

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

член-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора Когана Игоря Юрьевича по диссертационной работе Гависовой Аллы Анатольевны на тему «Андрогенный дефицит у женщин репродуктивного возраста: принципы диагностики и терапии», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология

### **Актуальность темы исследования**

Диссертация Гависовой А.А. посвящена решению мало изученной актуальной проблемы гинекологии и репродуктивной медицины – дефицита андрогенов у молодых женщин, заинтересованных в реализации репродуктивной функции, влиянию недостатка андрогенов на качество жизни женщин, естественную фертильность, а также эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий.

Проблематика недостатка данных половых гормонов у женщин дискуссионна. До настоящего времени не сформирована концепция андрогенного дефицита у женщин, не известна встречаемость данного состояния в репродуктивном возрасте, не определены нижние референсные значения уровня андрогенов, не разработаны методы коррекции гипоандрогении у женщин.

Выбор автором темы научного исследования обусловлен немалой ролью андрогенов в реализации репродуктивной функции у женщин. Известно, что яичниковые андрогены, являясь предшественниками эстрогенов, оказывают синергическое влияние на фолликулогенез, в том числе и на самых ранних, гонадотропин независимых стадиях роста первичных фолликулов. При этом избыток андрогенов характеризуется ростом множества фолликулов и формированием синдрома поликистозных яичников. В то же время недостаток андрогенов также приводит к



неадекватному фолликулярному развитию, следствием чего является снижение овариального резерва. И если методы преодоления бесплодия при гиперандрогении хорошо изучены и успешно применяются, то коррекция гипоандрогении у женщин с бесплодием и сниженным овариальным резервом представляет серьезную проблему и не имеет доказательной базы.

Все вышесказанное делает диссертационную работу Гависовой А.А. крайне актуальной и своевременной, поскольку позволяет приблизиться к решению проблемы преодоления бесплодия и улучшения качества жизни у женщин репродуктивного возраста со сниженным овариальным резервом и андрогендефицитом.

### **Научная новизна результатов исследования**

На основе системного подхода и комплексного анализа результатов клинико-лабораторных исследований сформулировано понятие «андрогенного дефицита» у женщин репродуктивного возраста, страдающих нарушением репродуктивной функции, в том числе сформирована концепция ранних проявлений андрогенного дефицита.

Автором, для пациенток репродуктивного возраста, был разработан и валидирован оригинальный опросник, представляющий собой информативный инструмент раннего выявления проявлений андрогенного дефицита, влияющих на психоэмоциональный фон и сексуальное функционирование. Установлена возможность детекции выраженности проявлений андрогенного дефицита в зависимости от овариального резерва.

Автор данного научного исследования выявила клинико-anamnestические характеристики женщин репродуктивного возраста, позволяющие относить их в группу риска снижения овариального резерва, обусловленного андрогендефицитом.

В диссертационной работе обоснована необходимость определения уровней андрогенов у женщин со сниженным овариальным резервом, планирующих беременность, для своевременной коррекции гипоандрогении.



При этом автор доказала, что диагностическая точность измерения уровней половых стероидов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии - масс-спектрометрии не уступает традиционному иммунохемилюминесцентному методу с высокой чувствительностью и специфичностью, особенно для андростендиона и дегидроэпиандростерона сульфата. Это позволило диссертанту рассматривать указанные андрогены в качестве диагностических маркеров андрогендефицита у женщин репродуктивного возраста.

Доказана связь уровня андрогенных стероидов в сыворотке крови и в фолликулярной жидкости у женщин с бедным ответом на овариальную стимуляцию в программах ВРТ. Доказано негативное влияние андрогенного дефицита у женщин на лабораторные и клинические исходы программ ВРТ. Благодаря исследованию концентраций андрогенов в фолликулярной жидкости и сопоставлению их с сывороточными концентрациями, была доказана роль андростендиона и дегидроэпиандростерона сульфата в фолликулогенезе и формировании феномена «бедного» ответа яичников на стимуляцию при снижении уровней указанных андрогенов.

Негативное влияние недостатка андрогенов отражено не только в снижении овариального резерва и количества растущих фолликулов в яичнике. В представленной диссертации автор четко продемонстрировала ухудшение «качественных» характеристик формирующихся гамет при андрогенном дефиците, что подтверждается получением значительно меньшего числа зрелых ооцитов, зигот и бластоцист хорошего качества.

Таким образом, в работе была обоснована необходимость коррекции недостатка андрогенов у женщин, планирующих беременность, в том числе и при применении вспомогательных репродуктивных технологий. Доказано, что так называемый «андрогеновый прайминг» позволил улучшить эмбриологические и клинические исходы лечения бесплодия у пациенток с «бедным» ответом яичников на стимуляцию.



Сравнение использования двух различных видов андрогенов – тестостерона и дегидроэпиандростерона для коррекции андрогенного дефицита помогло выявить их терапевтические возможности и дифференцированно рекомендовать препараты с андрогенными свойствами для женщин с различной степенью гипоандрогении.

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

Целью данного научного исследования была разработка диагностических критериев, определяющих состояние андрогенного дефицита у женщин репродуктивного возраста, уточнение влияния андрогенного дефицита на качество жизни и репродуктивный потенциал и определение принципов терапии андрогендефицитных состояний.

Для достижения поставленной цели было разработано 8 задач, последовательное решение которых позволило получить соответствующие результаты, сформулировать научные положения, выводы и практические рекомендации.

На первом этапе работы была сформирована концепция выявления ранних проявлений андрогенного дефицита у женщин репродуктивного возраста. Для этого были сформированы группы пациенток с бесплодием и снижением овариального резерва, с нормальным овариальным резервом и женщины, не страдающие бесплодием.

Общий объем исследования составил 496 пациенток с бесплодием и 240 женщин с нормальной репродуктивной функцией. Четко выделены критерии включения и исключения из исследования. Для определения критериев андрогенного дефицита использовались специальные опросники и гормональное исследование, проведенное современными методами иммунохемилюминесценции и высокоэффективной жидкостной хроматографии – масс-спектрометрии. Для определения нижних



референсных значений уровней андрогенов у женщин разного возраста были использованы образцы крови 1140 женщин, хранящиеся в Биобанке Центра.

Большой объем проанализированного материала и использование современных статистических методов позволило достоверно установить жалобы, клинические, анамнестические и гормональные критерии, характерные для дефицита андрогенов, подтвердить связь феномена снижения овариального резерва и «бедного» ответа яичников на стимуляцию у пациенток с гипоандрогенией.

Для оценки влияния дефицита андрогенов на эмбриологические параметры и исходы программ ЭКО, а также для выяснения возможности коррекции гипоандрогенных состояний с помощью экзогенных андрогенов были сформированы 3 группы пациенток общим объемом 305 человек: группа, использовавшая в качестве андрогенного препарата дегидроэпиандростерон, группа, применявшая тестостерон и группа без предварительной коррекции экзогенным андрогеном. Было четко продемонстрировано нарушение параметров раннего эмбриогенеза, его связь с дефицитом андрогенов, подтвержденная исследованием концентрации андрогенов в фолликулярной жидкости, и, соответственно, снижение эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий у женщин с андрогендефицитом. В то же время, предварительная коррекция недостатка андрогенов позволила улучшить эмбриологические и клинические исходы лечения бесплодия у данного контингента женщин.

Объем проанализированного материал, использование современных методов исследования и статистической обработки позволяют утверждать, что научные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации, изложенные в работе Гависовой А.А., достоверны и заслуживают доверия.

Личный вклад автора заключается в планировании и проведении исследования, анализе результатов и адекватной статистической обработке,



обобщении и сравнении с литературными данными, подготовке материалов к печати. Автором лично осуществлялось ведение пациенток на всех этапах лечения бесплодия.

По теме диссертации опубликовано 19 печатных работ, в том числе 18 – в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки Российской Федерации, отправлена заявка на патент. Материалы данного исследования неоднократно докладывались на научно-практических конференциях, в том числе с международным участием.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Диссертация Гависовой А.А. является фундаментальным исследованием, результаты которого имеют не только научную ценность, но и важны для практического использования в стратегиях преодоления нарушений репродуктивной функции женщины. Диссертант показала, что для успешного лечения бесплодия у женщин со снижением овариального резерва необходимо своевременно выявлять дефицит андрогенов. Автором был предложен ряд конкретных рекомендаций для практического применения:

- разработана специальная анкета, сочетающая оценку соматических, психологических и сексуальных проявлений, значимых для детекции андрогенного дефицита;
- определен суммарный балл анкетирования (27 и более), являющийся основанием для определения уровня в сыворотке крови андрогенов;
- определены факторы риска развития андрогенного дефицита у женщин в репродуктивном возрасте;
- для оценки уровня андрогенов в сыворотке крови обосновано использование иммунохемилюминесцентный метода и метода высокоэффективной жидкостной хроматографии – масс-спектрометрии;



- установлены референсные интервалы андрогенных стероидов для женщин со стратификацией по возрасту;
- определены лабораторные критерии андрогенного дефицита у женщин репродуктивного возраста, страдающих бесплодием;
- установлены гормональные диагностические критерии начального проявления андрогенного дефицита у женщин репродуктивного возраста;
- рекомендовано использование препаратов с андрогенными свойствами у пациенток с бесплодием, сниженным овариальным резервом и бедным овариальным ответом на овариальную стимуляцию, имеющих множественные неудачи программ ЭКО/ИКСИ в анамнезе;
- обосновано дифференцированное применение трансдермального геля с тестостероном и ДГЭА у пациенток с андрогенным дефицитом.

### **Оценка содержания работы и ее завершенность**

Диссертационная работа изложена на 234 страницах, содержит все требуемые разделы, изложена грамотным литературным языком, иллюстрирована наглядным материалом – 51 таблицей и 41 рисунком. Автор проанализировал 291 научную работу по искомой теме, в качестве дополнительной иллюстрации приводит собственные клинические наблюдения.

Обзор литературы дает полное теоретическое представление о рассматриваемой проблеме. Приведены научные данные о метаболизме андрогенов, их участии в фолликулогенезе, известные методы исследования стероидных гормонов, влияние андрогенов на сексуальную функцию, качество жизни, репродуктивную функцию. Изложены сведения об имеющихся на фармацевтическом рынке препаратах экзогенных андрогенов, их возможности использования в клинической практике. Кроме того, дается представление о феномене снижения овариального резерва и «бедного» ответа яичников на стимуляцию в программах ЭКО, его причины.



В главе «Материалы и методы» подробно изложены методы исследования, применяемые в данной работе, выделены изучаемые группы пациентов на каждом этапе выполнения диссертации, приведены критерии отбора пациентов.

Наибольший интерес представляет глава «Результаты собственных исследований», которая имеет несколько разделов, выделенных в соответствии с задачами исследования. Как было сказано выше, автор проанализировал клинико-анамнестические показатели пациенток, данные опросников, результаты гормонального исследования, благодаря чему было сформулировано понятие «Андрогендефицит» и приведены критерии его начальных проявлений, сопряженные со снижением овариального резерва.

Несомненно, большой заслугой данного этапа работы автора является отработка референсных значений нижнего уровня андрогенов у женщин различного возраста.

Выявленные изменения, связанные с дефицитом андрогенов, послужили обоснованием проведения следующего этапа – его коррекции с помощью экзогенных андрогенов в рамках лечения бесплодия методами вспомогательной репродукции. Было продемонстрировано негативное влияние недостатка андрогенов на эмбриологический этап и исходы программ ЭКО. Показано, что включение в комплекс лечебных мероприятий препаратов тестостерона и дегидроэпиандростерона позволяет улучшить параметры раннего эмбриогенеза и частоту наступления беременности у пациенток с андрогенным дефицитом.

Глава «Обсуждение» содержит анализ собственных полученных данных и сопоставление с результатами современных научных достижений в этой области репродуктивной медицины.

Выводы и практические рекомендации четкие, отражают полученные результаты и соответствуют поставленным задачам.

Список литературы представлен в соответствии с требованиями.



Диссертация Гависовой А.А. представляет собой законченный научный труд.

Автореферат в полной мере отражает содержание диссертации.

Принципиальных замечаний по представленной работе нет.

Вопросы:

1. Каков основной генез начального проявления андрогенного дефицита у пациенток репродуктивного возраста, включенных в настоящее исследование? Связан он в Вашем исследовании с дисфункцией яичников, надпочечников или другими факторами (например, чувствительностью тканей к андрогенам)?
2. Каковы основные причины снижения овариального резерва у пациенток, включенных в группы исследования? Оказывали ли они влияние на гормональные показатели?
3. Чем объясняется наличие прямой корреляционной взаимосвязи между уровнями ДГЭА-С и андростендиона в сыворотке крови и фолликулярной жидкости и её отсутствие при анализе других андрогенов?

### **Заключение**

Таким образом, диссертация Гависовой А.А. является завершенной научной квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований клинически и научно изложена концепция андрогендефицита у женщин репродуктивного возраста, разработаны принципы диагностики и лечения, позволяющие эффективно проводить коррекцию гипоандрогенных состояний, улучшать исходы лечения бесплодия у данного контингента пациенток. Совокупность полученных результатов можно рассматривать как значительное достижение в области репродуктивной медицины. Результаты исследования Гависовой А.А. имеют большое значение для практической деятельности репродуктологов, эндокринологов, акушеров-гинекологов.

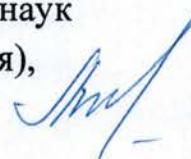


По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Гависовой Аллы Анатольевны полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г № 335, 28.08.2017 № 1024, 01.10.2018 № 1168, от 26.05.2020 № 75), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.4 Акушерство и гинекология.

**Официальный оппонент:**

Директор Федерального государственного  
бюджетного научного учреждения

«Научно-исследовательский институт акушерства,  
гинекологии и репродуктологии имени Д.О.Отта»,  
член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук  
(специальность 3.1.4. Акушерство и гинекология),  
профессор



Коган  
Игорь Юрьевич

Подпись доктора медицинских наук, профессора Когана Игоря Юрьевича «заверяю»

Ученый секретарь

ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»,  
кандидат медицинских наук



Пачулия  
Ольга Владимировна

« 02 » марта 2023 года

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта». Адрес организации: 199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3 Телефон: +7 (812) 679-55-51 Адрес электронной почты: [iagmail@ott.ru](mailto:iagmail@ott.ru)