

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Фаниева Михаила Владимировича на тему: «Тестикулярный микробиом как фактор прогноза мужского бесплодия», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.13. Урология и андрология

Актуальность темы исследования.

Диссертационная работа Фаниева Михаила Владимировича посвящена одной из наиболее сложных и до настоящего времени не решенных проблем современной андрологии – мужскому бесплодию. Несмотря на значительные успехи репродуктивной медицины, частота бесплодных браков в Российской Федерации достигает 24%, при этом более чем в трети случаев точную этиологию нарушения фертильности установить не удается. Традиционная диагностика, ограничивающаяся преимущественно спермограммой, и лечение, сводящееся в основном к применению вспомогательных репродуктивных технологий, не позволяют в полной мере решить проблему персонализированного подхода к ведению таких пациентов. В этой связи фундаментальное значение приобретает изучение новых патогенетических механизмов мужского бесплодия. Автор совершенно обоснованно обращается к исследованию тестикулярного микробиома – направления, которое до недавнего времени оставалось «белым пятном» в урологической науке, поскольку стерильность паренхимы яичка долгие годы считалась незыблемой аксиомой. Появление технологий высокопроизводительного секвенирования нового поколения (NGS) позволило по-новому взглянуть на микробный пейзаж урогенитального тракта и выдвинуть гипотезу о существовании тканеспецифичного микробиома яичка, ассоциированного с репродуктивным здоровьем мужчины. Представленная работа является первым в России комплексным исследованием, посвященным изучению тестикулярного микробиома у пациентов с различными формами азооспермии, что определяет ее безусловную научную новизну и высокую практическую значимость.

Автореферат написан в классическом академическом стиле, построен логично и последовательно. В нем кратко, но содержательно представлены данные литературы, обосновывающие актуальность выбранной темы. Четко сформулирована цель исследования – улучшение результатов диагностики и лечения пациентов с мужским фактором бесплодия на основании углубленной оценки патогенного тестикулярного микробиома. Поставленные в количестве восьми задачи полностью раскрывают цель, отличаются конкретностью и методологической проработанностью. Дизайн исследования адекватен поставленным задачам, объем клинического материала достаточен для получения статистически достоверных результатов.

Научная новизна и теоретическая значимость.

Особого внимания заслуживает тот факт, что автором впервые в России на основании прямого исследования биоптатов тестикулярной ткани методом NGS доказана не стерильность яичка и установлены статистически значимые различия таксономического состава микробиоты при обструктивной и необструктивной формах азооспермии. Это принципиально меняет сложившиеся в медицинской науке представления о патогенезе мужского бесплодия и открывает новую страницу в понимании механизмов нарушения сперматогенеза. Чрезвычайно важным представляется выявленная автором взаимосвязь между иммуноморфологическими характеристиками ткани яичка и микробным пейзажем. В работе убедительно показана ключевая роль СРАЗ-позитивных тучных клеток в патогенезе нарушений сперматогенеза. Обнаруженная сильная корреляционная связь между количеством триптазаактивных мастоцитов в интерстиции яичка и выраженностью нарушений сперматогенеза ($r = -0,763$ при НОА и $r = -0,759$ при ОА) является фундаментальным открытием, позволяющим по-новому взглянуть на иммунные механизмы репродуктивной дисфункции. Принципиально новым является также установленный факт ассоциации между степенью мастоцитарной инфильтрации и таксономическими характеристиками тестикулярной микробиоты, что свидетельствует о сложных межсистемных взаимодействиях в патогенезе азооспермии. Заслуживают отдельного внимания впервые выявленные корреляционные связи между уровнем половых гормонов (ФСГ, ЛГ, ингибин В, тестостерон) и специфическими таксонами тестикулярной микробиоты. Эти данные открывают новые направления для изучения эндокринно-микробных взаимодействий и позволяют предположить наличие модулирующего влияния микробиоты яичка на гормональную регуляцию сперматогенеза.

Практическая значимость и внедрение результатов.

Диссертантом разработан и успешно апробирован в клинической практике метод малоинвазивного выделения бактериальной ДНК из биоптата тестикулярной ткани у инфертильных мужчин (Патент РФ № 2810467 от 28.10.2023). Этот метод представляет собой новый диагностический инструмент, позволяющий проводить прямое исследование тестикулярного микробиома с минимальной травматизацией тканей и высоким уровнем стандартизации. Разработаны и запатентованы способы прогнозирования необходимости применения вспомогательных репродуктивных технологий с донацией сперматозоидов при идиопатическом мужском бесплодии с необструктивной азооспермией (Патент РФ № 2814377 от 28.02.2024) и при обструктивном мужском бесплодии (Евразийский патент на изобретение № 049922 от 22.05.2025). Чувствительность и специфичность разработанного метода прогноза составляют 95% и 100% соответственно, что демонстрирует его высокий клинический потенциал. Особого внимания заслуживают разработанные и валидированные автором высокоточные классификационные модели прогноза эффективности программ ВРТ на основе характеристик

микробиоты яичка и уретры. Модель на основе микробиоты яичка обеспечивает правильную классификацию положительных исходов ВРТ в 93,75% случаев и отрицательных исходов в 91,1% случаев при общей точности 91,9%. Модель на основе уретральной микробиоты показала общую точность 91,2%.

Научно-практическая ценность.

Результаты диссертационного исследования позволяют сформулировать новую патогенетическую концепцию мужского бесплодия, интегрирующую данные о тестикулярном микробиоме, иммуноморфологических изменениях и молекулярно-генетических характеристиках тканевого микроокружения. Автором обоснована ключевая роль дисбиоза тестикулярной ткани и активации СРАЗ-позитивных тучных клеток в каскаде патологических реакций, приводящих к повреждению гемато-тестикулярного барьера и нарушению сперматогенеза. Особую практическую значимость имеет предложенный автором набор праймеров для полимеразной цепной реакции при оценке микробиома уретры и ткани яичка. Использование данного набора в рутинной клинико-диагностической работе позволит существенно повысить точность диагностики нарушений сперматогенеза и персонализировать ведение мужчин с различными видами азооспермии. Перспективность данного направления определяется возможностью создания на основе полученных данных диагностических тест-систем для скрининга репродуктивного потенциала мужчин, что представляет собой следующий логичный этап развития представленного научного направления.

Работа выполнена на достаточном количестве клинического материала, с применением современных высокотехнологичных методов исследования, включая NGS-секвенирование, иммуногистохимию, гормональный анализ и биоинформатическую обработку данных. Использование адекватных методов статистического анализа с применением непараметрических критериев, коррекции на множественные сравнения и ROC-анализа обеспечивает высокую обоснованность и достоверность полученных результатов. Объем публикаций (29 печатных работ, в том числе 3 в журналах Scopus, 6 – RSCI, 5 патентов на изобретения, 2 монографии и 1 учебно-методическое пособие) свидетельствует о полноте представления материалов исследования научному сообществу.

Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию автореферата нет. Материал изложен четко и логично, выводы полностью соответствуют поставленным задачам, практические рекомендации обоснованы и могут быть непосредственно использованы в клинической работе. Диссертационное исследование Фаниева Михаила Владимировича на тему «Тестикулярный микробиом как фактор прогноза мужского бесплодия», представленное на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.13. Урология и андрология, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение крупной научной проблемы – установление роли тестикулярного микробиома и иммуноморфологических изменений в патогенезе мужского бесплодия и разработку на этой основе новых диагностических подходов и прогностических моделей. По своей актуальности,

научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук согласно п. 2.1 раздела II (докторская) Положения о порядке присуждения 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 января 2024 г., а её автор, Фаниев Михаил Владимирович, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.13. Урология и андрология.

Профессор кафедры урологии и андрологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России доктор медицинских наук, профессор (3.1.13. Урология и андрология)



Тоирхон Хакназарович Назаров

Подпись профессора Т.Х. Назарова заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ Минздрава России доктор медицинских наук, доцент

Е.А. Трофимов

«21» августа 2026 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.41

195067, Россия, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47

Тел: (812) 303-50-00 Факс: (812) 303-50-35

Email: rectorat@szgmu.ru; tair-nazarov@yandex.ru

ОТЗЫВ

доктора медицинских наук, профессора кафедры урологии ФГБОУ ВО «Кубанский Государственный Медицинский Университет» МЗ России Татевосяна Артура Сергеевича
на автореферат диссертации Фаниева Михаила Владимировича
«Тестикулярный микробиом как фактор прогноза мужского бесплодия»,
представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук
по специальности 3.1.13. Урология и андрология.

Диссертационная работа Фаниева Михаила Владимировича посвящена одной из наиболее актуальных и социально значимых проблем современной медицины — мужскому бесплодию. Несмотря на значительный прогресс в области вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), доля идиопатических форм бесплодия остается высокой, а существующие диагностические алгоритмы не всегда позволяют точно определить этиологию нарушений сперматогенеза. В этом контексте изучение тестикулярного микробиома как нового патогенетического и прогностического фактора представляет собой прорывное направление, а представленное исследование является своевременным и высоко актуальным.

Цель и задачи исследования сформулированы четко и адекватно решаемой проблеме. Дизайн работы логичен и включает несколько этапов: от изучения иммуноморфологических характеристик (впервые выявлена роль СРАЗ+ тучных клеток) до разработки прогностических моделей исходов ВРТ на основе таксономического состава микробиоты.

Научная новизна и значимость работы не вызывают сомнений. Впервые в Российской Федерации на обширном клиническом материале с применением высокотехнологичных методов (NGS-секвенирование, иммуногистохимия) доказана нестерильность ткани яичка и установлена ее ключевая роль в патогенезе различных форм азооспермии. В частности, автор впервые детально охарактеризовал иммуноморфологические особенности ткани яичка у пациентов с азооспермией, идентифицировав роль СРАЗ-позитивных тучных клеток (ТК) в качестве важного патогенетического звена. Продемонстрирована сильная отрицательная корреляция между количеством этих клеток в интерстиции яичка и степенью тяжести нарушений сперматогенеза ($r = -0,763$ при НОА, $p < 0,001$). Разработанный на основе этого показателя пороговый уровень (>39 клеток/мм²) для прогноза необходимости донации сперматозоидов обладает высокой прогностической ценностью (чувствительность 95%, специфичность 100%), что является значимым практическим достижением.

Особого внимания заслуживает пионерская работа автора по созданию и валидации метода малоинвазивного выделения бактериальной ДНК из биоптата тестикулярной ткани (Патент РФ №2810467). Благодаря этому инструменту впервые в российской популяции проведен глубокий анализ таксономического состава тестикулярного микробиома у пациентов с обструктивной и необструктивной формами азооспермии, а также с сопутствующим варикоцеле. Полученные данные убедительно свидетельствуют о статистически значимых различиях в структуре микробных сообществ яичка при разных формах бесплодия, что открывает новые возможности для дифференциальной диагностики и понимания этиологии нарушений сперматогенеза. Выявленные корреляционные связи между обилием специфических таксонов (таких как

Lactobacillusaceae, Streptococcusaceae, Burkholderiaceae_A) и уровнями ключевых гормонов (ФСГ, ЛГ, ингибин В, тестостерон) свидетельствуют о потенциальном модулирующем влиянии микробиоты на эндокринную регуляцию, что представляет фундаментальный интерес

Ключевым практико-ориентированным результатом работы являются разработанные и валидированные прогностические модели исходов ВРТ на основе таксономического состава микробиоты яичка и уретры. С использованием алгоритма машинного обучения («дерево решений») созданы высокоточные классификационные модели, позволяющие прогнозировать успех программ ВРТ с точностью 91,9% для микробиоты яичка (на основе таксонов *Leuconostoc falkenbergense*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Staphylococcus* и др.) и 91,2% для микробиоты уретры.

Данные разработки имеют колоссальное значение для персонализированного подхода в репродуктологии, позволяя объективизировать выбор тактики лечения и оптимизировать показания к проведению microTESE и использованию донорских половых клеток. Эти модели позволяют еще до начала программы ВРТ объективно оценить репродуктивный потенциал пациента, стратифицировать риски, оптимизировать показания к проведению microTESE и ЭКО/ИКСИ, а также своевременно определять необходимость использования донорских половых клеток. Это принципиально меняет подход к ведению пациентов с азооспермией, переводя его с эмпирического на персонализированный уровень. Практическая значимость разработок подтверждена внедрением их в работу Центра репродуктивной и клеточной медицины (г. Краснодар) и получением 5 патентов РФ, что свидетельствует о высокой степени готовности результатов к широкому клиническому использованию

Автореферат написан логично, структурированно, полностью отражает содержание диссертации. Результаты исследования отличаются высокой достоверностью, что обеспечено репрезентативным объемом клинического материала (108 пациентов, 208 образцов), использованием современных методов статистической обработки и широкой апробацией на авторитетных всероссийских и международных конгрессах (более 20 научных форумов в 2021–2025 гг.). Основные положения работы опубликованы в 29 печатных работах, включая 26 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК, 2 монографии, 1 учебно-методическое пособие.

Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению автореферата нет. Отдельные дискуссионные вопросы, касающиеся функциональной роли конкретных представителей тестикулярного микробиома, определяют перспективы дальнейших исследований и не снижают высокую научную и практическую ценность выполненной работы.

Закключение. Диссертационная работа Фаниева Михаила Владимировича «Тестикулярный микробиом как фактор прогноза мужского бесплодия» является законченным, самостоятельно выполненным научно-квалификационным исследованием, в котором содержится новое решение крупной научной проблемы — улучшение диагностики и прогнозирования результатов лечения мужского бесплодия на основе изучения тестикулярного микробиома. По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости 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-01 от 22.01.2024 г.), а её автор, Фаниев Михаил Владимирович, безусловно заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.13. Урология и андрология.

Профессор кафедры урологии
ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ России
доктор медицинских наук (14.00.40 Урология)



Татевосян Артур Сергеевич

Подпись доктора медицинских наук, профессора Татевосяна А.С. заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ России
доктор философских наук, профессор



Ковелина Татьяна Афанасьевна

«21» августа 2026

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский Государственный Медицинский Университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 350063, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д.4
Тел. 8(861)268-36-84 E-mail: corpus@ksma.ru

ОТЗЫВ

доктора медицинских наук, профессора кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России Ибишева Халида Сулеймановича на автореферат диссертации Фаниева Михаила Владимировича «Тестикулярный микробиом как фактор прогноза мужского бесплодия», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.13. Урология и андрология.

Докторская диссертация Фаниева Михаила Владимировича посвящена решению одной из наиболее актуальных и перспективных проблем современной урологии, андрологии и репродуктивной медицины — изучению роли тестикулярного микробиома в патогенезе нарушений сперматогенеза и совершенствованию прогнозирования эффективности вспомогательных репродуктивных технологий.

Актуальность выполненного исследования обусловлена неуклонным ростом распространенности мужского бесплодия во всем мире, высокой долей идиопатических форм заболевания и отсутствием до настоящего времени единой концепции патогенеза нарушений сперматогенеза. Несмотря на широкое внедрение современных методов вспомогательных репродуктивных технологий, результаты лечения данной категории пациентов во многом остаются трудно прогнозируемыми, что определяет необходимость поиска новых диагностических и прогностических биомаркеров.

Особо следует отметить фундаментальный характер выполненного исследования. Представленная работа фактически закладывает основы нового научного направления в отечественной урологии, андрологии и репродуктивной медицине — изучения тестикулярного микробиома человека как самостоятельного патогенетического фактора нарушения мужской фертильности. До настоящего времени подобные комплексные исследования в Российской Федерации не проводились. Автором впервые осуществлен непосредственный забор ткани яичка для молекулярно-генетического исследования тестикулярного микробиома с использованием технологии высокопроизводительного секвенирования нового поколения, что позволило получить принципиально новые данные о микробном составе ткани яичка при различных формах азооспермии.

Полученные результаты имеют не только национальный, но и международный научный приоритет, существенно расширяя современные представления о микробиологии мужской репродуктивной системы.

Не менее значимым научным достижением является впервые установленная взаимосвязь между особенностями тестикулярного микробиома, локальным иммунным микроокружением и состоянием сперматогенеза. Автор убедительно показал, что изменение микробного состава ткани яичка сопровождается статистически значимым увеличением количества СРАЗ-позитивных тучных клеток, степень инфильтрации которыми тесно коррелирует с выраженностью нарушений сперматогенеза. Данный результат имеет фундаментальное значение, поскольку позволяет рассматривать

микробиом и локальный иммунный ответ как взаимосвязанные звенья единого патогенетического механизма формирования мужского бесплодия.

Несомненной заслугой автора является комплексный характер исследования, включающий морфологические, иммуногистохимические, микробиологические, молекулярно-генетические и статистические методы анализа. Такой междисциплинарный подход позволил получить объективные доказательства существования взаимосвязи между микробиомом ткани яичка, состоянием локального иммунного микроокружения и выраженностью нарушений сперматогенеза.

Большой научный интерес представляют разработанные автором прогностические модели оценки эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий. Полученные результаты не ограничиваются фундаментальными выводами, а имеют непосредственное клиническое применение. Разработанные автором диагностические алгоритмы и прогностические модели позволяют объективизировать выбор тактики лечения пациентов с необструктивной азооспермией, прогнозировать эффективность программ ВРТ, оптимизировать показания к проведению microTESE, ЭКО/ИКСИ и своевременно определять необходимость использования донорских половых клеток. Тем самым создаются реальные предпосылки для внедрения принципов персонализированной репродуктивной медицины в практическое здравоохранение.

Особенно важно, что результаты диссертации открывают широкие перспективы дальнейших исследований в области вспомогательных репродуктивных технологий. Выявленные закономерности позволяют рассматривать тестикулярный микробиом в качестве потенциального прогностического биомаркера эффективности ВРТ, а также создают научную основу для разработки новых микробиом-ориентированных методов профилактики и лечения мужского бесплодия. Несомненно, данное направление в ближайшие годы станет одним из наиболее перспективных в современной репродуктивной урологии.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации, отличается логичным построением, высоким научно-методическим уровнем и убедительной доказательной базой. Основные положения исследования прошли необходимую апробацию, опубликованы в ведущих рецензируемых научных изданиях и не вызывают принципиальных возражений.

Отдельные вопросы, касающиеся дальнейшего изучения функциональной активности отдельных представителей тестикулярного микробиома и возможностей их терапевтической коррекции, определяют перспективы последующих исследований и никоим образом не снижают высокой научной и практической ценности выполненной работы.

Таким образом, диссертационная работа Фаниева Михаила Владимировича «Тестикулярный микробиом как фактор прогноза мужского бесплодия» представляет собой законченное научно квалификационное исследование. В диссертационном исследовании предложено новое решение крупной научной проблемы — улучшение диагностики и прогнозирования результатов лечения мужского бесплодия на основе изучения тестикулярного микробиома. Результаты работы имеют важное значение для развития урологии и андрологии. Работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора медицинских наук, согласно п. 2.1 раздела II Положения о присуждении учёных степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования

Профессор кафедры урологии и
репродуктивного здоровья человека
(с курсом детской урологии-андрологии)
ФГБОУ ВО РостГМУ МЗ РФ,
доктор медицинских наук, профессор _____
(14.00.40 Урология)

Подпись доктора медицинских наук, профессора Ибишева заверяю:

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО РостГМУ МЗ РФ,
доктор медицинских наук, профессор

Сапронова Наталия Германовна

« 20 » августа 2026



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 344022, Ростовская область, город Ростов-на-Дону, Нахичеванский переулок, дом 4. Телефон: +7 (863) 201-43-90. okt@rostgmu.ru

ОТЗЫВ

Доктора медицинских наук, профессора кафедры урологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Кузьменко Андрея Владимировича на автореферат диссертации Фаниева Михаила Владимировича «Тестикулярный микробиом как фактор прогноза мужского бесплодия», представленной на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.13 Урология и андрология.

Автореферат диссертации М. В. Фаниева посвящён одной из наиболее острых и недостаточно изученных проблем современной андрологии — диагностике и прогнозированию эффективности лечения мужского бесплодия, в особенности его идиопатических форм. Актуальность работы не вызывает сомнений: несмотря на прогресс во вспомогательных репродуктивных технологиях (ВРТ), значительное число случаев бесплодия у пар остаётся без установленной причины. Исследование тестикулярного микробиома и его связи с нарушениями сперматогенеза открывает новые перспективы для персонализированного подхода в репродуктологии.

Автор впервые в России провёл масштабное исследование с применением высокотехнологичных методов (NGS-секвенирование, иммуногистохимия) и доказал нестерильность ткани яичка, а также выявил её роль в патогенезе азооспермии. Это существенно расширяет представления о механизмах развития мужского бесплодия и создаёт основу для разработки новых диагностических и прогностических подходов.

Цель и задачи исследования сформулированы чётко, их постановка адекватна решаемой научной проблеме. Дизайн работы продуман и логичен: он включает несколько последовательных этапов — от изучения иммуноморфологических характеристик до создания прогностических моделей исходов ВРТ на основе таксономического состава микробиоты.

Среди ключевых научных и практических достижений, представленных в автореферате, особенно стоит выделить:

- *Иммуноморфологическую новизну.* Установлена корреляция между повышением количества СРАЗ позитивных тучных клеток в интерстиции яичка и тяжестью нарушений сперматогенеза ($r=-0,763$ при НОА). Разработан пороговый уровень (> 39 клеток/мм²) для прогноза

необходимости донации сперматозоидов (чувствительность — 95 %, специфичность — 100 %). Полученные данные легли в основу двух патентов РФ, что подтверждает их практическую значимость.

- *Новый диагностический инструмент.* Предложен метод малоинвазивного выделения бактериальной ДНК из биоптата яичка (Патент РФ № 2810467). С его помощью доказано, что тестикулярный микробиом не стерилен и статистически значимо различается при обструктивной и необструктивной азооспермии.
- *Микробиомные ассоциации с гормональным статусом.* Выявлены значимые корреляции между уровнем ФСГ, ЛГ, ингибина В, тестостерона и обилием таких таксонов, как Lactobacillaceae, Streptococcaceae, Burkholderiaceae_A и др. Это указывает на потенциальное влияние микробиоты на эндокринную регуляцию сперматогенеза.
- *Прогностические модели для ВРТ.* С применением методов машинного обучения (дерево решений) разработаны модели, позволяющие прогнозировать успех программ ВРТ на основе видового состава микробиоты яичка (точность — 91,9 %) и уретры (91,2 %). Ключевыми дискриминантными таксонами стали *Leuconostoc falkenbergense*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Staphylococcus* и др.

Автореферат написан в строгом научном стиле, материал хорошо структурирован и иллюстрирован (46 рисунков и 34 таблицы, в тексте представлены выборочно). Выводы логично вытекают из поставленных задач и полностью соответствуют полученным результатам. Практические рекомендации сформулированы чётко и могут быть оперативно внедрены в работу центров репродукции.

К достоинствам работы следует отнести: значительный объём лично выполненной автором работы (108 пациентов, 208 образцов); комплексное применение молекулярно-генетических и иммуноморфологических методов; широкую апробацию результатов на всероссийских и международных конгрессах.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению автореферата нет.

Заключение

Диссертационная работа М. В. Фаниева «Тестикулярный микробиом как фактор прогноза мужского бесплодия» представляет собой законченное

ОТЗЫВ

профессора кафедры урологии ФГБОУ ВО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета Минздрава России доктора медицинских наук профессора Старцева Владимира Юрьевича на автореферат диссертации Фаниева Михаила Владимировича на тему: «Тестикулярный микробиом как фактор прогноза мужского бесплодия», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.13. Урология и андрология.

Проблема мужского бесплодия остаётся одной из наиболее острых в современной репродуктологии и урологии: по данным мировой статистики, нарушения фертильности у мужчин выступают причиной отсутствия беременности в паре в 40–50% случаев. При этом значительная доля диагнозов по-прежнему относится к категории «идиопатических», что отражает дефицит надёжных патогенетически обоснованных диагностических критериев и объективных прогностических маркеров.

Особую практическую востребованность диссертационная работа приобретает в контексте программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), в том числе экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) с интрацитоплазматической инъекцией сперматозоида (ИКСИ). Для пациентов и клиник критически важно на ранних этапах дифференцировать случаи, где возможно успешное использование собственных сперматозоидов, от ситуаций, в которых рациональнее сразу планировать донацию. Это позволяет сократить сроки достижения беременности, снизить финансовую и эмоциональную нагрузку на пару, а также оптимизировать использование ресурсов центров ВРТ. Именно поэтому разработка объективных, воспроизводимых и количественно измеримых критериев прогноза эффективности ВРТ является крайне востребованной задачей.

Исследование М. В. Фаниева отличается высокой степенью новизны и носит пионерский характер: впервые в Российской Федерации реализован комплексный подход к изучению тестикулярного микробиома и его взаимосвязи с морфологическими и гормональными показателями у мужчин с азооспермией.

- Впервые в России установлена ключевая роль тучных клеток (мастоцитов) с активной триптазой (СРА3+) в патогенезе азооспермии. Показано, что повышение количества СРА3+ тучных клеток в интерстиции яичка тесно коррелирует с тяжестью нарушений сперматогенеза. Это открывает новые патогенетические механизмы развития мужского бесплодия и потенциальные мишени для терапевтического воздействия.
- Разработан и запатентован оригинальный метод малоинвазивного выделения бактериальной ДНК из биоптата тестикулярной ткани. До настоящего времени прямое исследование микробиома ткани яичка было технически затруднено; предложенная методика впервые позволила надёжно и воспроизводимо получать микробные профили тестикулярной паренхимы.
- Доказано отсутствие стерильности тестикулярного микробиома и выявлены статистически значимые различия его состава при необструктивной (НОА) и обструктивной (ОА) азооспермии, а также при сочетании НОА с варикоцеле. Эти данные меняют устоявшиеся представления о микробиологической среде мужских репродуктивных органов.
- Выявлены специфические бактериальные таксоны, ассоциированные с маркерами функции яичек (ФСГ, ЛГ, ингибин В, тестостерон) и тяжестью нарушения сперматогенеза, что позволяет рассматривать их в качестве новых диагностических биомаркеров.
- Созданы и валидированы высокоточные прогностические модели на основе характеристик микробиома для предсказания исхода программ ВРТ с точностью более 91 %.

Таким образом, работа формирует принципиально новую научную платформу для изучения мужского бесплодия в отечественной андрологии.

Особое внимание в диссертации уделено изучению тучных клеток (мастоцитов) как важного звена патогенеза нарушений сперматогенеза. В работе не просто констатируется их присутствие в тестикулярной ткани, но и детально охарактеризована их функциональная активность, топография и связь с морфологическими изменениями.

- Количественная оценка СРАЗ+ тучных клеток в 1 мм² интерстиция яичка показала статистически значимое повышение их числа у пациентов с необструктивной азооспермией по сравнению с группой обструктивной азооспермии.
- Установлена сильная отрицательная корреляция между количеством СРАЗ+ клеток и степенью сохранности сперматогенеза (коэффициент Спирмена $r = -0,763$ при НОА и $r = -0,759$ при ОА), что свидетельствует о патогенетической роли этих клеток в подавлении сперматогенеза.
- С помощью иммуногистохимических методов и цифрового анализа изображений (QuPath) выявлены особенности локализации и секреторной активности тучных клеток: их миграция к микроциркуляторному руслу, дегрануляция вблизи клеток Сертоли и миоидных клеток, а также соколокализация с эластическими волокнами и фибробластами.
- На основании ROC-анализа разработан прогностический критерий: пороговое значение 39 СРАЗ+ тучных клеток на 1 мм² ткани яичка позволяет с высокой чувствительностью (95 %) и специфичностью (100 %) прогнозировать низкую эффективность программ ВРТ с собственными сперматозоидами и необходимость донации.

Эти результаты не только углубляют понимание патофизиологии мужского бесплодия, но и дают клиницистам объективный морфологический маркер для принятия решений в рамках программ ВРТ. Практическая ценность работы заключается в том, что её результаты напрямую применимы в клинической практике центров репродукции и андрологических отделений:

- Алгоритм выбора тактики преодоления мужской инфертильности позволяет дифференцированно подходить к пациентам с азооспермией, своевременно определяя необходимость донации сперматозоидов и избегая неэффективных циклов ВРТ. Это особенно важно для программ ЭКО, где каждая попытка связана с существенными затратами и эмоциональной нагрузкой.
- Прогностические модели на основе микробиома дают возможность персонализировать прогноз успеха ВРТ, повышая эффективность использования репродуктивных технологий.
- Набор праймеров для ПЦР и стандартизированные протоколы выделения ДНК обеспечивают воспроизводимость результатов и могут быть внедрены в работу молекулярно-биологических лабораторий.
- Патогенетическая концепция диагностики мужского бесплодия, объединяющая данные о микробиоме, иммуноморфологии и гормональном статусе, формирует новый стандарт обследования пациентов с нарушениями фертильности.

Внедрение результатов исследования в работу Центра репродуктивной и клеточной медицины г. Краснодар и в образовательный процесс ФГБОУ ВО РУДН подтверждает их прикладную значимость и готовность к масштабированию для сотрудников системы здравоохранения. Основными достоинствами работы служат:

- Пионерский характер и масштабность: впервые в России проведено комплексное исследование тестикулярного микробиома с использованием NGS-секвенирования, иммуногистохимии и машинного обучения.
- Междисциплинарность: работа объединяет урологию, андрологию, репродуктологию, микробиологию, молекулярную генетику и биоинформатику.

- Работа выполнена на высоком научном уровне, замечаний по существу исследования и вопросов не имеется.

Профессор кафедры урологии
ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ,
доктор медицинских наук профессор

Подпись доктора медицинских наук, профессора Старцева В.Ю. заверяю:

Подпись

удостоверяется

07

2016 г.

Науч. отдела делопроизводства СПб ГПМУ

Е.Н. Майорова

Адрес: 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.
Телефон: +7 (812) 295-06-46. spb@gpmi.org