

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора  
Николаева Александра Аркадьевича  
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 темы исследования**

В настоящее время в арсенале ученых имеется широкий спектр высокотехнологичных методов исследования, позволяющих формировать новые подходы к решению задач фундаментальной науки и практической медицины. Но вместе с тем круг нерешенных медицинских вопросов не становится меньше. До сих пор не вполне понятны причины, структура и биохимические основы нарушения фертильности у мужчин: достаточно высоким остается процент идиопатического бесплодия, который при разных подходах к диагностике колеблется от 31 до 75%. О идиопатическом мужском бесплодии говорят в тех случаях, когда с помощью всех существующих современных методов исследования причину бесплодия врачу-специалисту установить не удаётся. Лечение же идиопатического бесплодия представляет собой трудную задачу, поскольку оно не может быть специфичным вследствие неопределенности этиологии и неоднородности групп пациентов, что предопределяет его эмпирический характер с непредсказуемым результатом.

Диссертационная работа Сергея Ивановича Мурского, безусловно, является актуальным исследованием на тему мужского бесплодия. В практике для оценки качества и фертильности спермы в настоящее время выполняется спермограмма. Данное исследование включает в себя определение целого ряда параметров, из которых на практике преимущественно используется ограниченное число. Клинически же

традиционных параметров спермограммы не всегда достаточно в оценке фертильности сперматозоидов. Необходим поиск новых критериев мужской фертильности и биохимических маркеров для расширения доказательной базы некоторых параметров эякулята. Сложности в широком внедрении биохимических исследований эякулята связаны с недостаточной разработанностью методологии исследования данной биологической жидкости: не представлен единый преаналитический стандарт, должным методологическим образом не валидированы технологии определения. В литературе недостаточно описаны и данные о соотношении метаболитов спермальной плазмы и плазмы крови, параллельное изучение которых, безусловно, представляет интерес.

Все вышесказанное свидетельствует о безусловной актуальности настоящего исследования, определяет его цель и задачи, которые корректно поставлены и четко сформулированы.

### **Новизна исследования**

В работе решена важная задача по комплексной оценке возможности применения биохимических и иммунохимических параметров для тестирования образцов спермальной плазмы на основе валидации линейности, прецизионности, правильности и аналитической специфичности, а также верификации спецификации производителя по точности с помощью авторских программ для ЭВМ. Диссертантом выявлены ограничения применения методик определения в спермальной плазме альфа-1-антитрипсина и трансферрина, а так же предложены корректирующие мероприятия для определения гамма-глутамилтрансферазы, креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы, гидроксibuтиратдегидрогеназы, щелочной фосфатазы, кальция, фосфора, магния, ферритина и витамина В12.

Впервые проведен сравнительный анализ показателей белкового, углеводного, липидного и витаминно-минерального обменов пациентов с нормоспермией в спермальной плазме и периферической крови, рассчитан

гемато-спермальный коэффициент, установлены закономерности его изменения.

Традиционным способом выяснения физиологической роли того или иного анализата служит исследование его в условиях патологии или стрессовой ситуации и автор продолжил исследование вышеуказанных метаболических показателей в группе пациентов с разными видами патоспермий и предложил новый критерий для оценки выраженности патоспермии и ее прогрессии, что подтверждено патентом «Способ определения качества эякулята у мужчин по активности креатинфосфокиназы в спермальной плазме» № 2 732 968. Заявка: 2020113180, опубликовано 25.09.2020. Бюл.№27.

Выявленная автором специфика метаболизма спермальной плазмы в группе здоровых лиц при различном содержании сперматозоидов в единице объема позволит расширить комплекс знаний о биологической вариации исследованных анализатов и послужить основой для повышения надежности лабораторных исследований.

### **Практическая значимость и научная ценность**

Практическая значимость работы определяется прежде всего тем, что на основании полученной информации С.И. Мурским был предложен новый дифференциально-диагностический алгоритм ведения пациентов с мужским фактором бесплодия в центрах вспомогательных репродуктивных технологий, который позволит корректировать тактику ведения пациентов с идиопатическими формами мужского бесплодия. Предложенный диссертантом гемато-спермальный коэффициент продемонстрировал свою несомненную практическую ценность как критерий дифференциальной диагностики нормо- и патоспермии на основе амилазы и холинэстеразы. Несомненную научную ценность имеют предложенные автором регрессионные модели установления источников происхождения компонентов спермальной плазмы. Они выявляют особенности их формирования в норме и патологии, что вносит вклад в раскрытие

неизвестных этиопатогенетических механизмов различных форм мужского бесплодия.

**Степень обоснованности и достоверности научных положений,  
выводов и практических рекомендаций, сформулированных в  
диссертации результатов проведенных исследований**

Использование диссертантом комплекса современных и актуальных методов и методических подходов к исследованию подтверждают достоверность полученных результатов. Комитетом по биоэтике при Самарском государственном медицинском университете и научно-образовательным центром доказательной медицины СамГМУ было одобрено и контролировалось проведение диссертантом наблюдений и экспериментов. Все обследуемые лица давали добровольное информированное согласие и прошли комплекс исследований по схеме, установленной дизайном работы.

Положения, вынесенные на защиту, закономерно следуют из приводимых данных и отражают вклад диссертанта в решение задачи оптимизации лабораторной диагностики состояния мужской фертильности. Выводы и практические рекомендации диссертационного исследования «Роль биохимических показателей спермальной плазмы в лабораторной диагностике репродуктивной функции у мужчин» полностью обоснованы, в том числе и достаточным объемом проведенных исследований и соответствуют поставленной цели и задачам работы.

**Оценка содержания диссертации**

Структура диссертации Сергея Ивановича замечаний не вызывает. Она построена по традиционной схеме, состоит из введения, пяти глав и заключения и соответствует современным стандартам работ такого уровня. Работа написана академично, тщательно выверена и хорошо иллюстрирована.

Во введении автором обоснована актуальность выбранной темы, на основании анализа существующих представлений и круга нерешенных

вопросов сформулирована цель исследования, которая заключается в определении аналитических возможностей биохимических методик для исследования спермальной плазмы и оценки клинико-лабораторной значимости биохимического состава спермальной плазмы при нарушении репродуктивной функции у мужчин, а так же пяти задач, последовательное решение которых обеспечило достижение поставленной цели. Глава 1 - **обзор литературы**, написана с привлечением достаточно большого количества литературных источников как отечественных, так и зарубежных авторов. Обзор состоит из четырех подразделов, которые раскрывают современное состояние вопроса по изучаемой диссертантом проблеме. Рассматриваются сведения о особенностях строения и функционирования гематотестикулярного барьера, биохимических исследованиях эякулята в лабораторной практике. Представлены сведения о методах оценки аналитических возможностей тестирования новых видов биологического материала. Обзор литературы убедительно аргументирует необходимость проведения данной работы и логично связан с материалом собственных исследований.

**Глава 2** посвящена описанию материалов и методов и начинается с дизайна исследования, который раскрывает этапы работы, соответствующие поставленным задачам. Представлены сведения об использовании современных методах лабораторного тестирования - генетических, биохимических, иммунохимических, позволяющих получить достоверные результаты на достаточном количестве исследуемых образцов. Отдельно хотелось бы отметить чрезвычайно требовательное отношение автора к критериям включения и исключения пациентов в исследование. Использование пакета современных компьютерных программ статистической обработки позволяет автору всесторонне обсудить полученные результаты.

**Глава 3** посвящена изучению приемлемости применения современных аналитических систем для исследования спермальной плазмы. С.И. Мурский

успешно решает вопрос о доказательстве через проведение комплекса валидирующих и верифицирующих мероприятий возможности исследования образцов спермальной плазмы на тест-системах, рассчитанных на другие биологические материалы. Автор анализирует 37 биохимических и иммунологических методик тестирования с изучением правильности, специфичности, линейности и внутрисерийной воспроизводимости.

**В 4 главе** посвящена изучению особенностей показателей белкового, углеводного, липидного и минерально-витаминного обменов у здоровых лиц. Исследуются одномоментно полученные образцы крови и спермальной плазмы, рассчитывается гемато-спермальный коэффициент. Автор предлагает градацию обследуемых по различному содержанию сперматозоидов в единице объема эякулята три группы: с содержанием сперматозоидов до 50 млн. в 1 мл, от 50 до 100 в 1 мл и более 100 в 1 мл. Автор выделяет достоверные различия в этих группах, касающиеся как морфологических, так и биохимических показателей и предлагает на основе наличия отклонений в биохимическом тестировании эякулята - прежде всего, снижении активности ферментов (аспарагиновой аминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, гидроксibuтиратдегидрогеназы) выделять лиц с содержанием сперматозоидов менее 50 млн в единице объема в группу риска развития патоспермии. Приводится клинический пример, подтверждающий в динамическом наблюдении выявленную тенденцию.

**Пятая глава** представляет комплекс исследований по тем же показателям обменных процессов в крови и спермальной плазме для группы пациентов с олигоастенотератозооспемией, азооспермией и криптозооспермией. Автором выдвигается предложение о биохимических предикторах как новых критериях снижения качества эякулята. Приведенный клинический пример отражает эффективность предложенного автором определения общего белка спермальной плазмы для дифференциальной диагностики принципиально отличных по тактике ведения пациентов состояний азооспермии и криптозооспермии.

В главе **Заключение** представлено не только развернутое обсуждение полученных результатов исследований, но и приводятся новые подходы к анализу этих данных. Использование современных статистических методов, в том числе регрессионных моделей дает возможность автору представить полученные сведения как основу для поиска источников происхождения компонентов спермальной плазмы. Проводится поиск глубоких исследований взаимосвязей биохимического состава спермоплазмы с особенностями клеточного состава эякулята, с его физико-химическими характеристиками, а также с биохимическими характеристиками сыворотки крови.

Следует так же отметить, что материал всех глав собственных данных хорошо иллюстрирован достаточным количеством таблиц – 28 и обобщающих рисунков – 24.

#### **Внедрение результатов проведенных исследований**

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.

#### **Подтверждение публикаций по теме диссертации**

Результаты диссертационного исследования 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.

## **Соответствие содержания автореферата диссертации диссертационной работе**

Содержание автореферата полностью отражает диссертационную работу.

### **Замечания и вопросы по диссертации**

Замечаний принципиального характера по диссертационной работе нет. В тексте можно отметить отдельные сложные по восприятию предложения, стилистические неточности, опечатки. Все эти недочеты не носят принципиального характера, не отражаются на общей положительной оценке работы и не уменьшают научной и практической значимости проведенного исследования. Вместе с тем, в процессе ознакомления с работой возник ряд вопросов.

Вопросы:

1. Какие, на ваш взгляд, биохимические показатели могут служить важнейшими предиктами снижения числа сперматозоидов (олигозооспермии)

2. По рекомендациям ВОЗ 2010 нормальной считается сперма с численностью сперматозоидов свыше 15 млн/мл. Чем Вы мотивируете градацию обследуемых по различному содержанию сперматозоидов в единице объема эякулята три группы: с содержанием сперматозоидов до 50 млн. в 1 мл, от 50 до 100 в 1 мл и более 100 в 1 мл.

3. Какие три биохимических показателя вы порекомендовали бы для включения в классическую спермограмму для максимального повышения ее информативности?

### **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 на высоком методическом уровне



решаются актуальные задачи оптимизации диагностики нарушений мужской репродуктивной функции, что имеет большое значение для клинической лабораторной диагностики и медицины в целом. Работа является самостоятельным завершённым исследованием, 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 присуждении 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:

Заведующий кафедрой химии  
федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Астраханский  
государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации,  
доктор медицинских наук, профессор

Николаев Александр Аркадьевич

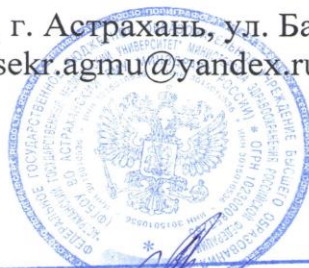
2 декабря 2020г

Подпись профессора Николаева А.А. заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО  
«Астраханский ГМУ» МЗ РФ  
к.м.н., доцент

Кульков Владимир Николаевич

414000, Астраханская область, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, телефон:  
+7 (8512) 52-51-48, e-mail: uchsekr.agmu@yandex.ru



Подписи заверяю:  
Учёный секретарь ФГБОУ ВО  
«Астраханский государственный  
медицинский университет»  
Минздрава России,  
к.м.н., доцент Кульков В.Н.