

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора Корнеева Игоря Алексеевича на диссертационную работу Мурского Сергея Ивановича «Роль биохимических показателей спермальной плазмы в лабораторной диагностике репродуктивной функции у мужчин», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.03.10 – клиническая лабораторная диагностика

Актуальность избранной темы. Диссертационная работа Сергея Ивановича Мурского, несомненно, является актуальным исследованием на тему бесплодия, которая является не только значимой медицинской, но и социальной проблемой. По данным ВОЗ, в начале нынешнего столетия аномальные показатели эякулята обнаруживали примерно у половины мужчин, состоящих в бесплодном браке. Наблюдения последних лет позволили обнаружить устойчивую тенденцию к постепенному снижению числа сперматозоидов у мужчин в развитых странах. Несмотря на развитие вспомогательных репродуктивных технологий и совершенствование методов диагностики, позволяющих выяснить причины снижения мужской фертильности, наблюдается увеличение числа пациентов с первичным и вторичным бесплодием.

Мужское бесплодие, очевидно, имеет мультифакториальный генез. В разных ситуациях на первый план могут выходить не только однозначно медицинские, но и социальные, и генетические, и экологические факторы. Это является основой сложности патогенеза и вносит объективные предпосылки неоднозначности в диагностике. Спермальная плазма, как микросреда, обеспечивающая адекватное функционирование сперматозоидов, в последние годы вызывает все больший интерес у исследователей, в литературе имеются сведения о связи биохимических параметров эякулята с характеристиками сперматозоидов. Поэтому дополнение и интеграция такого рода данных, проведенное исследователем, представляется чрезвычайно актуальным.

Еще один аспект, на котором хотелось бы сделать акцент – это изучение вариации биохимических показателей среди лиц с нормоспермией. Известно, что для показателей эякулята характерна высокая степень изменчивости, которая зависит от многих причин, включая длительность воздержания, продолжительность периода сексуальной стимуляции, а также степени полового возбуждения, времени суток и сезона. Установление границ такого рода колебаний количественных и качественных показателей эякулята чрезвычайно важно для работы практикующих специалистов при обследовании мужчин по поводу бесплодия в браке и отборе кандидатов для участия в программе донорства спермы.

Все перечисленное подтверждает безусловную актуальность настоящего исследования, определяет его цель и задачи, которые поставлены корректно и четко сформулированы.

Обоснованность и достоверности научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Работа С.И. Мурского выполнена на достаточном клиническом материале с использованием современного сертифицированного лабораторного оборудования. Контролирование наблюдений, проведенных диссертантом осуществлялось Комитетом по биоэтике при Самарском государственном медицинском университете и научно-образовательным центром доказательной медицины СамГМУ. Все испытуемые после получения добровольного информированного согласия прошли комплекс исследований по схеме, установленной дизайном работы. Выводы и практические рекомендации работы С.И. Мурского «Роль биохимических показателей спермальной плазмы в лабораторной диагностике репродуктивной функции у мужчин» научно обоснованы, адекватны поставленной цели и задачам работы. Они базируются достаточном количестве клинических наблюдений основной и контрольной групп, лабораторных анализов - биохимических, иммунологических,

цитологических, проведенных на хорошем аналитическом оборудовании. Применялись современные методы статистической обработки результатов, в том числе ROC-анализа и построение регрессионных моделей.

Положения, вынесенные на защиту, вытекают из выводов и характеризуют вклад диссертанта в решение задачи, дополняющей существующую систему данных о исследовании фертильности мужчин.

Научная новизна исследования. Автором получены новые данные о вариабельности показателей белкового, углеводного, жирового и обмена, различных метаболитов, активности ферментов в спермальной плазме и их зависимости от концентрации сперматозоидов. Обнаруженные закономерности колебаний биохимических параметров эякулята способствуют пониманию высокой изменчивости количественных и качественных характеристик сперматозоидов. Установление границ и направленности такого рода колебаний позволяет дополнить представления о состоянии мужского репродуктивного здоровья. Автором впервые предложен сравнительный анализ состояния отдельных видов обмена в спермальной плазме и периферической крови, с расчетом гемато-спермального коэффициента, а также установлены закономерности его изменения. Интерес представляет предложение диссертанта о новых критериях установления группы риска развития патоспермии среди фертильных мужчин, которое задает направление для последующих изысканий.

С.И. Мурским установлены ранее неизвестные факты о содержании метаболитов и активности ферментов в спермальной плазме и сыворотке крови при различных видах морфо-функциональных отклонений сперматогенеза: олигоастенотератозооспермии, азооспермии, криптозооспермии. Предложены новые биохимические градации, соответствующие различным степеням и видам патоспермии. В диссертационном исследовании показано, что биохимическим критерием,

указывающим на низкое качество эякулята является снижение активности креатинфосфокиназы спермоплазмы: в 1,8 раза ниже нормы при олигоастенотератозооспермии, в 4,8 раза – при криптозооспермии и в 7,4 раза – при азооспермии. Выявленные автором различия содержания общего белка в спермальной плазме позволяют использовать измерение этого показателя при дифференциальной диагностике азооспермии и криптозооспермии.

Полученные в ходе исследования результаты были положены автором в основу патента «Способ определения качества эякулята у мужчин по активности креатинфосфокиназы в спермальной плазме» (Патент на изобретение № 2 732 968. Заявка: 2020113180. Опубликовано: 25.09.2020. Бюл.№27) и «Программы для оценки метаболических и структурных нарушений эякулята» (Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2018612274, 14.02.2018. Заявка № 2017663509 от 25.12.2017).

Теоретическая и практическая значимость исследования.

Научно-практическая значимость диссертации следует из постановки задач. Данные о содержании в спермальной плазме общего белка, активности КФК, АСАТ, ГГТ, ЛДГ наряду с определением показателей клеточного состава эякулята могут быть использованы для оптимизации диагностики мужской инфертильности и приводящих к ней системных патофизиологических процессов. Кроме того, работа дает дополнительные возможности для разработки критериев дифференциальной диагностики нормо- и патоспермии с применением гемато-спермального коэффициента амилазы и холинэстеразы. В совместном использовании с разработанной «Программой для оценки метаболических и структурных нарушений эякулята» полученные автором результаты могут повысить точность диагностики нарушений репродуктивной функции у мужчин врачами амбулаторного звена и сотрудниками центров, специализирующихся на применении вспомогательных репродуктивных технологий

Оценка структуры и содержания работы.

Структура диссертации Сергея Ивановича традиционна и соответствует современным стандартам работ такого уровня. Она состоит из введения, пяти глав и заключения, в которых логично за счет решения поставленных задач складывается комплекс знаний по данной проблеме.

После введения с достаточным освещением сути проблемы, постановки задач исследования представлен **обзор литературы**, состоящий из четырех подразделов, которые органично составляют единый информационный блок. Обзор литературы отличается информативностью, академичностью, логика изложения материала. Приводятся исторически важные сведения и современное представление о биохимических исследованиях эякулята в андрологической практике, особенностях функционирования гематотестикулярного барьера. Автор критически анализирует приводимые данные через призму собственного видения проблемы, раскрывая известные факты о компонентах спермальной плазм. Приводятся необходимые для получения достоверных данных мероприятия по валидации и верификации. Обзор литературы аргументирует необходимость проведения данной работы и логично связан с материалом собственных исследований.

Глава 2 посвящена описанию материалов и методов. В ней представлены данные об использовании современных, информативных методов, позволяющих получить достоверные результаты на достаточном количестве исследуемых образцов. Использование пакета современных компьютерных программ статистической обработки позволяет автору всесторонне обсудить полученные результаты. Дизайн исследования, раскрывает этапы работы, соответствующие поставленным задачам.

Глава 3 посвящена особенностям валидирующих и верифицирующих мероприятий при исследованиях эякулята. Исследованию подвергнут новый биологический материал, перед автором раскрылся спектр аналитических возможностей, которые были реализованы в условиях надежности получаемой информации. Автором успешно решен вопрос о приемлемости проведения исследований образцов спермальной плазмы на тест-системах,

рассчитанных на другие биологические материалы. Исследование основано на 37 биохимических и иммунологических методиках тестирования с изучением линейности, внутрисерийной воспроизводимости, правильности и специфичности, предлагаются критерии их оценки.

В 4 главе приводятся данные о особенностях показателей белкового, углеводного, липидного и минерально-витаминного обменов у здоровых лиц в группах с различным содержанием сперматозоидов в единице объема эякулята. Общее количество образцов клинического материала, включенных в данный раздел диссертации составило 217 проб. Диссертант предлагает на основе отклонений результатов биохимического тестирования - снижении активности АСАТ, ГГТ, ЛДГ, ГДБГ в спермальной плазме выделять лиц с минимальным содержанием сперматозоидов в единице объема в группу риска развития патоспермии. Приводится клинический пример.

Пятая глава содержит данные по тем же показателям обменных процессов в крови и спермальной плазме, но уже для пациентов с патоспермией. В сравнительном аспекте автор рассматривает олигоастенотератозоосперию, азоосперию и криптозоосперию. Предлагаются биохимические предикторы ухудшения качества эякулята и доступное и простое исследование изменения содержания общего белка как дифференциально-диагностический критерий азооспермии и криптозооспермии.

Заключение диссертации представляет собой развернутое обсуждение полученных результатов исследований. Этот раздел содержит основные положения диссертации, приведены фундаментальные и прикладные аспекты, на основании которых автор обосновывает предлагаемые им новые подходы к разработке дифференциально-диагностического алгоритма ведения пациентов с мужским фактором бесплодия в центрах вспомогательных репродуктивных технологий. Обращает внимание интегративный подход диссертанта к интерпретации полученных данных, а

так же и применение методов регрессионного анализа как базы для гипотезы о происхождении отдельных компонентов спермальной плазмы.

В целом следует отметить, что материал всех глав собственных данных наглядно иллюстрирован достаточно большим количеством таблиц – 28, обобщающих рисунков – 24, что демонстрирует большой объем проведенных исследований. Диссертацию завершают 8 выводов, основанных на фактическом материале работы и соответствующих цели и задачам исследования.

Содержание автореферата полностью отражает диссертационную работу.

Основные результаты достаточно полно отражены в имеющихся публикациях, опубликовано 11 печатных работ, из них 4 – в журналах, рекомендованных ВАК (в том числе из международных баз цитирования – 1), патент на изобретение РФ.

Результаты исследований используются в работе клинко-диагностических лабораторий Клиник Самарского государственного медицинского университета, Тольяттинской городской клинической больницы № 5. Результаты проведенного исследования включены в программу практических занятий и лекционного курса для студентов, ординаторов и врачей клинической лабораторной диагностики на кафедре фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Замечания и вопросы по диссертации.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. В порядке обсуждения хотелось бы задать два вопроса.

Вопросы:

1. Были ли в Вашей работе обнаружены какие-либо закономерности изменения показателей спермальной плазмы в зависимости от степени астенозооспермии и тератозооспермии?

2. Можно ли по показателям спермальной плазмы судить о наличии системных метаболических нарушений, требующих коррекции?

Заключение

Диссертация Мурского Сергея Ивановича «Роль биохимических показателей спермальной плазмы в лабораторной диагностике репродуктивной функции у мужчин», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача повышения эффективности лабораторной диагностики мужского бесплодия, что имеет существенное значение для клинической лабораторной диагностики и медицины в целом. Сформулированные автором выводы соответствуют поставленным задачам и хорошо обоснованы. Выносимые на защиту положения отражают наиболее значимые результаты исследования. По своим актуальности, научной новизне и практической значимости диссертационная работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата наук п.9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г., ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.10 – Клиническая лабораторная диагностика.

Официальный оппонент:

профессор кафедры урологии
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова»

Министерства здравоохранения
Российской Федерации,

доктор медицинских наук, профессор

Корнеев Игорь Алексеевич

11.12.2020г.

197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8, телефон 8 (812) 338-78-95, Факс.: 8 (812) 338-66-02, info@1spbgu.ru

