

## ОТЗЫВ

официального оппонента кандидата медицинских наук, Сайёдова Каримджон Мирмахмадовича на диссертационную работу Мустафакулова Сухроба Салимовича на тему: «Оценка эффективности комплексного лечения первичного мужского гипогонадизма», представленную к защите в диссертационный совет 6D. KOA – 052 при ГОУ ТГМУ имени Абуали ибни Сино на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.23 – Урология.

**Актуальность темы работы.** Гипогонадизм у мужчин – это синдром, сопровождающийся недостаточностью функций половых желез и снижением синтеза половых гормонов, недоразвитием наружных или внутренних половых органов, вторичных половых признаков, эректильной дисфункцией, олиго- или азооспермией, нарушением жирового и белкового обмена, снижением плотности костной ткани, сердечно-сосудистыми расстройствами. Основу лечения гипогонадизма составляет заместительная гормональная терапия [Qian Liu, 2021; Evelyn Apiriboh Yeiya, 2022].

Факторами риска развития мужского гипогонадизма в основном являются: ожирение III и IV степени, сахарный диабет, аплазия и крипторхизм яичек, травмы, злокачественные опухоли яичек и ранняя кастрация, токсическое влияние полихимиотерапии, высокие дозы глюкокортикостероидов, пестициды, наркотики, седативные препараты, алкоголь, тетрациклины, сульфаниламиды, статины, противоязвенные и гипотензивные препараты, острые инфекционные заболевания (корь, орхит, эпидемический паротит), облучение рентгеновскими лучами, варикоцеле, оперативные вмешательства на органах мошонки, хронический стресс, малоподвижный образ жизни и курение, сопровождающиеся андрогенной недостаточностью и метаболическими нарушениями [Аметов А.С., 2014; Song S.H., 2019; Qian Liu, 2021; Evelyn Apiriboh Yeiya, 2022].

Различают первичный (гипергонадотропный) и вторичный (гипогонадотропный) гипогонадизм. Первичный гипогонадизм вызван нарушением функции тестикулярной ткани вследствие дефекта самих яичек. Возникновение вторичного гипогонадизма обусловлено нарушением структуры гипофиза, снижением его гонадотропной функции или поражением гипоталамических центров, регулирующих деятельность гипофиза. Среди пациентов с мужским гипогонадизмом могут встречаться как первичные, так и вторичные причины (смешанный гипогонадизм). Среди обеих форм мужского гипогонадизма встречаются случаи и врожденных или приобретенных форм гипогонадизма [Masterson T., 2018;

Saad F., 2020; Fui NTM, 2021]. В зависимости от возраста развития недостаточности половых гормонов различаются эмбриональная, допубертатная (от 0 до 12 лет) и постпубертатная формы гипогонадизма [Теодорович, М.Н., 2017; Sizar O. 2018].

Первичный гипогонадизм, развивающийся в раннем детском возрасте, сопровождается психическими расстройствами. Как первичный, так и вторичный гипогонадизм могут быть врожденными и приобретенными. Клинические проявления гипогонадизма отличаются формированием мужского бесплодия (40%-60%).

Снижение синтеза андрогенов во внутриутробном периоде может приводить к развитию двуполых наружных половых органов. Если патологический процесс вовлеч яички в допубертатном периоде, наблюдается задержка полового развития, формируется типичный евнухоидизм: непропорционально высокий рост, связанный с запаздыванием окостенения эпифизарных (ростовых) зон, неразвитая грудная клетка и плечевой пояс, длинные конечности, слаборазвитая скелетная мускулатура. Может отмечаться гинекомастия, в малом размере полового члена, отсутствии пигментации и складчатости мошонки, гипоплазии яичек, отсутствии оволосения на лице и лобке.

В случаях вторичного гипогонадизма часто возникает ожирение, возможна симптоматика гипофункции коры надпочечников, щитовидной железы, проявления пангипопитуитаризма, отсутствие полового влечения и потенции. Если снижение функции яичек развивается после завершения полового созревания, то симптомы гипогонадизма выражены слабее. Наблюдается уменьшение размеров яичек, незначительное оволосение лица и тела, жировые отложения по женскому типу, потеря эластичности и истончение кожи, бесплодие, снижение половой функции, вегетативно-сосудистые нарушения [Xiaowei Gu., 2022].

Вторичный мужской гипогонадизм сопровождается снижением секреции гипоталамуса, гонадотропин-высвобождающего гормона (ГнВГ), низким уровнем тестостерона и снижением концентрации ФСГ и ЛГ.

Дефицит тестостерона может привести к аномальному развитию гениталий: гермафродитным половым органам до гипоспадии, формированию микропениса и крипторхизма [В. Козырев Д. Т., 2019; Ходжимурадов Г.М., 2021; Atmoko, 2018].

У мужчин с гипогонадизмом андроген-заместительная терапия (АЗТ) инъекциями ундеканоата тестостерона улучшает эректильную дисфункцию, увеличивает мышечную массу, улучшает психологическое состояние и когнитивные функции, и снижает риск развития сердечно-сосудистых



осложнений, остеопороза, рака предстательной железы и смертности [Masterson T., 2018; Saad F., 2020; Fui NTM, 2021].

С другой стороны, тестостерон угнетает сперматогенез, усугубляя течение первичного гипогонадизма. Согласно европейским рекомендациям, в рамках лечения мужского бесплодия заместительная терапия тестостероном строго противопоказана [Роживанов Р.В., 2010; Anderson J.L., 2016; Agarwal P.K., 2017; Amir Shahreza Patel, 2019; Corona G., 2020].

Поиск новых безопасных и высокоэффективных, комплексных способов лечения мужского гипогонадизма (МГ) является весьма актуальной проблемой в области клинической урологии. Одним из перспективных направлений признано использование клеточной терапии [Печерский А.В., 2015; Agarwal P.K., 2017; Achua J.K., 2020; Lu Li, 2021; Xiaowei Gu., 2022].

В последние годы, на современном этапе, применяют инновационные методы лечения фертильности мужского бесплодия с мультипотентными мезенхимальными стромальными клетками (ММСК).

При двухстороннем крипторхизме интратестикулярное введение обогащенных клеточных культур стимулирует усиление гормональной функции клеток Лейдига [Охоботов Д. А., 2009].

**Соответствие диссертации специальности и отрасли науки.** Диссертационная работа Мустафакулова С.С. на тему: «Оценка эффективности комплексного лечения первичного мужского гипогонадизма» охватывает важные вопросы ранней диагностики и комплексной терапии МГ, решение которых отражает не только репродуктивную функцию мужчин, но и приносит значительный вклад в налаживание социального положения пациента. Диссертация по содержанию относится к отрасли науки «Медицина» и по поставленной цели и разработанным задачам соответствует специальности 14.01.23 – Урология.

**Научная новизна исследования.** Впервые проведено рандомизированное двойное контролируемое исследование в параллельных группах: проанализированы и сопоставлены результаты исследования пациентов и экспериментальных кроликов с мужским гипогонадизмом, получавших изолированную андроген-заместительную и комплексную терапию. Выделены эффективность, осложнения и побочные действия андроген-заместительной терапии у пациентов с первичным мужским гипогонадизмом.

На основе экспериментальной модели аналитически доказана и оценена высоко-эффективность, безопасность при минимальном риске осложнений комплексного подхода к терапии мужского гипогонадизма.

Установлены устойчивые нарушения поведенческого характера и

фертильной функции при андроген-дефицитном состоянии, как у пациентов, так и у экспериментальных кроликов. Определены резкое снижение собственного тестостерона и умеренное увеличение концентрации ЛГ, повышение концентрации ФСГ и ПЛ, тяжелые нарушения сперматогенеза как у пациентов, так и у экспериментальных моделей.

Уточнены уменьшение размеров и нарушение кровотока гонад, как у пациентов, так и у экспериментальных животных.

Установлено состояние клеточного и гуморального иммунитета и гистоморфологических изменений у экспериментальных моделей до и после введения мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток и фито-андроген-заместительной терапии.

Автор впервые в своей диссертационной работе рекомендует использование безопасной, эффективной экологически чистой флоры Таджикистана: соки, напитки из растений в лечебном питании у пациентов с первичным гипогонадизмом мужчин, оказывающие комплексное воздействие на фертильную функцию, улучшая качество спермы.

**Практическая значимость работы.** Комплексная терапия уменьшает дозу и кратность АЗТ и сводит к минимуму нежелательные кратковременные и продолжительные их осложнения у пациентов с первичным мужским гипогонадизмом и у экспериментальной модели. Аутоклеточная терапия при мужском бесплодии является безопасным методом, который усиливает эффективность восстановления герминогенной и сперматогенной функции яичек. Дополнительным аргументом в пользу проведения этого метода является возможность для пациента после трансплантации отказаться от длительной поддерживающей терапии.

**Оценка содержания и оформления диссертации.** Диссертационная работа Мустафакулова Сухроба Салимовича построена по монографическому плану и состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследования, двух глав собственных исследований, обсуждения результатов, заключения и указателя литературы.

Диссертационная работа изложена на 160 страницах компьютерного текста. Состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения и списка литературы, включающего 169 источников (из них 62 отечественных и 107 зарубежных). Работа содержит 12 таблиц и 20 рисунков.

Работа выполнена на современном методическом уровне, основные положения и выводы диссертации базируются на фактическом материале.



**Введение** отражает актуальность и необходимость выполнения настоящей работы, цель и задачи сформулированы ясно и четко, отражают вопросы, решаемые в работе, соответствуют выводам, полученным в результате проведенных исследований.

**Обзор литературы** написан обстоятельно, с глубокой проработкой современной отечественной и зарубежной литературы, представлены анализ распространенности, факторы риска развития, особенности клинического течения и терапии мужского гипогонадизма. Это свидетельствует о хорошей ориентированности диссертанта во всех вопросах, связанных с изучаемой проблемой, о тщательном анализе собранной отечественной и зарубежной литературы. Диссертант, критически анализируя, выделил малоизученные проблемы. Также освещены взгляды специалистов в области первичного мужского гипогонадизма по поводу преимуществ и недостатков общепризнанных методов коррекции андрогенной недостаточности.

**В главе II**, посвященной материалам и методам исследования дизайн исследования построен правильно. При составлении дизайна исследования соблюдены все принципы экспериментального исследования. Первым этапом явилось выявить прикладную проблему, возникшую на практике. Вторым этапом явилось создание научной проблемы (объект и предмет). Третьем этапом: разрешить проблему экспериментальным исследованием. *Проведено* рандомизированное двойное контролируемое исследование в параллельных группах. Исследование проведено в достаточном объёме материала. Автор дает подробное описание проводимых методов исследования и лечения. Проведенные методы исследования современны и вполне доступны. Приведена детальная оценка полового развития, первичных и вторичных половых признаков, определены уровень половых гормонов, размеры тестикулы и интратестикулярный кровоток эходопплерографическим исследованием гонад, оценены состояние спермограммы как у пациентов, так и беспородных кроликов и гистоморфологические изменения гонад у кроликов. Аутологические клетки костного мозга были извлечены из гребня подвздошной кости таза у экспериментальных кроликов и были введены местно интратестикулярно. С целью оценки эффективности проводимой комплексной терапии автором пациенты с первичным мужским гипогонадизмом распределены на 2 группы: I группа больных получала только изолированную АЗТ и II группа комплексную (АЗТ, фитодietetотерапию, упражнения Кегеля и психотерапевтические беседы).

**Третья глава** отражает *результаты* научных *исследований* автора: факторы риска развития, особенности клинического течения, состояние спермограммы и половых гормонов, эходопплерографического

исследования гонад и penis у пациентов с мужским гипогонадизмом. В этой главе дана комплексная оценка проводимой изолированной андроген-заместительной и комплексной терапии мужского гипогонадизма.

**В четвертой главе** проанализированы поведенческий характер, состояние половых гормонов, спермограммы, иммунологических показателей крови, эходоплерографическое и гистоморфологические изменения гонад у беспородных кроликов до и после получения комплексной и изолированной андроген-заместительной терапии.

**В обсуждении** автор обобщает полученные результаты, *сопоставляя их с имеющимися литературными данными*. Заключение написано логично и обоснованно с полным объяснением полученных результатов.

Таким образом, хотелось бы отметить, что все главы диссертации логически связаны между собой и завершаются развернутым заключением, где отражена суть основной части настоящего научного исследования.

### **Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует**

Достигнутые результаты проведенной диссертационной работы Мустафакулова Сухроба Салимовича на тему: «Оценка эффективности комплексного лечения первичного мужского гипогонадизма» определяют завершенность и целостность данного научного труда. Автор научно сформулировал положения диссертации и логично представил последовательность реализуемых задач. Владение исследователя навыками работы с научной литературой и умение извлечения важной и соответствующей информации, проведение статистического анализа количественных данных, разработка, внедрение и использование новых инновационных клинических подходов в лечении первичного мужского гипогонадизма, ясность и четкость изложения клинического материала указывают на научную компетенцию диссертанта.

### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

Полученные научные данные и практические рекомендации внедрены и активно применяются в клинической практике для ведения пациентов с первичным мужским, в учебный процесс студентов и слушателей циклов повышения квалификации в рамках последипломного образования на кафедре урологии ГОУ ТГМУ имени Абуали ибни Сино, в лаборатории стволовых клеток и центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) ГОУ ТГМУ имени Абуали ибни Сино. Результаты проведенного исследования, выводы и практические рекомендации могут быть



использованы в работе врачей различных специальностей, встречающихся в своей практике с пациентами с первичным мужским гипогонадизмом, а именно гериатров, эндокринологов, а также врачей общей практики.

С учетом объёма выполненного исследования, его чрезвычайной актуальности для практического здравоохранения, важности полученных научных результатов, можно сделать следующее

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:**

Диссертационная работа Мустафакулова Сухроба Салимовича на тему: «Оценка эффективности комплексного лечения первичного мужского гипогонадизма» по специальности 14.01.23 – Урология, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является завершённой научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной задачи современной урологии. По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Мустафакулова Сухроба Салимовича соответствует требованиям п. 163, главы 10 «Типового положения о диссертационных советах», утвержденного Постановлением Правительства Республики Таджикистан от 30 июня 2021 года №267, предъявляемым к кандидатским диссертациям на соискание кандидата медицинских наук по специальности 14.01.23 – Урология, а сам автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук.

### **Официальный оппонент:**

Детский уролог отделения детской урологии  
Государственного учреждения  
«Комплекс здоровья Истиклол»  
Управления здравоохранения города Душанбе,  
Республика Таджикистан,  
кандидат медицинских наук



Сайёдов К. М.

« 08 » 05 2023

Подпись к.м.н. К.М Сайёдов «Заверяю»  
Заместитель директора по кадровым вопросам  
ГУ «Комплекс здоровья Истиклол»



Контактная информация:

Государственное учреждение «Комплекс здоровья Истиклол»  
Управления здравоохранения города Душанбе,