

ОТЗЫВ

официального оппонента, д.м.н., профессора Пищальникова Александра Юрьевича 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

На мужскую фертильность может влиять широкий спектр факторов, от ожирения до гормонального дисбаланса и генетических заболеваний. Но даже при учете многих известных факторов риска и заранее, исключая самые уязвимые группы населения получается так, что мужская фертильность снижается уже около ста лет, начиная с 1940-х годов. Целый ряд масштабных исследований по всему миру показал, что количество активных сперматозоидов у мужчин за последние 60 лет снизилось более чем на 50 %. Без сомнения этот факт, наряду с другими причинами, является существенным в формировании неблагоприятной демографической ситуации во всем мире, в том числе и России. В последнее время ситуацию дополнительно усугубила новая коронавирусная инфекция (COVID-19), российские ученые обнаружили, что данная инфекция значительно ухудшает качество спермы. На проблему снижения рождаемости в стране обратил внимание Президент России в своем послании Федеральному собранию в 2024 году и предложил принять ряд мер, прежде всего социальных и культурных, для её решения.

Отличительной чертой последних лет является формирование нарушений репродуктивного здоровья в детском и подростковом возрасте, что особенно характерно для варикоцеле, диагностируемого, преимущественно, в этот период. В практике уролога-андролога проблема варикоцеле известна довольно давно, но, тем не менее, механизмы, лежащие в основе возможного негативного воздействия на мужскую фертильность, по-прежнему в значительной степени малоизучены. В практическом здравоохранении сохраняется гиподиагностика основных показателей, характеризующих состояние репродуктивного здоровья подростков с варикоцеле, особенно после выполнения варикоцелэктомии, которая выступает, по мнению многих исследователей, гарантом профилактики инфертильности. Это приводит к отсутствию диагностических, профилактических и лечебных мероприятий, ухудшает прогноз болезни. До сих пор нет единой точки зрения на вопрос: способствует ли варикоцелэктомия сохранению репродуктивного здоровья подростков, а бесплодие у пациентов с варикоцеле в анамнезе формируется в более поздние сроки при воздействии других, не связанных с варикоцеле, факторов. Именно поэтому, диссертационное исследование Пичуговой С.В., посвященное анализу факторов нарушения репродуктивного здоровья у подростков с варикоцеле, поиску причин развития инфертильности в пубертатный период, определению сроков их возникновения, является актуальным.

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

Диссертация является законченной научно-квалификационной работой, выполненной с применением современных методов исследования на репрезентативной выборке обследованных больных. Представленные в диссертации научные положения, выводы и рекомендации изложены четко и конкретно. Полученные результаты достоверны, обсуждение, заключение и выводы аргументированы, отвечают поставленным целям и задачам.

Достоверность и новизна полученных результатов

Диссертационная работа написана доступным языком, оформлена грамотно, иллюстрирована таблицами и рисунками. Автором подробно изложена методология исследования, полученные данные обработаны математически с использованием параметрических и непараметрических методов статистики. Выполнен анализ собственных результатов исследования в сопоставлении с данными отечественных и зарубежных авторов.

В диссертационной работе Пичуговой С.В. впервые выполнен детальный анализ возможных механизмов нарушения репродуктивной функции при варикоцеле у подростков, в том числе и не обусловленных варикоцеле после его оперативной коррекции в пубертатный период.

Автором впервые применено мониторирование основных показателей репродуктивного здоровья, доступных к исследованию в пубертатный период с 14 до 17 лет.

Впервые всесторонне оценено как влияние последствий варикоцеле, так и результатов варикоцелэктомии на репродуктивный потенциал подростков в отдаленном послеоперационном периоде, что позволило установить отсутствие негативного влияния на тестикулярную ткань.

Впервые выявлено, что в подростковом периоде после оперативного лечения варикоцеле изменение показателей спермограммы связано с нарушением подвижности сперматозоидов, обусловленной наличием условно-патогенной микрофлоры в урогенитальном тракте, а не ишемией и гипоксией тестикулярной ткани, предполагаемых при варикоцеле.

В работе впервые проведена оценка роли генетических факторов в нарушении репродуктивной функции при варикоцеле.

Впервые выполнено сравнение показателей репродуктивного здоровья подростков в зависимости от степени прогрессии варикоцеле и установлено отсутствие ее влияния на функцию гематотестикулярного барьера, эндокринную функцию, сперматогенез.

Показано, что более поздние сроки оперативной коррекции варикоцеле не привели

к ухудшению показателей репродуктивного здоровья.

Значимость для науки и практики результатов диссертации

Работа значительно дополняет и расширяет существующие концепции о роли варикоцеле в формировании бесплодия, что является теоретической основой для всесторонней оценки репродуктивного здоровья подростков после варикоцелэктомии. В практическом плане полученные результаты представляют собой данные для разных возрастных периодов такой сложной категории обследуемых, как подростки в активном пубертатном периоде не только с варикоцеле в анамнезе, но и здоровые. В ходе работы получены данные, отражающие функцию гематотестикулярного барьера и эндокринную функцию. Дана характеристика метаболического статуса, определены уровни цитокинов в сыворотке крови и эякуляте, показатели сперматогенеза в возрасте от 14 до 17 лет. Эти данные позволят более обстоятельно оценивать состояние репродуктивного здоровья именно в подростковый период.

Важным моментом работы является определение группы риска нарушения репродуктивной функции в подростковом возрасте – наличие бактериоспермии, патогенетически не связанной с варикоцеле.

В ходе работы было доказано, что изменения вен семенного канатика обусловлены не дисплазией, которая могла бы способствовать дальнейшему прогрессированию варикоцеле, несмотря на его хирургическое лечение, а компенсаторными реакциями в ответ на сформировавшуюся локально эндотелиальную дисфункцию.

Не установлено клинически значимой разницы в исследуемых показателях в зависимости от степени прогрессии варикоцеле, сроков оперативной коррекции.

Результаты работы используются в практической деятельности учреждений здравоохранения, внедрены в научно-исследовательскую деятельность лабораторий Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, в учебный процесс кафедры детской хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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 автором четко и аргументированно обоснован выбор темы, сформулированы цель исследования и задачи для ее решения, положения, выносимые на защиту. В литературном обзоре подробно освещено современное состояние проблемы, приведены данные литературы, достаточно противоречивые для адекватной оценки состояния репродуктивной функции подростков при варикоцеле.

Методики, используемые для выполнения поставленных задач, подробно описаны в главе «Материалы и методы» и являются современными. Их набор достаточен для выполнения иммунологических, гормональных, биохимических, спермиологических, морфологических, ультраструктурных исследований. Надежность и достоверность полученных результатов обеспечены применением корректных методов статистической обработки.

Результаты собственных исследований подробно представлены в соответствующей главе и дают исчерпывающее представление о формировании репродуктивного потенциала у подростков после варикоцелэктомии на протяжении четырех лет наблюдения. Автором проведен анализ всех возможных механизмов нарушения репродуктивной функции у подростков, в том числе и патогенетически не связанных с варикоцеле, в частности, выполнена оценка влияния генетических и бактериологических факторов.

Полученные в ходе работы результаты исследований систематизированы, обобщены и обсуждены в завершающем работу разделе «Обсуждение результатов». При обсуждении собственных результатов автор проводит глубокий анализ с использованием известной информации, что позволяет провести обоснованное и грамотное обобщение большого объема собственных данных.

Завершает работу Заключение, в котором полученные данные структурированы, приведены выводы, полностью соответствующие поставленным целям и задачам, сопоставимые с содержанием работы, основанные на результатах статистического анализа значительного количества фактических данных и логично вытекающие из них.

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

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

В целом диссертация «Иммунологические, гормонально-метаболические, генетические и бактериологические показатели в оценке репродуктивного здоровья подростков после варикоцелэктомии в пубертатный период с 14 до 17 лет», выполненная Пичуговой С.В., является самостоятельным и законченным научным трудом. Позиция автора научного исследования понятна и обоснована. Принципиальных замечаний к

содержанию и оформлению работы нет. В качестве дискуссии хотелось бы обсудить по выполненной диссертационной работе следующие вопросы, не влияющие на положительную оценку исследования:

1. Поскольку до настоящего времени, согласно данным литературы, продолжается дискуссия о роли варикоцеле в формировании мужской инфертильности, а варикоцелэктомия рассматривается как ее профилактика, почему Вы в качестве группы сравнения выбрали только здоровых подростков и не взяли подростков с варикоцеле (так называемая группа “патологического” контроля), которым по разным причинам не проводилась варикоцелэктомия до 17 лет?

2. Принимая во внимание все выводы, сделанные Вами по результатам исследования, глубокий анализ литературных данных по данной проблеме, как Вы считаете, всем ли детям с варикоцеле необходимо оперативное вмешательство независимо от степени прогрессии, в том числе при бессимптомном течении? Если да, то в каком возрасте это целесообразно делать?

3. Какими результатами Вашего исследования обоснованы практические рекомендации, касающиеся:

а) ежегодных профилактических осмотров подростков с диагностированным варикоцеле и после его хирургической коррекции с выполнением комплекса лабораторных тестов для оценки функционального состояния гонад (определение уровня антиспермальных антител, уровней ФСГ, ЛГ, тестостерона, эстрадиола) с целью своевременного выявления заболеваний репродуктивных органов, а также выявления репродуктивно значимых эндокринопатий (гипергликемия, дислипидемия), повышающих риск развития бесплодия в будущем?

б) проведения анализа эякулята подросткам по достижении ими 17 лет, имеющим варикоцеле в анамнезе, для принятия решения о дальнейшей тактике ведения пациента, исключения других причин нарушения репродуктивного здоровья?

Заключение. Диссертация 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» является законченной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой решена научная проблема, имеющая существенное значение для специальностей 3.2.7. Иммунология и 3.3.3. Патологическая физиология, медицинские науки, а именно дана оценка состояния фертильного потенциала подростков после выполнения варикоцелэктомии на протяжении пубертатного периода и на основании полученных результатов установлено, что у данной категории пациентов не происходит патологических изменений в иммунологических, гормональных, метаболических, генетических показателях, а также показателях спермограммы, изменения

в которых могли бы свидетельствовать о нарушении репродуктивного здоровья в возрасте с 14 до 17 лет.

По актуальности, научной новизне и практической значимости, диссертация полностью соответствует требованиям раздела II «Положения о присуждении ученых степеней» (утв. Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, с изменениями и дополнениями от 30.07.2014 г., 21.04.2016 г., 02.08.2016 г., ... 18.03.2023 г., 26.10.2023 г., 25.01.2024 г.), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор Пичугова С.В. достойна присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.2.7. Иммунология, 3.3.3. Патологическая физиология.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой педиатрии института
дополнительного профессионального образования
Федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования «Южно-Уральский
государственный медицинский университет» Минздрава России

7 марта 2024 года

А.Ю. Пищальников

Подпись д.м.н., профессора А.Ю. Пищальникова
ЗАВЕРЯЮ

Начальник управления кадров ФГБОУ ВО ЮУГМУ МЗ РФ



Д.С. Долгих

Название и адрес учреждения: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ЮУГМУ МЗ РФ). 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д.64, тел.: +7 351 232-73-71, +7 351 232-73-69, +7 351 731-69-13, E-mail: kanc@chelsma.ru, сайт: chelsma.ru

Отзыв официального оппонента Пищальникова А.Ю. поступил «12» марта 2024 г.
Ученый секретарь Совета 24.1.063.01

Ю.А. Журавлева

С отзывом официального оппонента ознакомлена «12» марта 2024 г.
Соискатель

С.В. Пичугова