

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой урологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации Гвасалия Бадри Роиновича 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

Актуальность диссертационной работы М. В. Фаниева обусловлена высокой значимостью проблемы мужского бесплодия, в том числе его идиопатических форм, в современной андрологии и репродуктивной медицине. Несмотря на активное применение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), значительная доля случаев бесплодия остаётся без установленной причины, что требует поиска новых диагностических подходов и патогенетических механизмов.

Ключевой научный прорыв работы связан с опровержением концепции стерильности ткани яичка. С опорой на данные NGS-секвенирования и обширный клинический материал впервые в России доказано, что тестикулярный микробиом имеет сложную структуру, различается при разных формах азооспермии и коррелирует с гормональным статусом, воспалительными процессами и исходами ВРТ. Это открывает новые перспективы для персонализированной репродуктологии.

Цель исследования — повысить эффективность диагностики и лечения мужского бесплодия за счёт углублённого изучения тестикулярного микробиома — отвечает актуальным запросам клинической практики. Предложенный автором мультидисциплинарный подход, включающий иммуноморфологический анализ, разработку метода выделения бактериальной ДНК, высокопроизводительное секвенирование и создание прогностических моделей с применением машинного обучения, существенно повышает научную и практическую ценность работы.

Достоверность и новизна результатов диссертации

Диссертационная работа выполнена в дизайне ретроспективно-проспективного исследования и включает анализ данных 108 пациентов с различными формами азооспермии и сопутствующим варикоцеле, обследованных в период 2018–2024 гг. Автором лично выполнены забор материала, хирургические вмешательства (microTESE), проведены гистологическая и иммуногистохимическая оценка, а также секвенирование ампликонов гена 16S рРНК.

Новизна исследования подтверждена 5 патентами РФ, включая способ определения необходимости ВРТ с донацией сперматозоидов при идиопатическом мужском бесплодии с НОА (Патент №2814377), способ малоинвазивного выделения бактериальной ДНК из биоптата тестикулярной ткани (Патент №2810467).

Впервые установлена ключевая роль СРАЗ-позитивных тучных клеток в патогенезе азооспермии и выявлена сильная отрицательная корреляция между их количеством и выраженностью сперматогенеза ($r = -0,763$ при НОА, $p < 0,001$). Разработанный на основе этого метода порог (>39 клеток/мм²) позволяет с чувствительностью 95% и специфичностью 100% прогнозировать необходимость донации сперматозоидов.

Впервые методом NGS доказаны статистически значимые различия тестикулярного микробиома при обструктивной и необструктивной азооспермии, а также выявлены ассоциации отдельных таксонов (*Lactobacillaceae*, *Burkholderiaceae*, *Streptococcaceae* и др.) с уровнями ФСГ, ЛГ, ингибина В и тестостерона.

Наконец, впервые разработаны и валидированы высокоточные классификационные модели прогноза исходов ВРТ на основе микробиоты яичка (точность 91,9%) и уретры (91,2%), что имеет прямое практическое применение.

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

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, представленных в диссертации, не вызывает сомнений. Положения, выносимые на защиту (6 пунктов), непосредственно отражают ключевые результаты исследования и лишены декларативности.

Выводы (всего 8) строго соответствуют поставленным задачам, базируются на собственных эмпирических данных автора и подкреплены статистическим анализом. Практические рекомендации (5 пунктов) сформулированы чётко и обладают явной прикладной ценностью — их можно внедрять в работу центров репродуктологии и урологических отделений.

Логическая структура исследования обеспечивает высокую степень доказательности: от изучения иммуноморфологических характеристик (в т.ч. СРАЗ+ тучных клеток) и разработки метода выделения бактериальной ДНК до таксономического анализа, выявления корреляционных связей и построения прогностических моделей. Такой дизайн придаёт работе внутреннюю целостность и убедительность полученных результатов.

Ценность для науки и практики результатов работы

Научная ценность диссертации заключается в том, что она:

- расширяет фундаментальные представления о патогенезе мужского бесплодия, доказав нестерильность яичка и роль микробного дисбиоза;
- вводит в научный оборот новые иммуноморфологические (СРАЗ+ тучные клетки) и микробиомные (специфические таксоны) маркеры нарушений сперматогенеза;
- создает методологическую основу для дальнейших исследований в области микробиом-ассоциированной репродуктивной патологии.

Практическая значимость работы не вызывает сомнений:

- разработан и внедрен метод малоинвазивного выделения бактериальной ДНК из биоптата яичка;

- предложен алгоритм прогноза необходимости донации сперматозоидов на основе подсчета СРАЗ+ тучных клеток;
- созданы и валидированы прогностические модели исходов ВРТ, позволяющие персонализировать тактику ведения пациентов с НОА;
- предложен набор праймеров для ПЦР-диагностики микробиома уретры и ткани яичка.

Результаты внедрены в работу Центра репродуктивной и клеточной медицины (г. Краснодар), а также в образовательные программы кафедры эндоскопической урологии РУДН.

Подтверждение опубликования основных результатов работ в научной печати

Основные результаты диссертации опубликованы в достаточном объеме. По теме диссертации вышло 29 печатных работ, из них 26 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК, 2 монографии, 1 учебно-методическое пособие. Получено 5 патентов РФ на изобретения. Публикации в полной мере отражают содержание работы и свидетельствуют о высоком уровне апробации результатов.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам исследования

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации, последовательно отражает ее цель, задачи, методологию, ключевые результаты, выводы и практические рекомендации. Принципиальных расхождений между текстом автореферата и содержанием диссертации не выявлено. Автореферат оформлен в соответствии с установленными требованиями, хорошо иллюстрирован (46 рисунков, 34 таблицы, из которых наиболее значимые вынесены в текст автореферата).

Характеристика и содержание работы

Диссертационная работа М. В. Фаниева представляет собой фундаментальное исследование, изложенное на 243 страницах машинописного текста. Структура работы соответствует классическим требованиям и включает: введение, обзор литературы, главу с описанием материалов и методов, 6 глав с результатами собственных исследований, обсуждение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и список литературы (357 источников, в т.ч. 40 отечественных и 317 зарубежных). Иллюстративный материал представлен 46 рисунками и 34 таблицами.

Во введении автор убедительно обосновывает актуальность темы, формулирует цель и 8 исследовательских задач, раскрывает научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, а также представляет методологию и положения, выносимые на защиту.

Первая глава (обзор литературы) демонстрирует глубокое понимание автором современного состояния проблемы. В ней рассмотрены эпидемиология мужского бесплодия, роль микробиома в репродукции, современные методы диагностики (включая NGS) и существующие пробелы в знаниях. Обзор носит аналитический характер, что повышает его научную ценность.

Вторая глава детально описывает материалы и методы исследования: дизайн (4 этапа), критерии включения/невключения, гормональные и генетические методы, технику micro-TESE, иммуногистохимию (в т.ч. окраску на СРА3), NGS-секвенирование 16S рРНК и методы статистического анализа (ROC-анализ, деревья решений, корреляция Спирмена). Это свидетельствует о высокой методической культуре автора.

Главы 3–8 содержат результаты собственных исследований, среди которых: изучение роли СРА3+ тучных клеток при НОА и ОА; разработка метода выделения бактериальной ДНК; сравнительная характеристика микробиоты уретры и яичка при разных формах азооспермии и варикоцеле; корреляционный анализ гормональных и микробиомных связей; выявление различий микробиоты в группах с разными исходами ВРТ; создание прогностических моделей с точностью свыше 91 %.

Каждый результат подкреплён статистическим анализом и проиллюстрирован таблицами и рисунками.

В разделе «Обсуждение» автор интегрирует полученные данные с литературными источниками, подчёркивая научную новизну и практическую значимость результатов.

Заключительные разделы — выводы (8 пунктов) и практические рекомендации (5 пунктов) — логично завершают работу. Выводы полностью соответствуют поставленным задачам, а рекомендации чётко сформулированы и готовы к внедрению в практику центров репродуктологии и урологических отделений.

Достоинства и недостатки в оформлении и содержании диссертации

Диссертация выполнена на высоком современном научно-методическом уровне, отличается логичной структурой, большим объемом собственного материала, корректной статистической обработкой и ясной практической направленностью. К несомненным достоинствам следует отнести: мультидисциплинарный подход (иммуноморфология, микробиология, NGS, биоинформатика, машинное обучение); наличие 5 патентов, подтверждающих прикладную новизну; высокую точность прогностических моделей (>91%); внедрение результатов в реальную клиническую практику.

Принципиальных замечаний по существу диссертационной работы Фаниева М.В. нет. В тексте автореферата встречаются единичные стилистические погрешности и опечатки, не влияющие на общее положительное впечатление. Можно рекомендовать в дальнейшем уточнить, существуют ли различия в микробиоме яичка у пациентов с варикоцеле в зависимости от степени варикоцеле (I, II, III) — однако это носит исключительно дискуссионный интерес и не снижает ценности выполненного исследования.

Заключение

Диссертационная работа Фаниева Михаила Владимировича «Тестикулярный микробиом как фактор прогноза мужского бесплодия» является завершённой научно-квалификационной работой, в которой решена крупная научная проблема — улучшение диагностики и прогнозирования результатов лечения мужского бесплодия на основе углубленного изучения тестикулярного микробиома, иммуноморфологических и молекулярно-генетических характеристик, что имеет важнейшее значение для урологии, андрологии и репродуктивной медицины.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, объему выполненных исследований и степени обоснованности выводов диссертация полностью 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-01 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
ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»
Минздрава России,
доктор медицинских наук (3.1.13 Урология и андрология),
профессор _____

Гвасалия Бадри Роинович

«16» 06 2026 г

Подпись профессора кафедры урологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»
Минздрава России, доктора медицинских наук Гвасалия Б.Р. заверяю:

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»
Минздрава России, д.м.н., профессор _____

Раснер Павел Ильич



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации
127006, г. Москва, муниципальный округ Тверской, улица Долгоруковская, дом 4
Телефон: +7 (495) 609-67-00
E-mail: mail@msmsu.ru