024, № 62), предъявляемым к диссертациям на

соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Чернова Мария Олеговна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология.

Отзыв на диссертацию обсужден и утвержден на заседании сотрудников кафедры эндокринологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 7 от «04» 06 2024 г.)

Заведующий кафедрой эндокринологии
ФГБОУ ДПО РМАНПО

Минздрава России,

доктор медицинских наук, профессор

Аметов Александр Сергеевич

Даю согласие на обработку моих
персональных данных

«6» июня 2024г.

Подпись заведующего кафедрой эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России, доктора медицинских наук, профессора Аметова А. С.
заверяю:

Ученый секретарь

ФГБОУ ДПО РМАНПО

Минздрава России,

доктор медицинских наук,

профессор

Чеботарёва Татьяна Александровна

Информация о лице, утвердившем Отзыв ведущей организации:

Мирзаев Карин Бадавиевич

доктор медицинских наук, доцент

Основное место работы: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проректор по научной работе и инновациям

В соответствии с приказом Минобрнауки России от 01.07.2015 № 662 «Об определении состава информации о государственной научной аттестации для включения в федеральную информационную систему государственной научной аттестации» согласие на обработку персональных данных подтверждаю


Мирзаев Карин Бадавиевич

Подпись проректора по научной работе и инновациям, д.м.н., доцента Мирзаева Карина Бадавиевича заверяю:

Ученый секретарь
ФГБОУ ДПО РМАНПО

Минздрава России

Доктор медицинских наук, профессор,
Чеботарева Татьяна Александровна



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования»

Учредитель организации: Министерство здравоохранения Российской Федерации

Почтовый адрес: 125993, город Москва, ул. Баррикадная, д.2/1, стр. 1

Адрес электронной почты: mapo@mapo.ru

Сетевой адрес (URL) официального сайта организации в сети Интернет:
<http://www.mapo.ru/>