

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора кафедры урологии с курсом урологии с клиникой федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Боровца Сергея Юрьевича на диссертационную работу Фаниева Михаила Владимировича «Тестикулярный микробиом как фактор прогноза мужского бесплодия», представленную к защите в диссертационный совет ПДС 0300.026 на базе ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.13. Урология и андрология.

Актуальность темы диссертационной работы

Проблема коррекции нарушений мужского репродуктивного здоровья остаётся одной из наиболее острых и нерешённых задач здравоохранения (Бородачева И.В. и соавт., 2021; Панченко И.А. и соавт., 2022; Cargnelutti F. et al., 2022; Sharma A. et al., 2021). Согласно данным исследований, бесплодие затрагивает 10–20% пар репродуктивного возраста в развитых странах, причём в более чем трети случаев причина остаётся неустановленной из-за несовершенства диагностических методик (Вуйчик П.А., 2020; Сапожкова Ж.Ю. и соавт., 2022; Qi L. et al., 2021).

Существующие подходы к диагностике и лечению зачастую ограничены: диагностика сводится к анализу спермы; терапия базируется на вспомогательных репродуктивных технологиях (BPT) (Brant A., Schlegel P.N., 2023; Ferlin A. et al., 2022). Это требует пересмотра концепции «идиопатического» бесплодия и внедрения более точных методов диагностики (Саидов А.С. и соавт., 2023; Majzoub A. et al., 2022).

Помимо классических причин (варикоцеле и др.), на фертильность влияют: образ жизни (питание, курение, алкоголь) (Мадыкин Ю.Ю. и соавт., 2019; Maciejewski R. et al., 2022; Petre G.C. et al., 2023); экологические факторы (эндокринные дизрапторы) (Фесенко М.А. и соавт., 2023; Чигринцев С.В., Брюхин Г.В., 2018; Cargnelutti F. et al., 2022–2023); метаболические нарушения (Venigalla G., 2023).

Актуальной задачей является разработка новых методов скрининга мужской инфертильности, включая: биохимические, иммунологические и молекулярные маркеры (Andrade D.L. et al., 2021; Pozzi E. et al., 2024; Rastgar Rezaei Y. et al., 2021); анализ микробиологического пейзажа эякулята.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Степень разработанности темы исследования характеризуется существенной асимметрией в изучении различных микробиомов человеческого организма. На сегодняшний день убедительно доказана ключевая роль микробиома в развитии множества заболеваний — от ожирения и метаболического синдрома до

неврологических и психических расстройств (Бородачева И.В. и соавт., 2021; Martinot E. et al., 2022; Tang L. et al., 2024; Wen et al., 2022). При этом наибольшая степень изученности достигнута в отношении кишечной микробиоты, которая играет значимую роль в патогенезе воспалительных и иммунных заболеваний (Goyal S.P., Saravanan C., 2023; Liu J.B. et al., 2022).

В отличие от микробиоты кишечника, микробиом мочевыводящих и репродуктивных путей остаётся значительно менее исследованным. Состав и функции урогенитальной микробиоты до сих пор являются предметом научных дискуссий, что подтверждается активным ростом числа исследований в этой области (Паначева Е.А. и соавт., 2021; Mørup N. et al., 2023; Wei M. et al., 2024).

Современные данные свидетельствуют о том, что микроорганизмы урогенитального тракта влияют на анатомические и физиологические характеристики колонизируемых тканей и участвуют в регуляции репродуктивных функций (Hao Y. et al., 2022; Liu J.L. et al., 2024; Yan X. et al., 2022). Микробный дисбаланс нередко выступает ключевым этиологическим фактором развития урологических заболеваний (Lv S. et al., 2024; Pan Y. et al., 2024; Rowe M. et al., 2020).

Вместе с тем до настоящего времени отсутствуют количественно подтверждённые данные о взаимосвязи характеристик микробиоты с показателями мужского репродуктивного здоровья. Это определяет высокую актуальность исследований в данной области, в том числе с применением современных методов, таких как NGS (Next Generation Sequencing).

Особого внимания заслуживает гипотеза о нестерильности ткани яичка и возможной связи нарушений фертильности с особенностями микробиома и дисбиоза, выдвинутая на основе последних научных данных. Её дальнейшее исследование может открыть новые перспективы в диагностике и коррекции репродуктивных нарушений.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Большое количество обследуемых пациентов (253 человека) и обширная библиотека биологического материала (506 образцов) достаточны для получения достоверно значимых результатов. Достоверность проведенного исследования также обеспечивается применением современных морфологических, молекулярно-биологических и микробиологических методов исследования, корректной статистической обработкой данных с использованием адекватных методов корреляционного анализа, валидацией разработанных диагностических моделей, наличием патентной защиты ключевых научных разработок. Автором получен большой и интересный материал, позволяющий сделать ряд важных выводов, обладающих несомненной новизной и значимостью для науки.

Научная новизна работы не вызывает сомнений и подтверждается рядом принципиально новых результатов:

- Впервые в России установлена ключевая роль тучных клеток с активной триптазой (СРА3+) в патогенезе азооспермии. Выявленная строгая отрицательная корреляция между их количеством в интерстиции яичка и тяжестью нарушений сперматогенеза ($r=-0,763$ при необструктивной азооспермии (НОА), $r=-0,759$ при обструктивной азооспермии (ОА)) открывает новые перспективы для терапевтического воздействия.
- Разработан и запатентован (Патенты РФ №2810467 от 28.10.2023, №2830876 от 26.11.2024) новый метод малоинвазивного выделения бактериальной ДНК из биоптатов предстательной железы и тестикул. Внедрение этого метода впервые позволило провести прямое исследование тестикулярного микробиома.
- Получены принципиально новые данные о нестерильности тестикулярного микробиома и статистически значимых различиях его состава при НОА и ОА, что подчёркивает роль микробиоты и воспалительного процесса в развитии бесплодия.
- Впервые выявлена взаимосвязь между гормональным фоном мужчины (уровни ФСГ, ЛГ, ингибина В, тестостерона) и составом тестикулярной микробиоты, что указывает на потенциальное влияние микробиома на эндокринную регуляцию сперматогенеза.
- Определены бактериальные сообщества, ассоциированные с тяжестью нарушения сперматогенеза, что позволяет рассматривать их в качестве новых биомаркеров диагностики.
- Обнаружены специфические особенности тестикулярного микробиома, выступающие статистически значимыми предикторами успеха программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), что даёт принципиально новую информацию для прогнозирования шансов наступления беременности.
- Предложена инновационная комплексная патогенетическая концепция диагностики мужского бесплодия, интегрирующая данные о тестикулярном микробиоме, иммуноморфологии и современных методах молекулярной генетики.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Результаты диссертационного исследования имеют высокую научную и практическую ценность: внедрён в практику новый диагностический метод малоинвазивного выделения бактериальной ДНК; предложены биомаркеры для оценки тяжести нарушения сперматогенеза и прогнозирования успеха ВРТ; разработаны высокоточные модели прогноза исхода ВРТ, перспективные для внедрения в клиническую практику; предложена комплексная концепция диагностики мужского бесплодия для перехода к персонализированному подходу в репродуктологии.

Практическая значимость исследования подтверждается внедрением результатов в клиническую практику и образовательный процесс: алгоритмы, предложенные в диссертации, внедрены в работу отделения ВРТ Центра репродуктивной и клеточной медицины ГБУЗ «ДГКБ г. Краснодара»; результаты исследования используются в практической работе врачей амбулаторных

урологических отделений Международного медицинского центра «УРО-ПРО» и Международного медицинского центра «МедИст» при обследовании и лечении инфертильных пациентов.

Разработанный метод малоинвазивного выделения бактериальной ДНК позволяет усовершенствовать оценку микробиоты тестикулярной ткани и репродуктивного потенциала мужчин.

Получены патенты RU 2814377 («Способ определения необходимости выполнения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) с донацией сперматозоидов при идиопатическом мужском бесплодии с необструктивной азооспермией») и RU 2830702 («Способ определения необходимости выполнения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) с донацией сперматозоидов при обструктивном мужском бесплодии») демонстрируют высокую чувствительность (95 %) и специфичность (100 %).

Применение набора праймеров для ПЦР при оценке микробиома уретры и ткани яичка повышает точность диагностики нарушений сперматогенеза и персонализации ведения пациентов с азооспермией.

Прогностические модели на основе характеристик микробиоты позволяют: повысить эффективность программ ВРТ; сократить длительность прегравидарной подготовки; снизить количество отрицательных результатов за счёт своевременного принятия решения о повторном протоколе ВРТ с использованием сперматозоидов, полученных при тестикулярной биопсии или донации половых клеток.

Значимость для образовательного процесса заключается во внедрении результатов исследования в лекционные курсы для курсантов, ординаторов и аспирантов кафедры эндоскопической урологии и ультразвуковой диагностики ФНМО РУДН им. Патриса Лумумбы.

Таким образом, диссертационная работа М.В. Фаниева представляет собой законченное научное исследование, призванное решать актуальные задачи репродуктологии и андрологии. Полученные результаты обладают высокой теоретической и практической ценностью, а их внедрение способствует развитию персонализированной медицины и повышению эффективности лечения мужского бесплодия. В связи с изложенным значимость диссертационной работы Фаниева М.В. для развития медицинской науки в области урологии и андрологии, а также практического здравоохранения, а именно репродуктивной медицины, не вызывает сомнений.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертация соответствует паспорту специальности 3.1.13. Урология и андрология (медицинские науки), а именно п. 1 «Исследования по изучению этиологии, патогенеза и распространенности урологических и андрологических заболеваний»; п.2 «Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики урологических и андрологических заболеваний»; п.3

«Экспериментальная и клиническая разработка методов лечения урологических и андрологических заболеваний и внедрение их в клиническую практику».

Полнота освещения результатов диссертации в печати. Количество публикаций в журналах из перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных

Основные положения диссертационной работы опубликованы в 29 печатных работах, в том числе 26 статьях в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК, 2 монографиях, 1 учебно-методическом пособии и 5 патентах на изобретение.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертационная работа Фаниева М.В. носит законченный характер, оформлена в соответствии с требованиями ВАК Минобрнауки России. Формулировка темы диссертации корректно и исчерпывающе отражает содержание представленного научного исследования. Диссертация построена по классическому типу, изложена на 243 страницах и состоит из введения, 7 глав, включая 6 глав с изложением результатов собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, включающего 40 источников на русском языке и 317 – на иностранном, иллюстрирована 34 таблицами и 46 рисунками.

Во введении обосновывается актуальность и степень разработанности темы диссертационного исследования, формулируются цель и задачи работы, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, методология и методы исследования, личный вклад автора в полученные результаты, положения диссертации, выносимые на защиту, соответствие диссертации паспорту научной специальности, степень достоверности и апробация результатов исследования, публикации по теме диссертационной работы.

Обзор литературы написан на 55 страницах. Автором использованы литературные источники, значительную часть которых составляют публикации за последние 10 лет. Обзор литературы состоит из девяти разделов. В первом разделе обзора «Нарушения репродуктивного здоровья мужчин: общие сведения, роль микробиоты и иммунологических нарушений» автор приводит современные данные об иммунологических механизмах бесплодия у мужчин, таких как выработка антиспермальных антител, провоспалительные реакции и их связь с микробиотой. Второй раздел «Иммунная система яичка» включает обзор функции гематотестикулярного барьера и иммунных структур яичка. В третьем разделе «Микробиом репродуктивной системы и влияние дисбиоза на репродуктивную функцию» приводятся данные о роли микробиома семенной жидкости в репродукции человека, микробиоме секрета предстательной железы, а также составе микробиоты яичек и ее функции. В четвертом разделе рассмотрены особенности мужского бесплодия, опосредованного изменениями состава

микробиоты. В пятом разделе обзора автором подробно приведены данные о дисбиозе яичек и его взаимосвязи с мужским бесплодием. Шестой раздел обзора «Состав микрофлоры семенной жидкости и снижение фертильности у мужчин» охватывает данные о методах оценки микробиома, микрофлоре семенной жидкости здоровых мужчин и мужчин с измененным качеством эякулята, об изменениях микрофлоры яичек и придатков яичек. В седьмом разделе «Факторы, влияющие на микробиом яичек» автор рассматривает влияние диеты, сексуальных привычек, инфекций, передающихся половым путем, на микробиом яичек, а также влияние микробиома на результаты применения вспомогательных репродуктивных технологий. Восьмой раздел «Методы коррекции дисбактериоза яичек» дает представление о хирургических методах коррекции варикоцеле в лечении бесплодия, влиянии диеты и применения пробиотиков на мужскую репродуктивную функцию. Перспективы дальнейших исследований микробиома мужской репродуктивной системы автор отразил в девятом разделе обзора.

В главе 2 детально представлены использованные объект, методология и методы исследований, что позволяет точно воспроизвести их. Дизайн понятен и прост.

Особый интерес вызывают результаты собственных исследований автора и их обсуждение - главы 3, 4, 5, 6, 7. В диссертационной работе последовательно представлены результаты исследований, проведен корреляционный анализ микробиома и сопоставлен бактериальный микробиом тканей яичка фертильных мужчин с нормозооспермией с тестикулярной тканью инфертильных мужчин с различными формами нарушения сперматогенеза, и на основании выявленных закономерностей специфики микробиома в разных группах пациентов предложено создать тест-систему для идентификации инфертильности. Каждая глава заканчивается обоснованным заключением.

В главе «Заключение» автор суммирует обширные результаты собственных исследований и обсуждает их с использованием данных из научной литературы. Материал излагается последовательно, достаточно подробно и логично. Работа завершается 8 выводами, которые закономерно вытекают из содержания работы, соответствуют цели и задачам исследования и имеют важное научное и практическое значение. Автором предложены конкретные практические рекомендации по использованию результатов диссертационной работы.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат полностью отражает ключевые положения диссертации и соответствует научной специальности: 3.1.13. Урология и андрология.

Содержание и результаты исследования раскрывают сформулированную тему диссертации и позволяют сделать вывод о разработанности, научной новизне, теоретической и практической значимости полученных результатов. Выводы

исследования обоснованы, вытекают из решения поставленных задач, а практические рекомендации соответствуют сути диссертационной работы.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертация написана доходчиво, аккуратно оформлена. Работа базируется на достаточном числе исходных данных. Тщательно разработан дизайн исследования. По каждой главе и в работе в целом сделаны четкие выводы. Иллюстрации наглядны, хорошо воспринимаются и позволяют выявить динамику показателя. Следует отметить, что автор подробно описывает методику вычисления расчетных показателей. Представлены аргументированные практические рекомендации.

Однако следует отметить отдельные стилистические неточности, что, в целом, не снижает ценности представленной работы.

Вопросы и замечания по работе

Существенных замечаний по существу диссертационной работы Фаниева Михаила Владимировича «Тестикулярный микробиом как фактор прогноза мужского бесплодия» не имею. В целях научной дискуссии хочу задать несколько вопросов:

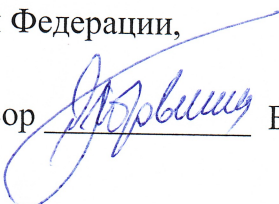
1. Вы выявили статистически значимую взаимосвязь между уровнями гормонов в плазме крови (ФСГ, ЛГ, ингибин В) и составом микробиоты. Как вы объясняете механизм влияния микробиома на эндокринную регуляцию?
2. Разработанные Вами модели прогноза эффективности ВРТ имеют точность более 91%. Проводилась ли внешняя валидация этих моделей на независимой выборке пациентов из другого медицинского центра? Каков порог рентабельности и целесообразности внедрения такого дорогостоящего метода анализа микробиома в рутинную клиническую практику андрологических клиник?
3. Какие конкретные таксоны микробиоты ткани яичка являются предикторами успеха программ ВРТ у пациентов с НОА?
4. Степень нарушения сперматогенеза у каждого пациента оценивалась по десятибальной шкале De Kretser and Holstein. Чем обусловлен выбор именно этой шкалы, а не, скажем, гистологической шкалы Джонсена (Johnsen Score)?

Заключение

Диссертационная работа Фаниева Михаила Владимировича «Тестикулярный микробиом как фактор прогноза мужского бесплодия», является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена важная научная проблема репродуктивной медицины,

имеющая важное научное и практическое значение для урологии. По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости полученных результатов, объёму выполненных исследований, степени обоснованности выводов диссертация соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, согласно п.2.1 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов» имени Патриса Лумумбы», утвержденного Ученым советом РУДН (протокол №УС-1 от 22.01.2024 г.), а ее автор Фаниев Михаил Владимирович заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.13. Урология и андрология.

Официальный оппонент:

профессор кафедры урологии с курсом
урологии с клиникой ФГБОУ ВО
«Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук
(14.01.23 Урология), профессор  Боровец Сергей Юрьевич

Подпись д.м.н, профессора Боровца С.Ю. заверяю.

Ученый секретарь Ученого совета
ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова»
Минздрава России,
доктор медицинских наук,
профессор



Беженарь Виталий Федорович

« 10 » 06 2026 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России)
197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8
Тел.: +7 (812) 338-78-95
E-mail: info@1spbgmu.ru