

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук Роживанова Романа Викторовича, д.м.н., доцента, главного научного сотрудника отделения андрологии и урологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» 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

Изучение гормонального статуса в условиях пандемии отошло на второй план. Однако все больше и больше данных, начиная с 2020 года, указывают на гендерные различия течения COVID-19, которые могут быть связаны с гормональными особенностями мужчин и женщин. На сегодняшний день установлено, что мужчины и женщины имеют одинаковую заболеваемость COVID-19, однако число госпитализаций мужчин, переводов в отделение интенсивной терапии и летальных исходов от новой коронавирусной инфекции выше, чем у женщин.

Такие гендерные различия могут быть обусловлены молекулярными механизмами проникновения вируса в клетку. Так, трансмембранная сериновая протеаза 2 типа (TMPRSS2) обладает андрогенной регуляцией на генном уровне, и её транскрипция в основном активируется активным метаболитом тестостерона – дигидротестостероном. Дополнительно было показано, что и экспрессия второго белка, необходимого для проникновения вируса в клетку, ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), увеличивается при влиянии андрогенов в условиях *in vitro*.

Тем не менее изучение уровня андрогенов при COVID-19 в условиях пандемии отошло на второй план, однако всё больше и больше исследователей склонялись к необходимости его детального изучения у заболевших мужчин, а также обсуждали возможность назначения препаратов с антиандрогенной активностью при COVID-19. Данные вопросы были в полной степени освещены и разобраны в настоящем диссертационном исследовании Нестеровой О.Ю., что на сегодняшний день задаёт её актуальность, а поставленная автором цель, безусловно, имеет большое научное и практическое значение.

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

Достоверность основных результатов научной работы, сформулированных в диссертационном исследовании О.Ю. Нестеровой, определяется достаточным количеством клинических наблюдений (1678 мужчин в ретроспективной части исследования и 151 в проспективной части), использованием современных методик клинико-лабораторных и инструментальных исследований, учетом не только лабораторных показателей, но и реальных клинических исходов. Данные обработаны подходящими методами статистической обработки.

Выводы, практические рекомендации, научные положения, выдвинутые автором, вытекают из существа изложенного материала, подтверждены результатами, полученными в ходе исследования.

Научная новизна и практическая значимость

Диссертация О.Ю. Нестеровой имеет очевидную практическую и научную ценность. Автором впервые проведена оценка андрогенного статуса мужчин с COVID-19 не только с учётом уровня тестостерона, но и с учётом его активного метаболита дигидротестостерона. Впервые на российской выборке было показано, что у мужчин с COVID-19 более высокий уровень тестостерона ассоциирован с менее выраженным системным воспалением, меньшим объемом поражения легких и более благоприятным течением новой коронавирусной инфекции. При этом

впервые обнаружено, что уровень дигидротестостерона у пациентов с COVID-19 и лабораторным гипогонадизмом, наоборот, имеет с выраженностью системного воспаления положительную взаимосвязь. Выявленные закономерности позволяют уже в момент поступления в стационар прогнозировать тяжесть течения заболевания и планировать необходимый спектр лечебно-диагностических мероприятий.

Впервые в России были оценены риски заболеваемости и тяжёлого течения COVID-19, требовавшего госпитализации, среди мужчин с гиперплазией простаты, принимающих ингибиторы 5-альфа-редуктазы. Было показано, что наряду с вакцинацией, приём ингибиторов 5-альфа-редуктазы, независимо от длительности приёма, ассоциирован с меньшими рисками заболеваемости и тяжелого течения COVID-19, требовавшего госпитализации. В условиях пандемии полученные результаты смогут стать дополнительным аргументом для назначения данной группы препаратов пациентам с гиперплазией простаты.

Общая характеристика диссертационной работы

Кандидатская диссертация Нестеровой О.Ю. изложена 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%).

Введение обосновывает актуальность выбранной темы. Поставленная цель исследования соответствует названию работы. Задачи исследования отражают этапы достижения поставленной цели.

В главе I «Обзор литературы» содержит данные публикаций, характеризующих взаимосвязь между андрогенами и течением COVID-19, а также роль андрогенной депривационной терапии.

Глава II «Материалы и методы» содержит клиническую характеристику исследуемых пациентов, критерии включения и исключения, методы клинического обследования, методы статистического анализа данных.

В проспективную часть исследования было включено 151 больных мужчин, госпитализированных в МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова в период с апреля 2020 года по июль 2020 года с подтверждённым диагнозом COVID-19 по результатам положительного ПЦР теста из носоглотки на наличие РНК SARS-CoV-2. В исследовании имелись 2 контрольные точки: 1-я контрольная точка – госпитализация в стационар, 2-я контрольная точка – исход госпитализации (выписка из стационара, или летальный исход). В ретроспективную часть исследования было включено 1678 мужчин, наблюдавшихся амбулаторно с диагнозом «гиперплазия предстательной железы» (код по МКБ-10 N40). Была проанализирована информация о состоянии здоровья, в том числе приёме пациентами препаратов группы ингибиторов 5-альфа-редуктазы, факте заражения вирусом SARS-CoV-2 и дата постановки диагноза, госпитализациях с этим диагнозом, прививках от COVID-19.

Глава 3 «Результаты» содержит оригинальные данные исследования и разделена на 2 раздела с проспективными и ретроспективными данными, соответственно. Из представленных данных следует, что более чем у 46% мужчин, госпитализированных с COVID-19, наблюдался дефицит тестостерона, в то время как дефицит дигидротестостерона был характерен только для 14% мужчин. При этом дефицит дигидротестостерона у мужчин с дефицитом тестостерона наблюдался в 17% случаев. Значимая взаимосвязь между содержанием в периферической крови тестостерона и дигидротестостерона у госпитализированных с COVID-19 мужчин, по данным автора, отсутствовала.

Полученные данные демонстрировали, что низкий уровень тестостерона при поступлении ассоциирован с повышенной концентрацией провоспалительных маркёров и маркёров тромбообразования, большей площадью поражения лёгочной ткани, тяжёлым состоянием пациентов, а также с неблагоприятным исходом COVID-19. Высокий дигидротестостерон, наоборот, ассоциирован с повышенной

концентрацией провоспалительных маркёров (С-реактивный белок, лейкоциты, нейтрофилы), однако данная взаимосвязь нивелируется при повышенном уровне тестостерона. Ассоциации дигидротестостерона с исходом COVID-19 обнаружено не было.

Из представленных данных ретроспективной части следует, что приём ингибиторов 5-альфа-редуктазы у пациентов с гиперплазией предстательной железы является протективным фактором в отношении риска заболеваемости COVID-19, даже с учётом вакцинации. Приём ингибиторов 5-альфа-редуктазы снижал риск заболеваемости COVID-19 на 76,5% (вакцинация на 90,5%). При этом длительность терапии ингибиторами 5-альфа-редуктазы не была ассоциирована с заболеваемостью COVID-19.

Глава 4 представляет собой обсуждение полученных диссертантом результатов, на основании чего формулируются основные представления о роли андрогенов в развитии и течении COVID-19 у мужчин. Выводы и практические рекомендации, сформулированные на основании результатов исследования, соответствуют поставленным задачам и описаны выше. 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. Автореферат и опубликованные работы полностью соответствуют содержанию диссертационного исследования.

Принципиальных замечаний к рассматриваемой работе нет.

Однако возникает два вопроса:

1. Автор говорит о понятии «дефицит дигидротестостерона». Идет ли речь о выявлении величины этого показателя ниже утвержденных референсных значений или же автор имеет в виду некий синдром по аналогии с синдромом гипогонадизма (дефицит тестостерона)?

2. Отмечались ли негативные антиандрогенные эффекты от применения препаратов ингибиторов 5-альфа-редуктазы? Например, сексуальная дисфункция.

Вышеприведенные вопросы носят только уточняющий характер и не влияют на общую положительную оценку работы.

Заключение


Диссертационная работа Нестеровой Ольги Юрьевны на тему «Влияние андрогенного статуса на заболеваемость и течение COVID-19 у мужчин», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.13 «Урология и андрология», выполненная под руководством академика Камалова А.А., является законченной научно-квалификационной работой, при которой получены обоснованные данные о том, что более высокий уровень тестостерона ассоциирован с менее выраженным системным воспалением, меньшим объёмом поражения лёгких и более благоприятным течением новой коронавирусной инфекции. При этом содержание дигидротестостерона у пациентов с COVID-19 и лабораторным гипогонадизмом, наоборот, имеет с выраженностью системного воспаления положительную взаимосвязь. Так же были оценены риски заболеваемости и тяжёлого течения COVID-19, требовавшего госпитализации, среди мужчин с гиперплазией простаты, принимающих ингибиторы 5-альфа-редуктазы. Было показано, что наряду с вакцинацией, приём ингибиторов 5-альфа-редуктазы, независимо от длительности приёма, ассоциирован с меньшими рисками заболеваемости и тяжелого течения COVID-19, требовавшего госпитализации. Выводы, практические рекомендации, научные положения, выдвинутые автором, вытекают из существа изложенного материала, подтверждены результатами, полученными в ходе исследования.

Таким образом, диссертационная работа Нестеровой Ольги Юрьевны на тему «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 РФ №335 от 21.04.2016, № 748 от 02.08.2016, № 650 от 29.05.2017, № 1024 от 28.08.2017, № 1168 от 01.10.2018, № 751 от 26.05.2020, № 426 от 20.03.2021, № 1539 от 11.09.2021, № 1690 от

26.09.2022), а ее автор Нестерова Ольга Юрьевна заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.13. – «урология и андрология».

Официальный оппонент:

Главный научный сотрудник
отделения андрологии и урологии
Федерального государственного бюджетного
учреждения «Национальный медицинский
исследовательский центр эндокринологии»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации, д.м.н., доцент
«21» февраля 2023 г.

 Р.В. Роживанов

Подпись Р. В. Роживанова заверяю:
Ученый секретарь ФГБУ
«НМИЦ эндокринологии»
Минздрава России,
д.м.н., доцент
«21» февраля 2023 г.



Дзеранова Л. К.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
"Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии"
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
117292, г. Москва, ул. Дм. Ульянова, д.11
+7 (495) 500-00-90
e-mail: nmic.endo@endocrincentr.ru
<https://www.endocrincentr.ru/>