

ОТЗЫВ

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

Актуальность темы работы. Мужской гипогонадизм (МГ) – это клинико-биохимический синдром, обусловленный снижением уровня тестостерона, оказывающий негативное влияние на сперматогенез, на репродуктивную и сексуальную функцию мужской половой сферы, на формирование мышечной массы и костной минерализации, на метаболизм жиров и на функциональное состояние органов и систем [Локтионова А.С., 2019; Nikolai Jaschke, 2021].

Начиная с 30-летнего возраста, уровень тестостерона ежегодно снижается на 0,4-2,0% [Schwartz J., 2018].

Мужской гипогонадизм среди пациентов среднего возраста без сопутствующей патологии встречается в 6% случаев, тогда как при ожирении и декомпенсированном сахарном диабете этот показатель составляет 50% случаев [Финагина Е.А., О.В., 2017; Sizar O., 2018].

В век высоких технологий и компьютеризации во всем мире, с широкомасштабным и неправильным применением мобильных телефонов, пестицидов, химиопрепаратов, малоподвижный образ жизни, никотиновая и алкогольная интоксикация могут привести к МГ, ожирению, нарушению эректильной функции и снижению уровня тестостерона [Аметов А.С., 2014; Song S.H., 2019; Qian Liu, 2021; Evelyn Apiriboh Yeiya, 2022].

Различают первичный гипогонадизм, обусловленный заболеваниями яичек (гипергонадотропный) или вторичный гипогонадизм (гипогонадотропный), связанный с нарушениями в области гипоталамо-гипофизарной системы. При первичном гипогонадизме уровень тестостерона снижается, в связи с этим концентрация гонадотропных гормонов: фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) повышается. Наиболее частой генетической причиной первичного гипогонадизма является синдром Клайнфельтера. Он включает в себя дисгенезию семенных канальцев,

интервенционная стратегия гипергонадизма влечет развитие в адипити
6. У.У. Давидович, М.А. Д. - Благ. С. Д.В.

Экстремный мужской гипогонадизм сопровождается снижением
уровня тестостерона, гипергонадотропной-гипогонадотропной осью (ГНГ),
низким уровнем тестостерона и снижением концентрации ФСГ и ЛГ. Среди
наиболее с мужским гипогонадизмом могут встречаться как первичные,
так и вторичные причины (смешанный гипогонадизм). Среди общей форм
мужского гипогонадизма встречаются случаи врожденные или
приобретенные формы гипогонадизма [Mason T., 2018; Saad F., 2020;
Fu NTM, 2021].

Дефицит тестостерона может привести к аномальному развитию
тестикул: терминальным половым органам до гипостадии,
фиброзированию микропениса и крипторхизма [В. Козырев Д. Т., 2019;
Удальцов Г. М., 2021; Астаха, 2018].

Преклонная дисфункция и сниженное либидо при гипогонадизме
сопровождается уменьшением умственных способностей, тревожно-
депрессивными проявлениями, аффективными расстройствами, приступами
гнева, уменьшением мышечной массы, абдоминальным ожирением,
атрофией яичек, остеопенией, гинекомастией [Sato N., 2015; Clavijo R.L.,
2018; Shubhadeep Roychoudhury, 2021].

У мужчин с гипогонадизмом андроген-заместительная терапия (АЗТ)
инъекциями ундеканата 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
[Mason T., 2018; Saad F., 2020; Fu 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 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 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, 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). Третьим этапом: разрешить проблему экспериментальным исследованием. *Проведено рандомизированное двойное контролируемое исследование в параллельных группах. Исследование проведено на достаточном объеме 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. Автором с целью оценки эффективности проводимой комплексной терапии 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, эходопплерографическое исследование гонад и репeса 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, эходопплерографическое 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 исследователем 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 объема 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 завершенной 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:

Руководитель отделения хирургии
лечебно-диагностического центра
Г. Вахдат, Республики Таджикистан
доктор медицинских наук

Мухсинзода Г.М.

« 11 » 03 2023

Контактная информация:

Адрес: Республика Таджикистан, г. Вахдат, улица Истиклол – 76

Тел. (+992) 918421194

E-mail: gafur@tojikiston.com.

Начальник отдела кадров

