

## ОТЗЫВ

официального оппонента, д.м.н. Гейна Сергея Владимировича на диссертационную работу Пичуговой Светланы Владимировны «Иммунологические, гормонально-метаболические, генетические и бактериологические показатели в оценке репродуктивного здоровья подростков после варикоцелэктомии в пубертатный период с 14 до 17 лет», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.2.7. Иммунология, 3.3.3. Патологическая физиология

**Актуальность темы исследования.** Серьезной проблемой здравоохранения во всем мире является возрастание частоты встречаемости мужского фактора в бесплодном браке. Развитие варикоцеле специфично для подросткового возраста, следовательно, нарушение репродуктивного здоровья начинается задолго до реализации репродуктивной функции и может привести к необратимым изменениям в этой сфере. Наблюдаемое в практическом здравоохранении отсутствие контроля за сохранностью репродуктивного здоровья подростков даже после варикоцелэктомии привело к тому, что до сих пор нет ясности в понимании роли варикоцеле в развитии бесплодия у таких пациентов. Все еще нет единого мнения о том, в каком возрастном периоде развиваются патологические изменения при варикоцеле, приводящие в дальнейшем к инфертильности, в какие сроки будет оптимальным проведение диагностических, профилактических или лечебных мероприятий для предотвращения формирования бесплодия, поскольку варикоцеле рассматривается в качестве одной из основных его причин. Актуальность работы Пичуговой С.В. обусловлена мониторингом основных показателей репродуктивного здоровья у подростков в послеоперационном периоде, детальной оценкой всех возможных патофизиологических механизмов, которые могут привести к формированию инфертильности при варикоцеле.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.** Диссертация представляет собой законченный научно-квалификационный труд. Работа выполнена на достаточном количестве клинического материала, обосновывающем положения, выводы, рекомендации, вытекающие из содержания работы. Автором использованы современные методы исследования, адекватные поставленным задачам и целям. Результаты исследования подвергнуты качественной статистической обработке.

**Достоверность и новизна полученных результатов.** Работа написана грамотным научным языком, полученные результаты и их обсуждение изложены логично, выполнен глубокий анализ полученных данных на основании обширного



обзора литературы, подробно освещающего современное состояние проблемы. Достоверность результатов работы обусловлена достаточным количеством объектов исследования, выполнением качественной статистической обработки полученных данных.

В диссертационной работе впервые дана развернутая оценка патогенетических механизмов нарушения репродуктивной функции, рассматриваемых при варикоцеле, а также патогенетически с ним не связанных (бактериологических, генетических).

Пичуговой С.В. впервые проведено длительное наблюдение за доступными в возрасте 14-17 лет показателями репродуктивного здоровья с результирующей оценкой показателей эякулята.

Продемонстрировано отсутствие отрицательного воздействия на репродуктивное здоровье подростков ишемии, гипоксии и гипертермии тестикулярной ткани, предполагаемое при варикоцеле у подростков, а также после варикоцелэктомии.

Впервые показано, что нарушение подвижности сперматозоидов в пубертатный период после оперативной коррекции варикоцеле обусловлено присутствием условно-патогенной микрофлоры в урогенитальном тракте подростков.

Впервые выполнен анализ частоты встречаемости генетических факторов как причины нарушения репродуктивного здоровья при варикоцеле.

Впервые показано отсутствие влияния степени прогрессии варикоцеле на тестикулярную ткань, не выявлено изменения показателей, отражающих функцию гематотестикулярного барьера, клеток Лейдига, сперматогенного эпителия.

Установлено, что сроки хирургического лечения варикоцеле не привели к появлению разницы в исследуемых показателях.

**Значимость для науки и практики результатов диссертации.** Полученные в ходе работы данные существенно дополняют и расширяют принятые на современном этапе представления о механизмах нарушения репродуктивной функции при варикоцеле в подростковом периоде, что может стать теоретической основой для более основательной оценки репродуктивного потенциала в этот возрастной период.

Практическая значимость работы заключается в формировании обширной базы данных, включающей значения антиспермальных антител, цитокинов, гормонов, биохимических показателей в сыворотке крови, полученных для разных возрастных групп подросткового периода, а также показателей антиспермальных антител,



цитокинов, значений спермограммы и результатов бактериологического исследования эякулята в 17 лет. Накопление таких данных затруднено из-за редко проводимых тщательных обследований пациентов этой категории.

Особую значимость имеет факт установления, что причиной формирования патоспермии в пубертатном периоде явилось не нарушение кровоснабжения тестикулярной ткани при варикоцеле, а наличие условно-патогенной микрофлоры в урогенитальном тракте подростков.

Проведенное исследование показало, что при варикоцеле имеет место локальная эндотелиальная дисфункция в венах семенного канатика, приводящая к развитию компенсаторных изменений, а не дисплазия вен, которая могла бы привести к прогрессии варикоцеле, даже после его хирургической коррекции.

Показано, что степень прогрессии варикоцеле и сроки оперативной коррекции не приводят к появлению клинически значимой разницы в исследуемых показателях у подростков.

Результаты работы используются в практической деятельности учреждений здравоохранения, внедрены в научно-исследовательскую деятельность лабораторий Института иммунологии и физиологии УрО РАН, в учебный процесс кафедры детской хирургии Уральского государственного медицинского университета.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 19 научных работ, в том числе в изданиях, рекомендованных ВАК, индексируемых в МБД –Scopus, RSCI, PubMed - 18.

**Оценка содержания работы.** Диссертация изложена на 236 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, главы с изложением результатов собственных исследований, главы с изложением анализа полученных данных, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 20 рисунками, 37 таблицами. Библиография включает 373 источника, из них 94 отечественных и 279 зарубежных.

Во «Введении» дано обоснование выбора темы, изложены цель и задачи для ее реализации, положения, выносимые на защиту. В обзоре литературы раскрыто современное состояние проблемы, показаны существующие противоречия в оценке репродуктивного здоровья непосредственно у подростков и его сохранности на момент реализации репродуктивной функции.



Подробное описание методик, примененных для выполнения поставленных задач, представлены в главе «Материалы и методы». Автором использован достаточный набор современных методик, которые обеспечили надежность полученных результатов, подвергшихся тщательной статистической обработке.

Результаты собственных исследований представлены в соответствующей главе, а их обобщение и обсуждение изложено в главе «Обсуждение результатов».

Заключение, выводы четко сформулированы и непосредственно вытекают из собственных данных автора.

Результаты исследования прошли апробацию на различных научно-практических конференциях, съездах, симпозиумах, в том числе с международным участием. Содержание диссертационной работы полностью соответствует теме.

Тем не менее, хотелось бы получить ответы на ряд вопросов, а также высказать некоторые замечания.

1. Каким образом интерпретировались данные по цитокинам (табл.9, 10, 11), когда ряд данных в таблицах по IL-1, IL-6, IL-4 находятся ниже уровня детекции тест-систем производства Вектор-Бест (предел обнаружения тест-систем от 0,5 (IL-4) до 2 пг (IL-1, IL-6), данные в таблицах на уровне 0,1 пг)? Насколько корректно подвергать статистической обработке и анализировать данные ниже уровня детекции тест-систем?
2. В подписях к таблицам и рисункам не указывается, каким конкретно критерием производился обсчет статистики, не ясно – где использовались параметрические, а где непараметрические критерии? Дело в том, что выборки размером  $n=30-100$ , часто имеют нормальное распределение или приближаются к нему и такие выборки можно обрабатывать параметрическими критериями, которые более точно отражают достоверность полученных данных.
3. На основании проведенных в диссертации исследований складывается впечатление, что хирургическое лечение является хорошим способом лечения варикоцеле, в общем, не ведущим к негативным отдаленным последствиям, так ли это?

**Заключение.** Диссертация Пичуговой Светланы Владимировны «Иммунологические, гормонально-метаболические, генетические и бактериологические

показатели в оценке репродуктивного здоровья подростков после варикоцелектомии в пубертатный период с 14 до 17 лет» является законченной самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой решена проблема, имеющая существенное значение для специальностей 3.2.7 Иммунология, 3.3.3 Патологическая физиология, медицинские науки, поскольку по результатам работы установлено нормальное функционирование гематотестикулярного барьера и отсутствие образования антиспермальных антител, определены нормальные эндокринные и спермиологические показатели, полученные при выполнении иммунологических, гормонально-метаболических, генетических исследований, оценки результатов спермограмм, что свидетельствует о сохранном репродуктивном здоровье у подростков после варикоцелектомии на протяжении пубертатного периода.

По актуальности, научной новизне и практической значимости диссертационная работа полностью соответствует требованиям раздела II «Положения о присуждении ученых степеней» (утв. Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, с изм., утв. 21.04.2016 г. № 335, 02.08.2016 г. № 748, ... ред. 18.03.2023, 26.10.2023), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор достоин присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.2.7. Иммунология, 3.3.3. Патологическая физиология.

Официальный оппонент, д.м.н., профессор,  
директор Института экологии и генетики микроорганизмов  
УрО РАН, филиала ФГБУН «Пермский Федеральный  
исследовательский центр» УрО РАН



С.В. Гейн

Дата 20.02.2024

Подпись д.м.н., проф. Гейна С.В.

ЗАВЕРЯЮ

Специалист ОК ФГБУН ПФИЦ УрО РАН




М.В. Корепанова

Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН, филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Пермский Федеральный исследовательский центр» УрО РАН (ПФИЦ): 614081, г. Пермь, ул. Голева, д. 13. Тел. +7 (342) 280-74-42, E-mail: [info@iegm.ru](mailto:info@iegm.ru)



Отзыв официального оппонента Гейна С.В. поступил «06» марта 2024 г.  
Ученый секретарь Совета 24.1.063.01,  
к.б.н.



Ю.А. Журавлева

С отзывом официального оппонента ознакомлен «06» марта 2024 г.  
Соискатель



С.В. Пичугова