

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

Академика РАН, доктора медицинских наук, профессора  
Мельниченко Галины Афанасьевны 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**

Диссертационная работа Гависовой А.А. посвящена актуальной проблеме современной гинекологической эндокринологии и репродуктивной медицины. Нарушения синтеза стероидных гормонов у женщин приводят к существенным изменениям в организме, затрагивающим общее состояние и, особенно, репродуктивную сферу, являясь причиной нарушения менструальной функции, эндокринного бесплодия и невынашивания беременности. Андрогены важны не только для мужского организма, но и играют немалую роль в стероидо- и фолликулогенезе яичников у женщин.

Существует ряд патологических состояний с доказанным дефицитом андрогенов, возмещение которых было бы перспективным как с позиций собственно заместительной терапии, так и с позиций репродуктивной реабилитации, разумеется, в первую очередь это первичный гипокортицизм, вторичный гипокортицизм как в составе синдрома Шиена, так и после удаления опухолей гипофиза, состояние после оофорэктомии, синдромы преждевременного истощения яичников.

Следует отметить, что даже при этих грубых и очевидных нарушениях продукции яичниковых или надпочечниковых андрогенов заместительная терапия андрогенами не проводится. Исключением является использование в ряде стран, но не в Российской Федерации, дегидроэпиандростендиона (ДЭА) для лечения лиц с надпочечниковой недостаточностью и принятое

Международным сообществом по изучению женского сексуального здоровья (ISSWH) в 2021 г. весьма осторожных практических рекомендаций о возможности использования андрогенов при четко очерченных формах нарушения полового влечения (HSD). Вместе с тем вот уже около 10 лет в странах Европы проводятся пилотные работы по расширению сферы применения как препаратов тестостерона, так и ДЭА, в репродуктологии для улучшения исходов ЭКО.

Автор задается вопросом о возможности пограничных гипоандрогенных состояний у женщин как потенциальной причине неудач методов ВРТ, и при такой гипотезе справедливым является решение уточнить лабораторные референсные интервалы для андрогенов для популяции РФ, здесь приходится сделать замечание диссертанту, поскольку в тексте автореферата и диссертации Алла Анатольевна нередко использует не совсем верную формулировку “до сих пор не разработаны референсные интервалы ...” и т.д. Так называемые референсные интервалы (90-95% распределения результатов, полученных при обследовании данным методом данными реактивами идеально здоровых по данному параметру людей) приводится в сопроводительных бумагах любого коммерческого набора и исследование проведено при создании наборов на локальных представителях условно здоровых целевых групп.

Тем не менее хорошим правилом является создание референсного интервала для данной популяции в локальной лаборатории, и решение этой непростой задачи выполнено диссертантом, хотя по дизайну оформления данных тоже есть замечания. Автором указано, что для этой задачи использованы лабораторные данные “обратившихся в Центр акушерства и гинекологии здоровых женщин”- слишком краткая и не вполне логичная формулировка обратившиеся в специализированный Центр женщины вряд ли априори являются идеально здоровыми. Другое дело, что после тщательного обследования из потока обращающихся лиц можно выделить группы женщин, соответствующих критериям “здоровой контрольной группы”.



Описывая литературные сведения о клинической симптоматике гиперандрогении, автор не может не обращать внимания на абсолютную неспецифичность этой симптоматики, и следовало бы подчеркнуть, что у отобранных как группа контроля для лабораторных параметров женщин указанные симптомы отсутствовали вообще (маловероятно) или хотя бы были представлены в таком-то проценте случаев.

Тем не менее важным успехом явилось установление нижних границ референсных лабораторных интервалов для популяции женщин РФ и сопоставление коммерческих наборов и методов методом современной высокоэффективной жидкостной хроматографии - масс-спектрометрии.

Само привлечение клиницистов к проблеме погранично низких уровней андрогенов у бесплодных женщин обуславливает актуальность и своевременность диссертационной работы Гависовой А.А., целью которой была разработка диагностических критериев андрогенного дефицита у женщин репродуктивного возраста, уточнение влияния андрогенного дефицита на качество жизни и репродуктивный потенциал и определение принципов терапии андрогендефицитных состояний.

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

Научная новизна диссертационной работы Гависовой А.А. заключается в комплексном подходе к ведению пациенток с дефицитом андрогенов, планирующих реализацию репродуктивной функции, разработке клинических критериев, являющихся основанием для поиска дефицита андрогенов, а также применения совокупных клинических и лабораторных критериев для оценки показаний к использованию коррекции дефицита андрогенов. Используя установленные локальные референсные интервалы, автор определила распространенность андрогендефицита среди молодых женщин с репродуктивными проблемами, подчеркнула необходимость ранней диагностики гипоандрогенных состояний на основании детального

анкетирования с помощью специального опросника, позволяющего найти клинические и анамнестические параметры, характерные для этого состояния.

Оценка андрогенов проводилась с использованием не только традиционного иммунохемилюминесцентного метода, но и методом современной высокоэффективной жидкостной хроматографии - масс-спектрометрии. Несомненно, ценным дополнением к гормональной диагностике андрогендефицита явилось исследование концентраций андрогенов не только в сыворотке крови, но и в фолликулярной жидкости. Благодаря этому автор доказала ассоциацию дефицита андрогенов и «бедного» ответа яичников на гормональную стимуляцию вследствие сниженного овариального резерва у женщин с недостатком андрогенов.

Применение ДЭА и андрогеля в программах ВРТ, давно обсуждаемое и использовавшееся в пилотных исследованиях за рубежом, впервые было предложено автором в нашей стране.

Хотя автор и указывает, что тема одобрена этическим комитетом, в работе отсутствуют указания на то, каким образом и на основании какого решения было разрешено применение препарата (какого?) ДЭА и изучена возможность расширения показаний к применению андрогеля (информированное согласие о применении off label?).

Таким образом, формально правильное и давно назревшее с позиций построения научного исследования применение препаратов андрогенов в подготовке ВРТ требует уточнения необходимых этически и организационно процедур. Важным достижением было то, что, использование перед процедурой ВРТ препаратов с андрогенными свойствами способствовало статистически значимому увеличению числа зрелых ооцитов и бластоцист отличного качества, и увеличению числа положительных клинических исходов (хотя в последнем не было выявлено статистически значимых различий с контрольной группой), что требует в перспективе отработки доз и длительности применения препаратов перед протоколами ЭКО. И важным



фактором является то, что не было статистически значимых аномалий развития плодов.

Достаточно странно и не органично выглядит глава 3.13 о метаболизме ДЭА при нанесении на кожу мази на основе хитозана и приведенных результатах введения вагинального геля с хитозаном во влагалище 4-х женщин после хирургической менопаузы. Какое отношение имеет эта глава к теме диссертации, сказать сложно.

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

Диссертационная работа Гависовой А.А. выполнена на высоком научно-методическом уровне, имеющиеся недочеты, как то “лишняя” глава о хитозане, отсутствие четких формальных данных о разрешении на применение андрогеля off label или же какой именно препарат (БАД?) ДЭА был использован, разумеется, снижают восприятие работы, но следует иметь в виду её поисковый характер и посоветовать на неуместное в наше время пренебрежение оформлением необходимых разъясняющих документов.

Цель исследования сформулирована четко, соответствует названию диссертации и ее сути. Задачи исследования вытекают из поставленной цели, изложены последовательно, логично, их выполнение позволяет достичь цели. Результаты исследования соответствуют задачам и базируются на анализе большого клинического материала. Полученные данные подтверждены современными методами статистического анализа, и их достоверность не вызывает сомнений. Для выполнений каждой задачи были сформированы соответствующие группы пациенток, объем выборки достаточен, четко сформулированы основные критерии отбора пациенток. В исследовании использованы современные информативные методы исследования.

Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации соответствуют полученным результатам, доказаны, обоснованы и внедрены в практическую деятельность. 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.

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

Практические рекомендации, сформулированные автором, явились результатом проведенного исследования и заключаются в разработке алгоритма ведения пациенток репродуктивного возраста с андрогенным дефицитом. Вместе с тем следует очень тщательно продумать, каким образом в практическом здравоохранении будет внедрено применение не зарегистрированных препаратов или расширение показаний к применению андрогеля. Мы не можем давать рекомендаций практическим врачам, не обеспечив юридическую безопасность их работы. Возможно, важной практической рекомендацией явилось бы предложении о так называемой клинической апробации метода под эгидой Минздрава России.

На первом этапе работы была разработана и использована специальная анкета-опросник, позволившая установить начальные симптомы недостатка андрогенов. Подобное анкетирование для активного раннего выявления андрогендефицита у женщин со сниженным овариальным резервом было рекомендовано в практику. Пороговый суммарный балл, установленный автором, поможет определить женщин, нуждающихся в дальнейшем наблюдении и гормональном обследовании. Автором были определены 2 наиболее информативных андрогена и их концентрации в крови, подтверждающие наличие андрогендефицита.

На следующем этапе, согласно результатам исследования, следует проводить купирование гипоандрогении с помощью препаратов экзогенных андрогенов в виде трансдермального геля с тестостероном и дегидроэпиандростерона. Данное лечение является подготовкой к проведению



у пациенток программ вспомогательных репродуктивных технологий для лечения бесплодия. Даны рекомендации по дифференцированному использованию различных препаратов экзогенных андрогенов при разной степени выраженности дефицита андрогенов.

Ранняя диагностика андрогендефицита, его адекватная коррекция согласно предложенному автором алгоритму позволит улучшить качество жизни и репродуктивный потенциал женщин с гипоандрогенией.

Сформулированные автором практические рекомендации представляют большую ценность для акушеров-гинекологов (репродуктологов) и эндокринологов,.

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

Диссертационная работа выполнена традиционно, изложена на 234 страницах, содержит введение, 5 глав, выводы и практические рекомендации, список литературы, дополнена 8 приложениями и 2 собственными клиническими наблюдениями. Диссертация написана высоконаучным языком, логически выдержана, легко читается, изложена грамотным литературным языком, содержит большое количество таблиц и рисунков. Список литературы включает 291 источник – 18 отечественных и 273 англоязычных работ.

Во введении обоснована актуальность научного исследования, приведены цель, задачи, положения, выносимые на защиту, обозначена научная новизна и практическая значимость работы, личный вклад автора и т.д.

Обзор литературы содержит подробный анализ современных отечественных и зарубежных статей по искомой проблеме.

Глава «Материалы и методы» включает объем и методы исследования, примененные в данной работе; выделены группы пациентов,

приведены критерии включения и невключения, описаны методы статистического анализа.

Глава «Результаты исследования» имеет несколько разделов, посвященных поэтапной диагностике андрогендефицита с использованием клинико-anamnestического и гормонального метода; анализу эмбриологических особенностей и результативности программ ЭКО у женщин с андрогендефицитом и возможностям коррекция гипоандрогении с помощью препаратов экзогенных андрогенов. Таким образом, была разработана концепция андрогендефицита у женщин репродуктивного возраста, разработаны принципы диагностики и лечения указанного состояния.

Хочется с позиций научного редактирования обратить внимание автора на то, что 17(OH) прогестерон не является андрогеном, и перечисление этого метаболически нейтрального стероида - предшественника кортизола и андрогенов в контексте веществ с андрогенными свойствами (нпрм., стр 151) не уместно.

В главе «Обсуждение» проанализированы и обобщены собственные данные и проведено их сравнение с данными литературы.

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 решена актуальная научная



проблема акушерства и гинекологии – диагностика и лечение андрогендефицита у женщин репродуктивного возраста.

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.

Заместитель Директора по научной работе

ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

Минздрава России

академик РАН, профессор, д.м.н.

(специальность 3.1.19 Эндокринология)

Мельниченко Галина Афанасьевна

«28» 02 2023



Подпись академика Г.А. Мельниченко заверяю

Ученый Секретарь

ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

Минздрава России

д.м.н, профессор Л. К. Дзеранова



117292, г. Москва, ул. Дм. Ульянова, д.11, 3\*

тел. 8 (495) 500-00-90

e-mail: nmic.endo@endocrincentr.ru