

## ОТЗЫВ

### официального оппонента

доктора медицинских наук Ибишева Халида Сулеймановича, профессора кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационное исследование Нестеровой Ольги Юрьевны на тему «Влияние андрогенного статуса на заболеваемость и течение COVID-19 у мужчин», представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.13. Урология и андрология

### Актуальность темы исследования

С самого начала развития пандемии COVID-19, практически во всём мире было обращено внимание на более частую заболеваемость и более тяжёлое течение инфекции у мужчин. Мужчины легче и чаще заболевали и имели более тяжёлое течение инфекции с развитием вирусных пневмоний, требовавших более частой госпитализации в отделения реанимации и проведения инвазивной вентиляции лёгких. Теоретические предпосылки к этому были связаны с андрогенной функцией. Тестостерон (Т), превращающийся в дигидротестостерон (ДГТ) под влиянием фермента 5-альфа редуктазы, могут существенно увеличивать активность как собственно рецепторов АПФ-2, так и трансмембранной двойной сериновой протеазы (TMPRSS-2), необходимых для быстрого проникновения вируса в клетки.

Некоторые исследования продемонстрировали более тяжёлое течение болезни у пациентов мужчин с клиническими признаками высокой андрогенной функции. Однако позже стали появляться прямо противоположные данные – о связи низкого уровня тестостерона у мужчин с

тяжестью течения новой коронавирусной инфекцией. Исходя из ранних представлений, были сделаны попытки использования разных типов антиандрогенного лечения при новой коронавирусной инфекции у мужчин, однако данные оказались неоднозначными, так как в большинстве исследований использовались различные классы антиандрогенных препаратов.

Таким образом, работа соискателя Нестеровой Ольги Юрьевны является актуальной, так как помогает понять патогенетические особенности COVID-19 с учётом андрогенного статуса мужчин, а также определить возможность применения ингибиторов-5-альфа-редуктазы в условиях пандемии.

### **Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, содержащихся в диссертации**

Необходимый объём выборки пациентов (151 человек для проспективной части и 1678 человек для ретроспективной части), применение в работе современных и точных методов статистической обработки данных позволяют сделать вывод, что все приведённые в работе результаты исследований, выводы и практические рекомендации обоснованы и носят достоверный характер. Выводы, практические рекомендации, положения, выносимые на защиту, вытекают из существа изложенного материала, подтверждены результатами, полученными в ходе исследования.

### **Научная новизна и практическая значимость**

Диссертация О.Ю. Нестеровой имеет очевидную практическую ценность. Взаимосвязь андрогенного статуса мужчин с течением COVID-19 позволяет уже в момент поступления пациентов в стационар прогнозировать тяжесть течения заболевания и планировать необходимый спектр лечебно-диагностических мероприятий. В качестве маркера более тяжелого течения COVID-19, на основании полученных данных, целесообразно использовать

тестостерон, сниженная концентрация которого ассоциирована с более неблагоприятным течением заболевания.

Анализ рисков заболеваемости COVID-19 и необходимости госпитализации у пациентов с гиперплазией простаты показал, что наряду с вакцинацией, приём ингибиторов 5-альфа-редуктазы снижает заболеваемость и вероятность тяжёлого течения COVID-19, требующего госпитализации. В условиях пандемии полученные результаты могут стать дополнительным аргументом для проведения дальнейших проспективных исследований с оценкой возможности назначения данной группы препаратов пациентам с гиперплазией простаты в условиях COVID-19.

### **Общая характеристика диссертационной работы**

Диссертационное исследование О.Ю. Нестеровой изложено на 158 страницах и включает в себя введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования, обсуждение результатов исследования, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений и список используемой литературы. Работа проиллюстрирована 23 таблицами и 21 рисунком. Библиографический аппарат работы включает 140 источников, из них 8 российских и 132 зарубежных. Количество ссылок за последние 5 лет (с 2017 года включительно) составляет 123 (87,85%).

Во введении автор формулирует актуальность исследования, цели, задачи, научную новизну, теоретическую и практическую значимость, методологию и методы исследования, основные положения, выносимые на защиту, внедрение результатов исследования, личное участие автора. Представлены разделы «Степень достоверности и апробация результатов», «Публикации», обозначена связь диссертации с планом научных исследований, а также представлен объём и структура диссертации.

В главе I (обзор литературы) автор приводит сведения о взаимосвязи андрогенного статуса (тестостерона и дигидротестостерона) с заболеваемостью и течением COVID-19 у мужчин, а также данные о влиянии

различных классов антиандрогенных препаратов на особенности течения COVID-19 у мужчин.

Глава II (материалы и методы) посвящена общей характеристике и методам обследования мужчин, госпитализированных с COVID-19 в рамках проспективной части исследования, а также представлена информация о методике набора пациентов в ретроспективную часть исследования. Полученные в исследовании данные были проанализированы с использованием современных методов статистического анализа.

В главе III (результаты) подробно представлены результаты каждой из частей исследования. В рамках первой части автор сравнивает характер течения COVID-19 у госпитализированных мужчин в зависимости от различных вариантов андрогенного статуса. Автор сравнивает лабораторно-инструментальные данные и клинические исходы у пациентов в зависимости от медианы тестостерона, затем в зависимости от медианы и нормы дигидротестостерона, а затем в зависимости от различных сочетаний двух андрогенов. На основании проведённого на данном этапе анализа автор показывает, что более высокий тестостерон у мужчин при COVID-19 ассоциирован с более лёгким течением заболевания. В отношении дигидротестостерона были получены неоднозначные данные: с одной стороны, дигидротестостерон не был ассоциирован с тяжестью течения и исходами COVID-19, в то время как с другой стороны была получена положительная корреляционная взаимосвязь с С-реактивным белком ( $r=0,215$ ;  $p=0,016$ ), которая исчезала при нормальной концентрации тестостерона и усиливалась при более низких значениях тестостерона ( $r=0,315$ ;  $p=0,009$ ). Такие данные, с одной стороны, говорили о некоторой слабой ассоциации дигидротестостерона с выраженностью системного воспаления, а с другой стороны, подтверждали защитный потенциал тестостерона при COVID-19.

Учитывая полученные на первом этапе данные, вторая часть исследования была сосредоточена на изучении частоты заболеваемости и

частоты госпитализаций у пациентов в зависимости от приёма ингибиторов 5-альфа-редуктазы. Данный класс препаратов снижает концентрацию дигидротестостерона, не изменяя при этом концентрацию тестостерона. На основании проведённого статистического анализа автор представляет математические многофакторные модели для оценки шанса заболеваемости COVID-19 и шанса госпитализации по поводу COVID-19 с учётом приёма ингибиторов 5-альфа-редуктазы. Полученные автором модели говорят о защитном потенциале ингибиторов 5-альфа-редуктазы в отношении заболеваемости COVID-19 и госпитализаций по этому поводу.

В главе IV (обсуждение результатов) проводится подробное обсуждение полученных результатов, на основании чего сформулированы выводы и положения, выносимые на защиту. Полученные автором выводы достоверны и полностью отвечают поставленным задачам. Практические рекомендации обоснованы и могут найти применение в профильных медицинских учреждениях.

#### **Апробация и реализация диссертации**

Апробация диссертации состоялась на заседании кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова» 2 декабря 2022 года (протокол № 8).

Также результаты исследования были представлены на следующих конференциях и конгрессах: XVII Конгресс «Мужское здоровье», Сочи, 2021; XVIII Конгресс «Мужское здоровье», Сочи, 2022; III Международный конгресс health age. Активное долголетие, Москва 2021; XXI Конгресс Российского Общества Урологов, Москва, 2021; XXII Конгресс Российского Общества Урологов, Москва, 2022; 5-й Международный Междисциплинарный Саммит «Женское здоровье», Москва, 2021; Онлайн-заседание Научного Совета РАН «Науки о жизни» по теме COVID-19 и

репродуктивное здоровье», Москва, 2020; IX международного конгресса «Оргздрав-2021.

Данные, полученные при выполнении диссертационной работы, применяются в образовательных курсах и научно-практических конференциях, которые проводятся на кафедре, а также в Медицинском научно-образовательном центре МГУ им. М.В. Ломоносова. Материалы диссертации могут быть рекомендованы для использования в учебном процессе на кафедрах урологии, а также для повышения квалификации и профессиональной подготовки специалистов. Дополнительно полученные данные смогут послужить необходимым заделом для поиска новых потенциальных методов профилактики и лечения COVID-19 у мужчин.

#### **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации**

Основные положения диссертации в достаточной степени отражены в автореферате. Автореферат и диссертация оформлены в соответствии с требованиями действующего ГОСТа Р 7.0.11 – 2011. Замечаний по содержанию и оформлению автореферата к данной диссертационной работе не имею.

#### **Заключение**

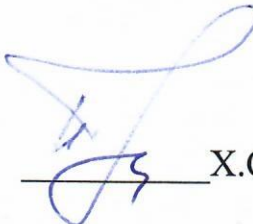
Диссертационная работа Нестеровой Ольги Юрьевны «Влияние андрогенного статуса на заболеваемость и течение COVID-19 у мужчин», выполненная под руководством академика Камалова А.А., является законченной научно-квалификационной работой, посвящённой актуальной научной и практической задаче, а именно, оценке влияния андрогенного статуса на заболеваемость и течение COVID-19 у мужчин. Результаты данной работы составляют ценность как для науки, так и для практического здравоохранения. По своей актуальности, новизне и научно-практической значимости диссертация Нестеровой О.Ю. «Влияние андрогенного статуса на заболеваемость и течение COVID-19 у мужчин» полностью соответствует

требованиям п. 9 Положения о порядке присуждения учёных степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в ред. постановлений Правительства Российской Федерации от 01.10.2018 г. № 1168). Исходя из вышеуказанного подтверждаю, что соискатель Нестерова О.Ю. заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.13. – «урология и андрология».

**Официальный оппонент:**

Профессор кафедры урологии  
и репродуктивного здоровья человека  
(с курсом детской урологии-андрологии)  
ФГБОУ ВО «Ростовский государственный  
медицинский университет» Минздрава России,  
д.м.н., доцент

« 1 » марта 2023 г.



Х.С. Ибишев

Подпись Х.С. Ибишева заверяю:

Ученый секретарь ученого совета  
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России

д.м.н., доцент

« 1 » марта 2023 г.



Н.Г. Сапронова

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет»  
Минздрава России,

Адрес организации: 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29

Телефон: +7 (863) 285-32-13

Сайт: <https://rostgmu.ru/> e-mail: [okt@rostgmu.ru](mailto:okt@rostgmu.ru)