

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента, заведующего отделением андрологии и урологии института репродуктивной медицины ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России Гамидова Сафаила Исраил оглы на диссертационное исследование Фаниева Михаила Владимировича на тему: «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

Диссертационное исследование М.В.Фаниева посвящено одной из наиболее перспективных и инновационных тем современной андрологии и репродуктивной медицины — изучению тестикулярного микробиома и его роли в патогенезе мужского бесплодия. Работа обладает высокой научной и практической значимостью, что определяется комплексом медико-социальных, диагностических и терапевтических проблем, связанных с данной патологией.

Мужское бесплодие служит причиной отсутствия беременности у пары в 40-60% случаев, при этом более чем в трети наблюдений точная этиология остаётся неустановленной. Это приводит к нерациональному и эмпирическому применению вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) без учёта индивидуальных механизмов нарушения фертильности, что снижает общую эффективность лечебных программ.

Долгое время в научной среде господствовала парадигма о стерильности паренхимы яичка, в силу чего микробный фактор полностью исключался из числа потенциальных этиологических агентов нарушений сперматогенеза. Однако революционное развитие высокотехнологичных методов молекулярной диагностики, прежде всего NGS- секвенирования нового поколения, позволило поставить эту догму под сомнение. Современные данные свидетельствуют о том, что микробиота мочевыводящих и репродуктивных путей играет ключевую роль в поддержании локального

гомеостаза, иммунной толерантности и, как следствие, нормальной репродуктивной функции.

При этом до настоящего времени отсутствовали системные исследования, направленные на прямой анализ микробиоты ткани яичка у пациентов с различными формами азооспермии. В научной литературе нет данных о таксономическом составе тестикулярной микробиоты, о её взаимосвязи с иммуноморфологическими характеристиками и гормональным статусом пациентов, о влиянии тестикулярного микробиома на исходы программ ВРТ. Диссертация М. В. Фаниева восполняет этот существенный пробел в научных знаниях. Автор впервые системно анализирует тестикулярный микробиом, устанавливает его связи с клинико-лабораторными параметрами и оценивает прогностическую значимость в контексте эффективности ВРТ. Полученные результаты закладывают научную основу для разработки принципиально новых диагностических алгоритмов, включающих анализ тестикулярного микробиома, создания персонализированных стратегий лечения мужского бесплодия с учётом индивидуальных особенностей микробиоты, повышения точности прогнозирования исходов программ ВРТ, углублённого понимания патогенетических механизмов мужского бесплодия.

Достоверность и новизна результатов диссертации

Достоверность результатов исследования подтверждается методологически обоснованным дизайном и достаточным объемом клинического материала. В работе проанализированы данные 108 пациентов с различными видами азооспермии и сопутствующим варикоцеле, обследованных в период 2018–2024 гг. Для объективной оценки изучаемых параметров применялся комплекс современных и взаимодополняющих методов: иммуногистохимическая оценка СРАЗ-позитивных тучных клеток, гистологическая оценка сперматогенеза по шкале D. De Kretser и A. Holstein, гормональный профиль (ФСГ, ЛГ, тестостерон, ингибин В), высокопроизводительное NGS-секвенирование ампликонов гена 16S рРНК для анализа микробиоты, а также методы машинного обучения (деревья решений) для прогностического моделирования. Для верификации полученных данных организовано сравнение трех клинических групп: с необструктивной азооспермией (НОА, n=34), с обструктивной азооспермией (ОА, n=21) и с НОА в сочетании с варикоцеле (n=21).

Научная новизна

Научная новизна исследования является несомненной и подтверждена 5 патентами РФ на изобретения. Впервые в России:

- Установлена ключевая роль СРАЗ-позитивных тучных клеток в патогенезе азооспермии, выявлена сильная отрицательная корреляция между их количеством в интерстиции яичка и выраженностью сперматогенеза ($r = -0,763$ при НОА, $p < 0,001$). На этой основе разработан метод прогноза необходимости донации сперматозоидов с пороговым значением >39 клеток/мм² (чувствительность 95%, специфичность 100%) (Патенты РФ №2814377, №2830702).
- Разработан и апробирован оригинальный метод малоинвазивного выделения бактериальной ДНК из биоптата тестикулярной ткани (Патент РФ №2810467), что впервые позволило провести прямое исследование тестикулярного микробиома, доказав его нестерильность.
- Впервые методом NGS-секвенирования получены данные о статистически значимых различиях таксономического состава микробиоты яичка при НОА и ОА. Установлено, что для НОА характерно обеднение микробного сообщества, тогда как при ОА и варикоцеле формируется более разнообразная микробная экосистема.
- Впервые выявлены статистически значимые корреляционные связи между уровнями половых гормонов (ФСГ, ЛГ, ингибин В, тестостерон) и обилием конкретных бактериальных таксонов (*Lactobacillaceae*, *Streptococcaceae*, *Burkholderiaceae* *A*, *Moraxellaceae* и др.), что указывает на потенциальное модулирующее влияние микробиома на эндокринную регуляцию сперматогенеза.
- Впервые разработаны и валидированы высокоточные классификационные модели прогноза исходов ВРТ на основе микробиоты яичка (точность 91,9%) и уретры (91,2%), что открывает возможности для персонализированного подхода в репродуктологии.

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

Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций диссертации является высокой и подтверждается всем комплексом проведенного исследования. Методологическая строгость обеспечивается: репрезентативной выборкой пациентов ($n=108$), проспективным характером сбора части данных, применением валидированных методов иммуногистохимической и гистологической оценки,

использованием современного высокопроизводительного секвенирования (NGS) и корректных методов статистического анализа (U-критерий Манна-Уитни, критерий χ^2 , точный критерий Фишера, корреляционный анализ Спирмена, ROC-анализ, построение деревьев решений).

Все 6 положений, выносимых на защиту, находят прямое подтверждение в полученных данных:

- роль иммунологического фактора (CРАЗ+ тучные клетки) доказана количественными и корреляционными данными;
- разработанный метод выделения ДНК апробирован и запатентован;
- различия микробиоты при НОА и ОА подтверждены статистически значимыми различиями на уровне фил, семейств и видов;
- корреляционные связи с гормональным статусом выявлены и детализированы;
- ассоциации микробных таксонов с тяжестью нарушений сперматогенеза установлены;
- специфические особенности тестикулярного микробиома как предикторы исходов ВРТ подтверждены моделями с точностью >91%.

Выводы (8 пунктов) полностью соответствуют поставленным задачам, конкретны, статистически обоснованы и не содержат декларативных формулировок. Практические рекомендации (5 пунктов) логично вытекают из результатов работы и направлены на совершенствование диагностики, прогнозирования исходов ВРТ и персонализацию ведения пациентов с азооспермией.

Таким образом, все положения, выводы и рекомендации диссертационного исследования являются научно обоснованными и подтверждены результатами проведенного клинико-лабораторного исследования с использованием современных методов статистического анализа.

Ценность для науки и практики результатов работы

Научная ценность результатов исследования заключается в комплексном вкладе в развитие современной андрологии и репродуктивной урологии:

- Работа расширяет теоретические представления о патогенезе мужского бесплодия, демонстрируя наличие нестерильного тестикулярного микробиома и его роль в нарушениях сперматогенеза. Полученные данные углубляют понимание механизмов взаимодействия микробных сообществ с иммунной и эндокринной системами яичка.

- Впервые доказана патогенетическая роль СРАЗ-позитивных тучных клеток при различных формах азооспермии, что открывает новое направление в изучении иммунологических механизмов мужской инфертильности.
- Создана методологическая основа для дальнейших исследований в области микробиом-ассоциированной репродуктивной патологии, включая разработку диагностических панелей на основе таксономических маркеров.

Практическая значимость

Практическая значимость работы не вызывает сомнений и подтверждена внедрением результатов в клиническую практику:

- Разработан и внедрен метод малоинвазивного выделения бактериальной ДНК из биоптата тестикулярной ткани, позволяющий проводить прямую оценку тестикулярного микробиома у инфертильных мужчин.
- Предложен и апробирован алгоритм прогноза необходимости донации сперматозоидов на основе подсчета СРАЗ+ тучных клеток (>39 на 1 мм^2), что позволяет своевременно принимать решение о тактике ВРТ и избегать неэффективных попыток использования аутологичных сперматозоидов.
- Созданы и валидированы высокоточные прогностические модели исходов ВРТ (91,9% и 91,2%), позволяющие персонализировать подходы к лечению бесплодия у мужчин с НОА.
- Предложен набор праймеров для ПЦР-диагностики микробиома уретры и ткани яичка, что может быть использовано для повышения точности диагностики нарушений сперматогенеза.

Результаты исследования внедрены в работу Центра репродуктивной и клеточной медицины (г. Краснодар) и в учебный процесс кафедры эндоскопической урологии и ультразвуковой диагностики РУДН.

Таким образом, диссертационное исследование М. В. Фаниева отличается высокой научной новизной и практической ценностью. Полученные автором данные отвечают важнейшим вызовам современной репродуктивной урологии и андрологии, способствуют развитию персонализированной медицины и открывают новые перспективы для повышения эффективности диагностики и лечения мужского бесплодия. Работа полностью соответствует приоритетным направлениям развития отечественной и мировой репродуктивной медицины.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

Основные результаты диссертационного исследования опубликованы в достаточном объеме в рецензируемых научных изданиях. По теме диссертации опубликовано 29 печатных работ, из них 26 статей в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации основных результатов докторских диссертаций. Четыре статьи индексируются в международных базах данных Web of Science и Scopus. Дополнительно опубликованы 2 монографии, 1 учебно-методическое пособие, получено 5 патентов РФ на изобретения. Такой объем публикаций свидетельствует о высокой апробации результатов и их профессиональном признании.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертационной работы Фаниева Михаила Владимировича полностью соответствует основным положениям и выводам диссертации. В автореферате последовательно и структурированно изложены цель, 8 задач, методология, результаты собственных исследований (на 4 этапах), обсуждение, выводы и практические рекомендации. Материал представлен в соответствии с требованиями, предъявляемыми к работам на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Структура автореферата логична и удобна для восприятия. Текст хорошо иллюстрирован 46 рисунками и 34 таблицами (наиболее значимые вынесены в текст автореферата). Стил изложения отличается ясностью и точностью формулировок, что делает материал доступным для специалистов различного профиля. Приведенные в автореферате данные адекватно отражают содержание диссертации и позволяют составить полное представление о научном вкладе работы. Публикации по теме диссертации, указанные в автореферате, дополнительно подтверждают достоверность и обоснованность представленных научных положений.

Замечания по диссертационной работе

Принципиальных замечаний по диссертационной работе Фаниева Михаила Владимировича нет. Работа выполнена на высоком методическом уровне, отличается логичной структурой, достаточным объемом клинического материала и корректной статистической обработкой. В порядке обсуждения можно высказать следующие пожелания и вопросы:

1. Насколько стабильны выявленные особенности тестикулярного микробиома при длительном динамическом наблюдении пациентов?
2. Разработанные прогностические модели показали высокую точность (91,9% и 91,2%). Планируется ли проведение многоцентровых исследований для внешней валидации разработанных прогностических моделей?
3. В работе продемонстрированы корреляции между отдельными таксонами и уровнями половых гормонов. Было бы перспективно провести дополнительные функциональные исследования (метагеномика, метаболомика) для выяснения механизмов этого взаимодействия – например, какие именно метаболиты микробиоты могут модулировать функцию клеток Лейдига или Сертоли.
4. Возможно ли использование выявленных микробиологических закономерностей в качестве основы для разработки новых методов патогенетической терапии мужского бесплодия?

Указанные вопросы и пожелания не носят принципиального характера, не снижают научной и практической ценности выполненного исследования и не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы.

Заключение

По своему научному уровню, методологической глубине, объему проведенных исследований, степени научной новизны и практической значимости диссертационное исследование Фаниева Михаила Владимировича «Тестикулярный микробиом как фактор прогноза мужского бесплодия» является законченной научно-квалификационной работой, выходящей за рамки решения частной клинической задачи. Диссертация представляет собой фундаментальное исследование, формирующее новые представления о патогенезе мужского бесплодия и перспективах развития персонализированной андрологии, содержит новое решение крупной научной проблемы – улучшение диагностики и прогнозирования результатов лечения мужского бесплодия на основе углубленного изучения тестикулярного микробиома, иммуноморфологических и молекулярно-генетических характеристик, имеющей важнейшее значение для урологии, андрологии и репродуктивной медицины.

Работа 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-1 от 22.01.2024 г.), а её автор, Фаниев Михаил Владимирович, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.13. «Урология и андрология».

Официальный оппонент:

Заведующий отделением андрологии и урологии
ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»
Минздрава России,
доктор медицинских наук
(14.01.23 Урология), доцент

Гамидов Сафаил Ибраил оглы

« 08 » 06 2026 г.

Подпись доктор медицинских наук, доцента Гамидова С.И. заверяю:

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»
Минздрава России,
кандидат медицинских наук, доцент

Павлов Станислав Владиславович

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И.Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации)

117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Телефон: +7 495 531 44 44

E-mail: info@oparina4.ru

Официальный сайт: psagr.ru