

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

Доктора медицинских наук, профессора Балан Веры Ефимовны 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**

Андрогены относятся к стероидным гормонам, которые синтезируются как в мужском, так и в женском организме. Нарушения стероидогенеза могут проявляться в виде гиперандрогении и гипоандрогенных состояний. Гиперандрогения у женщин имеет хорошо изученные клинические проявления в виде гирсутизма, нарушения менструальной функции, бесплодия, невынашивания беременности; в то время как, дефицит андрогенов не имеет четко выраженных симптомов и длительное время может оставаться не диагностированным. Тем не менее, недостаточный синтез андрогенов у женщин может иметь место в любом возрасте и оказывать влияние на качество жизни, психо-эмоциональное состояние сексуальную и репродуктивную функции.

Распространенность, место и роль гипоандрогении у женщин репродуктивного возраста изучены недостаточно. Кроме того, не определены нижние референсные уровни андрогенов у женщин, не предложены методы коррекции андрогенного дефицита. Несмотря на хорошо известное участие андрогенов в регуляции фолликулогенеза в яичниках, не доказана связь низких концентрацией андрогенов и «бедного» ответа яичников на стимуляцию. Сниженный овариальный резерв и «бедный» ответ являются наиболее сложной проблемой в репродуктивной медицине, и поиск новых методов их преодоления чрезвычайно актуален. Диссертация Гависовой А.А. как раз и посвящена решению этих мало изученных аспектов и нацелена на разработку диагностических маркеров ранних проявлений андрогенного дефицита и его адекватную коррекцию.

Все вышесказанное обуславливает актуальность и своевременность диссертационной работы Гависовой А.А. Разработка концепции андрогенного дефицита у женщин репродуктивного возраста, раннее выявление гипоандрогении, своевременная коррекция недостатка андрогенов

будут способствовать более успешной реализации репродуктивной функции и улучшению качества жизни женщин.

### **Оценка научной новизны и ценности полученных результатов**

Научная новизна диссертационной работы Гависовой А.А. не вызывает сомнений. Прежде всего, автор обосновала необходимость поиска ранних клинических проявлений гипоандрогении у женщин репродуктивного возраста с бесплодием и снижением овариального резерва. На основании проведенного анкетирования женщин выявлены характерные жалобы, анамнестические особенности, свидетельствующие о возможном андрогенном дефиците, которые были подтверждены результатами гормонального исследования.

Несомненно, гормональная диагностика гипоандрогенных состояний была бы невозможна без определения нижних референсных нормативов андрогенных стероидов. В исследовании Гависовой А.А. впервые был произведен расчет и установлены референсные интервалы для женщин различных возрастных групп.

Исследование уровней андрогенов проводилось параллельно двумя различными методами, и была показана высокая чувствительность и специфичность, как высокоэффективной жидкостной хроматографии - масс-спектрометрии, так и иммунохемилюминесцентного метода. Выявлены наиболее информативные маркеры андрогенного дефицита в репродуктивном возрасте - андростендион и дегидроэпиандростерон сульфат, которые были рекомендованы для использования в клинической практике. Участие дефицита указанных андрогенов в нарушении функции яичников, заключающемся в формировании «бедного» ответа, было подтверждено также при исследовании их концентраций в фолликулярной жидкости.

Другим значимым с научной и практической точки зрения было выявленное негативное влияние недостатка андрогенов на параметры раннего оо- и эмбриогенеза, что существенным образом сказалось на исходах программ вспомогательных репродуктивных технологий у женщин с андрогенным дефицитом и доказало необходимость применения экзогенных андрогенов для подготовки женщин, планирующих беременность.

Патогенетически обоснованное лечение с использованием дегидроэпиандростерона и тестостерона позволило увеличить число зрелых ооцитов, blastocyst хорошего качества и повысить частоту наступления

беременности. Автор показала, что применение тестостерон-содержащего геля позволяет в короткий срок устранить проявления андрогенного дефицита; в то же время на фоне приема дегидроэпиандростерона отмечены более выраженные, но отсроченные во времени эффекты. Это позволило рекомендовать различные препараты с андрогенными свойствами в различных клинических ситуациях.

Таким образом, в данной диссертационной работе было сформулировано понятие андрогенного дефицита, выявлены его диагностические критерии, обоснована необходимость коррекции и разработаны принципы лечебных мероприятий, что позволило улучшить качество жизни и репродуктивную функцию у женщин с андрогенным дефицитом.

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

Цель и задачи исследования автором сформулированы четко; результаты исследования им полностью соответствуют. Диссертация выполнена на высоком методическом уровне. В работе использованы современные методы статистического анализа, что позволило получить достоверные результаты. Проанализирован большой объем материала. На каждом этапе исследования были сформированы соответствующие группы пациенток с четкими критериями включения. Так, для выполнения первого этапа были выделены 3 группы женщин – пациентки с бесплодием, различающиеся по состоянию овариального резерва, а также контрольная группа здоровых женщин. Анкетирование пациенток указанных групп с использованием специальных опросников позволило установить клинико-anamnestические характеристики, присущие андрогенному дефициту, причем у пациенток с низким овариальным резервом данные проявления встречались в 3-6 раз чаще. Многофакторный регрессионный ROC – анализ позволил определить пороговый суммарный балл - 27 и более, свидетельствующий о наличии андрогенного дефицита у женщин репродуктивного возраста.

На втором этапе был произведен расчет референсных интервалов для андрогенных стероидов. Исследование 1140 образцов крови женщин от 18 до 49 лет позволило получить достоверные нормативы для различных возрастных групп. Так были определены нижние границы для основных андрогенов, что дало возможность далее провести исследование уровней андрогенов в группах женщин с бесплодием. Одновременное использование 2-х методов - иммунохемилюминесценции и высокоэффективной жидкостной хроматографии – масс-спектрометрии с высокой

чувствительность и специфичностью позволило выявить андрогены, максимально связанные с клиническими проявлениями андрогенного дефицита и их пороговые уровни.

Таким образом, были достоверно установлены клинико-гормональные критерии, характерные для дефицита андрогенов, подтверждена роль гипоандрогении в снижении овариального резерва.

Следующий этап диссертационной работы был посвящен оценке влияния дефицита андрогенов и возможности его коррекции на эмбриологические параметры и исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий. Для выполнения этой задачи были сформированы 3 группы пациенток, различающиеся по характеру лечения. Было четко продемонстрировано негативное влияние дефицита андрогенов на качество ооцитов и эмбрионов в группе, где не проводилась коррекция гипоандрогении. В группах, где применялись препараты экзогенных андрогенов наблюдались более высокие эмбриологические показатели и лучшие клинические исходы лечения бесплодия.

Благодаря анализу большого объема клинического материала, рациональной стратификации на группы исследования, грамотному использованию современных методов статистической обработки достоверность и доказанность полученных результатов не вызывает сомнений. Научные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации Гависовой А.А., аргументированы, обоснованы и соответствуют полученным результатам.

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

Полученные в ходе выполнения диссертационной работы Гависовой А.А. результаты позволили выработать практические рекомендации по ведению пациенток репродуктивного возраста с андрогенным дефицитом.

Автором была показана необходимость своевременного выявления недостатка андрогенов, присущего женщинам со сниженным овариальным резервом. Рекомендована в клиническую практику специальная анкета, анализирующая клинико-anamнестические характеристики, включающие соматические, психологические и сексуальные особенности; установлен пороговый балл, являющийся основанием для проведения гормонального исследования. Диссертант также определил наиболее информативные

андрогенные стероиды и их пороговые уровни, позволяющие констатировать наличие андрогенного дефицита.

Результаты исследования позволили обоснованно применять препараты андрогенов для коррекции андрогенного дефицита у женщин со сниженным овариальным резервом и «бедным» ответом яичников на стимуляцию для улучшения эмбриологического этапа и исходов программ вспомогательных репродуктивных технологий в лечении бесплодия. Даны рекомендации по предпочтительному использованию различных препаратов экзогенных андрогенов в зависимости от выраженности андрогенного дефицита.

Алгоритм ведения пациенток с андрогенным дефицитом, планирующих реализацию репродуктивной функции, разработанный автором на основании полученных результатов исследования, окажет существенную помощь в практической деятельности специалистов репродуктивной медицины.

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

Диссертационная работа изложена на 234 страницах, содержит введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение, выводы и практические рекомендации, список литературы, 8 приложений. Диссертация изложена грамотным литературным языком, иллюстрирована таблицами и рисунками, а также двумя клиническими наблюдениями. Список литературы включает 291 источник – 18 отечественных и 273 англоязычных работ.

В первой главе проанализированы современные научные труды по искомой проблеме. Освещены научные данные об участии андрогенов в стероидо- и фолликулогенезе, приведены методы исследования стероидных гормонов. Показаны роль андрогенов в реализации репродуктивной функции, влияние на психо-эмоциональное состояние, общесоматические характеристики, сексуальность и т.д., а также терапевтические возможности использования андрогенов в клинической практике.

Во второй главе изложены методы исследования, примененные в данной работе, определен объем исследования на каждом этапе выполнения работы, выделены изучаемые группы пациентов, приведены критерии включения и невключения, описаны методы статистического анализа

Третья глава посвящена изложению результатов собственных исследований и включает несколько этапов. Анализ клинико-анамнестических показателей пациенток и данных анкетирования выявил

характерные признаки начальных проявлений дефицита андрогенов, особенно выраженные при снижении овариального резерва. Разработка референсных значений уровней андрогенов у женщин различного возраста и использование современных методов гормонального исследования у пациенток с андрогенным дефицитом выявил наиболее информативные гормональные маркеры и их пороговые уровни, подтверждающие наличие гипоандрогенного состояния. Дальнейший анализ установил, что андрогенный дефицит был сопряжен не только со снижением овариального резерва, но и с ухудшением эмбриологических параметров и снижением эффективности лечения бесплодия. Коррекция гипоандрогении с помощью препаратов экзогенных андрогенов позволила улучшить параметры раннего эмбриогенеза и исходы программ ЭКО у пациенток с андрогенным дефицитом.

В главе «Обсуждение» проведено обобщение наиболее значимых результатов исследования, их сравнение с научными данными других современных ученых, касающимися изучаемой проблемы.

Выводы и практические рекомендации вытекают из полученных результатов, четко сформулированы, соответствуют поставленным задачам.

Диссертационная работа представляет собой законченное научное исследование. Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям диссертации.

Принципиальных замечаний по представленной работе нет.

## Заключение

Таким образом, диссертация Гависовой А.А. является завершенной научной квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной медицинской проблемы – андрогенного дефицита у женщин репродуктивного возраста. Разработана концепция андрогенного дефицита, принципы диагностики и лечения. Сформулированные задачи полностью решены, поставленная цель достигнута. Результаты исследования Гависовой А.А. вносят большой вклад в репродуктивную медицину.

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.

Руководитель поликлинического отделения  
ГБУЗ МО «Московский областной научно-  
исследовательский институт акушерства и  
гинекологии», доктор медицинских наук,  
профессор (специальность 3.1.4 Акушерство и  
гинекология)

Балан Вера Ефимовна

Подпись доктора медицинских наук, профессора, Балан В.Е. заверяю:

Ученый секретарь ГБУЗ МО  
«Московский областной  
научно-исследовательский институт  
акушерства и гинекологии»,  
доктор медицинских наук



Никольская Ирина Георгиевна

«27» 02 2023