

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО  
«Первый Санкт-Петербургский  
государственный медицинский  
университет имени акад. И.П. Павлова»

Министерства здравоохранения

Российской Федерации

академик РАН, д.м.н., профессор

Ю. С. Полушин

2024 года



### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Пичуговой Светланы Владимировны на тему: «Иммунологические, гормонально-метаболические, генетические и бактериологические показатели в оценке репродуктивного здоровья у подростков после варикоцелэктомии в пубертатный период с 14 до 17 лет», представленной на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.2.7. Иммунология и 3.3.3. Патологическая физиология.

#### Актуальность темы выполненной диссертации

В Российской Федерации одной из острых социальных и медицинских проблем в течение последних десятилетий сохраняется критическая демографическая ситуация, характеризующаяся падением коэффициента рождаемости и прогрессирующим снижением фертильного потенциала мужчин. Ежегодно увеличивается количество мальчиков, имеющих различные формы патологии репродуктивной системы, следовательно, предпосылки бесплодия формируются уже в различные периоды детства, отрочества, юношества. Варикоцеле рассматривается в качестве одной из наиболее распространенных причин мужской инфертильности, а его воздействие на функцию яичка в детском и подростковом возрасте и влияние

на дальнейшую фертильность изучено недостаточно, поскольку основная масса исследований проводилась взрослым мужчинам с диагностированным бесплодием, и варикоцеле рассматривалось как его причина. Современные литературные данные, затрагивающие вопрос о нарушении репродуктивной функции у подростков при варикоцеле и после его оперативной коррекции неоднозначны, довольно противоречивы, не всегда вписываются в имеющуюся концепцию о механизмах развития бесплодия при этой патологии.

Диссертационная работа С.В. Пичуговой направлена на решение актуальной задачи – оценке состояния репродуктивного здоровья подростков после хирургического лечения варикоцеле, которая выполнена с детальным изучением антиспермального иммунитета, баланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови и эякуляте, гормонального и метаболического статуса, определением влияния генетических факторов бесплодия и микрофлоры урогенитального тракта на фертильность в возрастной период с 14 до 17 лет, анализом сперматогенеза по окончании пубертатного периода. Комплексный мониторинг факторов, оказывающих негативное влияние на репродуктивный потенциал подростков после варикоцелэктомии имеет фундаментальное значение для понимания роли последствий варикоцеле в формировании бесплодия.

### **Связь с планом соответствующих отраслей науки**

Диссертационное исследование выполнялось в соответствии с планом научно-исследовательских работ Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии УрО РАН.

### **Характеристика 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 цитируемой литературы, иллюстрирована 20 рисунками, 37 таблицами. Библиография включает 373 источника (94 отечественных и 279 зарубежных).

Во «Введении» автором четко обоснован выбор темы, сформулированы цель исследования и задачи для ее выполнения, положения, выносимые на защиту. Современное состояние проблемы освещено в литературном обзоре, подробно изложены все патогенетические механизмы нарушения репродуктивной функции при варикоцеле, представлены литературные данные, противоречащие друг другу в существующей на сегодняшний день концепции о варикоцеле, как самой распространенной причине бесплодия.

В главе «Материалы и методы» описан широкий спектр методик, использованных автором при выполнении исследования. Все методы являются современными, выполнены на высокоточном оборудовании, что обеспечивает объективность и надежность полученных результатов. Статистическая обработка полученных данных выполнена адекватно.

Результаты проведенных автором исследований представлены в 3 главе. В ней отражена оценка иммунологических, гормонально-метаболических, генетических, спермиологических, морфологических показателей, характеризующих состояние репродуктивного здоровья обследованных подростков. Результаты исследований систематизированы, обобщены и обсуждены в завершающей работу главе «Обсуждение результатов».

Выводы диссертации четко сформулированы и логично вытекают из полученных автором результатов.

Работа написана грамотным языком, материал диссертации изложен логично. При обсуждении собственных результатов автор проводит глубокий анализ с использованием известной информации, что позволяет сделать

обоснованные и грамотные выводы из\* большого объема собственных данных.

В целом, содержание диссертации, ее оформление, характер изложения материала соответствует всем установленным критериям.

Автореферат диссертации структурирован, содержит логичное изложение наиболее важных результатов работы и список публикаций о теме диссертации. Все разделы автореферата в полной мере отражают основное содержание диссертации.

Результаты исследования Пичуговой С.В. прошли апробацию на различных научно-практических конференциях, съездах, симпозиумах и отражены в 19 научных работах, из них 14 – в изданиях, рецензируемых ВАК (по специальностям 3.2.7. Иммунология и 3.3.3. Патологическая физиология) и/или индексируемых в МБД – Scopus, RSCI, PubMed.

### **Достоверность и научная новизна**

Пичуговой С.В. впервые выполнен мониторинг иммунологических, гормональных показателей, позволяющий исключить негативное влияние основных патогенетических механизмов, приводящих к формированию инфертильности при варикоцеле – ишемия, гипоксия, гипертермия тестикулярной ткани и, как следствие, повреждение клеток Сертоли и клеток Лейдига. Доказано отсутствие повреждения гематотестикулярного барьера, эндокринной функции яичек, которые могли бы привести к бесплодию.

Показано, что цитокиновый профиль сыворотки крови не отражает провоспалительный статус вен семенного канатика при варикоцеле, несмотря на выявленные признаки эндотелиальной дисфункции.

Автором впервые проведена оценка роли генетических факторов (изменение кариотипа, делеции локуса AZF на Y хромосоме, мутации гена CFTR), которые обычно не учитываются при варикоцеле в качестве причин нарушения фертильности. Исследование показало, что частота их выявления не превышает 5% и не сопровождается нарушением сперматогенеза.

Впервые доказано, что риск развития патоспермии (нарушение подвижности сперматозоидов) при варикоцеле обусловлен бактериоспермией, фактором, который патогенетически не связан с варикоцеле, что требует более пристального внимания к инфекционным причинам нарушения репродуктивной функции.

В ходе исследования Пичуговой С.В. не установлено влияния степени прогрессии варикоцеле на изучаемые показатели и приоритета более раннего оперативного лечения варикоцеле.

Результаты работы продемонстрировали отсутствие нарушения репродуктивного здоровья у подростков с оперативной коррекцией варикоцеле, о чем свидетельствует нормальный сперматогенез.

Достоверность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, доказывается достаточным объемом проведенных исследований, выполненных с использованием современных и адекватных методов. Все цифровые данные подвергнуты качественной статистической обработке с использованием компьютерной программы Statistica 10, параметрических (критерий Стьюдента (t), с поправкой Бонферрони при множественном сравнении) и непараметрических (критерий Краскела-Уоллиса, обобщенный U-критерий Манна-Уитни) методов.

Обоснованность полученных результатов и выводов обеспечена соответствующим дизайном исследования, рациональным подбором групп сравнения, четким определением критериев включения и исключения обследуемых.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Диссертационная работа существенно дополняет и расширяет имеющиеся представления о патогенезе нарушения репродуктивной функции при варикоцеле. Автором убедительно доказано, что предполагаемые при варикоцеле нарушение гематотестикулярного барьера с образованием антиспермальных антител и нарушение эндокринной функции, приводящее к

снижению синтеза тестостерона, не реализуются у подростков после варикоцелэктомии. Не выявлено факторов, которые могли бы свидетельствовать о дальнейшем прогрессировании варикоцеле после его хирургического лечения и способствовать нарушению репродуктивной функции.

В практическом отношении значимость работы определяется формированием базы данных значений антиспермальных антител, цитокинов, гормонов, биохимических показателей в сыворотке крови, характерных для разных возрастных периодов; уровня антиспермальных антител и цитокинов в семенной плазме, значений спермограммы и результатов бактериологического исследования эякулята в 17 лет не только у подростков с варикоцеле, но и у здоровых подростков. Полученные результаты позволят комплексно оценивать изменения в репродуктивной сфере у подростков с варикоцелэктомией при последующем наблюдении.

Проведенная работа позволила определить группу риска нарушения репродуктивной функции в подростковом возрасте, которую составляют подростки с астенозооспермией, обусловленной условно-патогенной микрофлорой уrogenитального тракта.

В ходе исследования установлено, что реорганизация стенки вен семенного канатика при варикоцеле обусловлена компенсаторной трансформацией в результате локально сформировавшейся эндотелиальной дисфункции, о чем свидетельствуют выраженные морфологические изменения эндотелиоцитов, а не дисплазией сосудов, которая могла бы способствовать прогрессированию варикоцеле.

Доказано отсутствие клинически значимой разницы в исследуемых показателях и их влияния на репродуктивный потенциал у подростков с варикоцеле в зависимости от степени варикоцеле, сроков оперативной коррекции в возрасте с 14 до 17 лет.

## **Рекомендации по использованию данных и выводов диссертации**

Полученные данные могут быть использованы в научно-исследовательских наработках по разработке методов определения степени выраженности воспалительного процесса стенки сосудов при эндотелиальной дисфункции и урогенитального тракта на основании оценки цитокинового профиля сыворотки крови и эякулята, а также при разработке методов определения иммунологических факторов в патогенезе нарушения репродуктивной функции у мужчин. Результаты исследования необходимо использовать в оценке репродуктивного здоровья у подростков, имеющих андрологическую патологию, а также в период полового созревания для более раннего выявления отклонений и их своевременной коррекции. Результаты работы рекомендуется использовать в учебном процессе по дисциплинам «Детская хирургия», «Урология», «Андрология» высших медицинских учебных заведений. Полученные результаты необходимо учитывать специалистам центров репродуктивного здоровья.

## **Замечания и вопросы по работе**

Принципиальных замечаний по работе нет. В порядке дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. Существует ли взаимосвязь между уровнем антиспермальных антител и уровнями цитокинов?
2. В какой степени существует корреляция между уровнями одних и тех же цитокинов в сыворотке крови и в сперме?
3. При варикоцеле существуют ли нарушение проницаемости гематотестикулярного барьера, и если да, то зависит ли оно от выраженности функциональных нарушений сосудов мошонки?

Данные замечания и вопросы не носят принципиального характера, ни в коей мере не оказывают влияния на общую положительную оценку.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Пичуговой Светланы Владимировны на тему: «Иммунологические, гормонально-метаболические, генетические и бактериологические показатели в оценке репродуктивного здоровья у подростков после варикоцелэктомии в пубертатный период с 14 до 17 лет», является законченной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение фундаментальной проблемы, значимой для специальностей 3.2.7. Иммунология и 3.3.3 Патологическая физиология, медицинские науки, а, именно, доказано, на основании выполненных иммунологических, гормонально-метаболических, спермиологических исследований, характеризующих предполагаемые при варикоцеле патологические изменения тестикулярной ткани, а также генетических и бактериологических показателей, дающих представление о фертильном потенциале, что после хирургической коррекции варикоцеле в послеоперационном периоде не происходит нарушение функции гематотестикулярного барьера и формирования аутоиммунной формы бесплодия, отклонения эндокринных показателей и параметров сперматогенеза, которые могли бы свидетельствовать о нарушении репродуктивного здоровья подростков на протяжении пубертатного периода с 14 до 17 лет; показано, что в этом возрасте основной причиной патологических изменений показателей спермограммы является наличие бактериоспермии.

Таким образом, по своей актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, а также объему и уровню проведенного исследования диссертационное исследование 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, 26.10.2023 г., 25.01.2024г. ), а ее автор - Пичугова Светлана Владимировна – заслуживает присуждения ученой степени доктора



медицинских наук по специальностям: 3.2.7. Иммунология и 3.3.3. Патологическая физиология.

Отзыв обсужден и одобрен на совместном заседании кафедры иммунологии и кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, протокол № 47 от « 22 » февраля 2024 года.

Заведующий кафедрой иммунологии ФГБОУ ВО  
«ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»  
академик РАН, д.м.н., профессор

А.А. Тотолян

Заведующий кафедрой патологической  
физиологии ФГБОУ ВО  
«ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»  
д.м.н., профессор

Т.Д. Власов

197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8,  
тел. 8(812) 338-78-95, e-mail: info@lspbgmu.ru; <https://www.lspbgmu.ru/ru/>



Подпись руки заверяю: *Тотолян А.А.*  
Специалист по кадрам *Власов Т.Д.*  
М.А. Пицелёва  
« 25 » 03 / 2024 г.

Отзыв ведущей организации – ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский гос. медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России – поступил 11.03.2024 года

Ученый секретарь Совета 24.1.063.01

Ю.А. Журавлева

С отзывом ведущей организации ознакомлена 11.03.2024 года

Соискатель

С.В. Пичугова