

**УТВЕРЖДАЮ**

И.о. Первого проректора -  
Проректора по научной  
работе РУДН  
А.С. Борисова



» \_\_\_\_\_ 2024 г.

## **ОТЗЫВ**

ведущей организации - Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» о значимости диссертационной работы Галимова Камиля Шамилевича «Митохондриальная дисфункция сперматозоидов в патогенезе мужского бесплодия: молекулярные и генетические аспекты», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

### **Актуальность диссертационной темы**

Избранная тема исследования, поставленная цель и сформулированные автором задачи диссертационной работы соответствуют актуальным тенденциям и направлениям комплексных исследований в патологической физиологии. Актуальность темы диссертационного исследования определяется, прежде всего, высокой социальной значимостью проблемы, поставленной во главу угла данной работы. Нарушение нормального функционирования мужской репродуктивной системы является одной из важных причин значительного снижения рождаемости в нашей стране в последние годы. На сегодняшний день от 14 до 20 % супружеских пар репродуктивного возраста страдает бесплодием. В среднем каждая 7 пара в мире бесплодна и в половине случаев это связано с нарушениями репродуктивной функции мужчин.

Тенденция к росту мужского фактора в структуре бесплодного брака и ухудшение качества спермы диктует необходимость пристального изучения существующей проблемы. Совершенно не исследованы на уровне митохондрий механизмы реализации патогенных факторов внешней и внутренней среды на метаболический гомеостаз сперматозоидов. Одним из таких нерешенных вопросов является роль и место митохондрий сперматозоидов в генезе репродуктивных нарушений. В фокусе научных поисков причин и механизмов дисфункции митохондрий, в том числе при мужском бесплодии, находятся три основных направления: расстройства энергетического обеспечения, интенсификация окислительного стресса и апоптоза сперматозоидов. Это обусловлено участием митохондрий в синтезе макроэргических фосфатов и поддержании окислительно-восстановительного потенциала; регуляции скорости их пролиферации, дифференцировки, апоптоза и митофагии; генерации активных форм кислорода; реализации внутриклеточного сигналинга и других процессов, обеспечивающих подвижность жгутиков, капацитацию, акросомальную реакцию, активацию ооцитов и слияние гамет. В большинстве случаев изменения этих функций сперматозоидов ассоциированы с субфертильностью и/или бесплодием у мужчин.

Вышеуказанные положения позволяют утверждать, что выбранная тема исследования диссертации К.Ш. Галимова имеет большое научное и практическое значение.

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

Диссертационная работа Галимова К.Ш. выполнялась в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГАОУ ВО ПМГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и имеет тесную связь с одним из основных направлений фундаментальной медицинской науки, а именно выявлением молекулярных механизмов развития такого распространенного патологического состояния как бесплодие. В диссертации Галимова К.Ш. определен комплекс патофизиологических изменений в сперматозоидах на митохондриальном уровне и их дизрегуляция при

репродуктивных нарушениях, что является значимым для медицинской науки и практического здравоохранения.

### **Новизна исследования и полученных результатов**

Диссертация посвящена изучению роли митохондриальной дисфункции сперматозоидов в патогенезе нарушений оплодотворяющей способности эякулята. В диссертации убедительно показана тесная взаимосвязь этих нарушений с изменением биохимических показателей, генетических маркеров фертильности, а также свободнорадикальным гомеостазом у мужчин репродуктивного возраста. При сравнительной оценке биохимического состава спермальной плазмы у фертильных и инфертильных мужчин автору удалось обнаружить множественные корреляционные связи между отдельными показателями обмена и морфофункциональными параметрами сперматозоидов. Автором получены фактические данные о митохондриальной дисфункции сперматозоидов у бесплодных мужчин, характеризующиеся угнетением параметров энергетического потенциала, активацией процессов свободнорадикального окисления, нарушением состояния пиридинзависимых и тиолзависимых систем и других модуляторов фертильности.

Установлено также наличие взаимосвязи мутаций гена митохондриального цитохрома В (MT-CYB) и гена белка репарации ДНК XRCC1 у бесплодных мужчин с астенотератозооспермией и олигоастенотератозооспермией. Наличие такой корреляции является предиктором высокого риска мужского бесплодия. Получены сведения об ассоциации степени фрагментации ДНК сперматозоидов и величины окислительно-восстановительного потенциала эякулята у мужчин с идиопатическим бесплодием. Оценка окислительно-восстановительного потенциала эякулята, с учетом молекулярно-генетического профиля сперматозоидов, позволяет прогнозировать эффективность антиоксидантной терапии при мужском бесплодии.

## **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Основные результаты, полученные в ходе проведенного исследования, содержат новые научные сведения, дополняют и развивают существующие теоретические положения в области физиологии и патофизиологии репродукции.

Основные положения, представленные в диссертации К.Ш. Галимова, позволяют раскрыть закономерности сложных метаболических процессов в спермоплазме и нарушения их регуляции при расстройствах детородной функции неизвестной этиологии у мужчин. Автором выявлены молекулярно-генетические предпосылки дисфункции сперматозоидов, что может иметь значение для разработки таргетной терапии идиопатического бесплодия.

Определены наиболее информативные критерии прогнозирования снижения оплодотворяющей способности сперматозоидов, к числу которых относятся изменения энергетического статуса и дисбаланс основных метаболитов митохондрий, нарушение редокс-потенциала пиридиннуклеотидов эякулята, дефицит АТФ, цАМФ и ионов кальция как ключевых детерминант репродуктивной функции. Установлено также, что в патогенезе репродуктивных нарушений при тяжелых формах мужского бесплодия важная роль принадлежит изменениям активности митохондриальных ферментов – сукцинатдегидрогеназы и изоцитратдегидрогеназы, сопровождающимся снижением двигательной активности и выживаемости сперматозоидов.

Основные научные положения, выводы, рекомендации кандидатской диссертации представляют значимый интерес не только для патофизиологов, но и для репродуктологов и андрологов. Эти результаты могут быть использованы в работе перинатальных центров и клиник ВРТ.

### **Личный вклад автора**

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования, разработке его программы и методологии, сборе первичного

биологического материала и его обработке. Автор самостоятельно выполнил патентно-информационный поиск и анализ современной научной литературы. Автор принимал непосредственное личное участие в выполнении клинико-лабораторных и молекулярно-генетических методик, проведении статистической обработки и научного анализа полученных результатов, подготовке и написании текстов тезисов и статей по теме диссертации.

Галимовым К.Ш. лично написаны все разделы диссертационной работы, обобщены результаты морфологических, биохимических и молекулярно-генетических исследований, сформулированы положения и научные выводы.

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

Основные положения диссертационной работы следует включить в программу лекций и практических занятий для студентов высших медицинских учебных заведений по дисциплине «Патологическая физиология». Результаты исследования, выводы и практические рекомендации могут быть использованы в работе перинатальных центров и клиник ВРТ, включены в программы обучения ординаторов и аспирантов по специальности «Урология, андрология», а также в программы повышения квалификации врачей урологов, андрологов, врачей смежных специальностей на факультетах дополнительного профессионального образования. Немаловажным является то, что полученные данные в последующем могут стать основой для внесения дополнений в клинические рекомендации по изменению стратегии диагностики, профилактики и лечения мужского бесплодия.

### **Печатные работы по теме диссертации**

Результаты диссертационной работы нашли отражение в 13 опубликованных научных работах, в том числе 6 научных статьях в

изданиях, рекомендуемых ВАК при Минобрнауки России, Перечнем Сеченовского Университета, индексируемых в международных базах данных (Web of Science, Scopus, PubMed, Chemical Abstracts).

Также получено два патента Российской Федерации: «Способ диагностики фертильности эякулята при идиопатическом бесплодии» (№ 2789239) и «Способ прогнозирования идиопатического мужского бесплодия на основе анализа нуклеотидных вариантов в гене митохондриального цитохрома В» (№ 2800406).

### **Содержание диссертации, ее завершенность**

Диссертация построена по классической схеме, изложена на 133 страницах машинописного текста, состоит из введения, глав, посвященных обзору литературы, описанию материалов и методов исследования, изложению результатов исследования, а также из обсуждения, выводов и списка использованной литературы. Работа содержит 16 таблиц и 9 рисунков. Библиографический указатель включает 213 источников, из них 31 отечественный и 182 зарубежных, содержит преимущественно оригинальные и обзорные работы последних пяти лет (2019-2024).

Диссертационная работа характеризуется четкостью и последовательностью изложения материала. Диссертация выполнена на высоком научно-методическом уровне, с применением принципов доказательной медицины.

Основные положения диссертации, результаты и выводы отражены в автореферате. Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Во введении представлены актуальность, степень разработанности проблемы, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, положения, выносимые на защиту, степень достоверности результатов, публикации. Цель и задачи исследования сформулированы четко, соответствуют названию работы.

Литературный обзор изложен на 30 страницах, основан на авторитетных научных источниках, написан весьма обстоятельно и вводит в

курс проблемы. Продемонстрировано, что сведения по молекулярным механизмам развития идиопатического бесплодия довольно многочисленны, но приведенные в них данные неоднозначны и в ряде случаев противоречивы, что подчеркивает актуальность и своевременность проведенного исследования.

Глава «Материалы и методы» дает достаточную информацию о технической стороне исследования и дает исчерпывающее представление о методологическом оснащении работы, которое соответствует поставленным задачам. В диссертации использован широкий спектр современных клинико-лабораторных и молекулярно-генетических методов исследования и адекватных статистических приемов полученных результатов. Работа основана на исследовании эякулята 230 фертильных и бесплодных мужчин с помощью современных морфологических, биохимических и молекулярно-генетических методов, включая метод аллельной дискриминации TaqMan и секвенирование генов по Сэнгеру на автоматическом ДНК-анализаторе в режиме реального времени.

Главы 3, 4, 5 посвящены собственным исследованиям, содержат последовательное, систематическое описание полученных результатов, они хорошо иллюстрированы и характеризуются подробным и логичным изложением материала.

В третьей главе убедительно показано преимущество определения молекулярных маркеров фертильности перед рутинным анализом спермограммы. В частности, установлен оптимальный диапазон содержания кофермента НАД<sup>+</sup> в эякуляте фертильных мужчин, который равен 91-120 нмоль/10<sup>6</sup> сперматозоидов. Впервые показано, что изменение концентрации НАД<sup>+</sup> является чувствительным маркером развития идиопатического мужского бесплодия, а также может быть одним из критериев оценки успеха/неуспеха ЭКО/ВРТ. В четвертой главе дана характеристика роли мутации гена митохондриального цитохрома В и ассоциации полиморфных локусов rs25487 и rs415407 гена белка XRCC1 с патоспермией в развитии мужского бесплодия. В пятой главе представлены сведения о значении и

взаимосвязи дисбаланса окислительно-восстановительных систем эякулята и фрагментации ДНК сперматозоидов в генезе репродуктивной патологии и оценка позитивных и негативных эффектов контролируемой антиоксидантной терапии.

Обсуждение результатов выполнено квалифицированно, результаты собственных исследований автор интерпретировал в сопоставлении с новейшими данными отечественной и зарубежной литературы и обобщил в виде развернутого заключения. По полученным результатам оформлено 5 выводов, которые соответствуют целям и задачам диссертации. Автором также определены перспективы дальнейшей углубленной разработки темы.

### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Диссертация написана в полном соответствии с требованиями ВАК РФ, предъявляемыми к написанию диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук. Замечаний по оформлению и содержанию диссертации и автореферата нет. Работа заслуживает положительной оценки.

### **Заключение**

Таким образом, диссертация работа Галимова Камиля Шамилевича на тему «Митохондриальная дисфункция сперматозоидов в патогенезе мужского бесплодия: молекулярные и генетические аспекты», выполненная под руководством члена-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора Литвицкого Петра Францевича, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является самостоятельной завершённой научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача по изучению молекулярных механизмов развития идиопатического бесплодия у мужчин, имеющей существенное значение для патологической физиологии, что соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.



Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 №0692/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Галимов Камиль Шамилович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Настоящий отзыв подготовлен заведующим кафедрой общей патологии и патологической физиологии имени В.А. Фролова медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», доктором медицинских наук, профессором Благодоровым Михаилом Львовичем, обсужден и утвержден на заседании кафедры общей патологии и патологической физиологии имени В.А. Фролова медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», протокол № 6 от « 23 » апреля 2024 года.

Отзыв составили:

Заведующий кафедрой общей патологии и патологической физиологии имени В.А. Фролова медицинского института РУДН,  
доктор медицинских наук  
(3.3.3. Патологическая физиология),  
профессор

Директор медицинского института  
РУДН, доктор медицинских наук

  
М.Л. Благодоров  
  
А.И. Абрамов  


Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6.

Тел. (495) 787-38-03, (495) 434-42-12, (495) 434-66-82

e-mail: rector@rudn.ru; rudn@rudn.ru