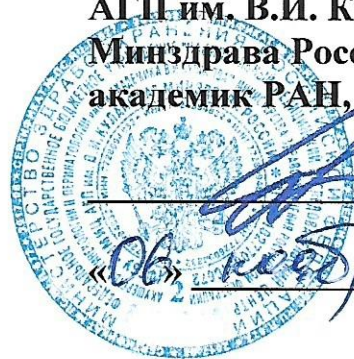


УТВЕРЖДАЮ:
Директор ФГБУ «НМИЦ
АГП им. В.И. Кулакова»
Минздрава России
академик РАН, профессор

Г.Т. Сухих

«06» ноября 2020 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической ценности диссертации Федотова Александра Викторовича «ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЯИЧЕК ПОСЛЕ ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 – «Патологическая анатомия»

Актуальность исследования

Диссертационная работа Федотова А.В. посвящена актуальной проблеме – нарушению сперматогенного эпителия у мужчин после черепно-мозговой травмы. В работе проведен комплексный, морфологический, морфометрический и иммуногистохимический анализ яичек мужчин репродуктивного возраста, погибших мгновенно и в различные временные промежутки после тяжелой черепно-мозговой травмы. Изучаемая тема особенно актуальна в свете возможности реализации репродуктивной функции у мужчин с повреждениями половых желез в программах вспомогательных репродуктивных технологий.

Несмотря на известное отрицательное влияние черепно-мозговых травм на мужские половые железы, в настоящее время нет данных об изменениях структуры сперматогенного эпителия с применением современных молекулярных и цитологических методов. Представленная диссертационная работа Федотова А.В. сопоставляет результаты цитологических повреждений как клеток сперматогенеза всех стадий, так и sustentоцитов и клеток Лейдига, что является несомненным научным и практическим достижением исследования.

Представленные Федотовым А.В. в работе данные о значительно выраженных изменениях в наиболее значимой фазе развития сперматогенных клеток — мейозе, позволяют прогнозировать возможные

нарушения в зрелых сперматозоидах (генетических, эпигенетических), что накладывает некоторую настороженность у пациента при реализации его репродуктивной функции в части рождения здоровых детей. Выявленный процесс развития так называемого «очагового» сперматогенеза после черепно-мозговых травм также служит признаком настороженности относительно возможности мужчины к реализации его репродуктивной функции. Именно поэтому актуальность диссертационного исследования Федотова А.В. не вызывает сомнений.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов, рекомендаций сформулированных в диссертации

Впервые в работе Федотова А.В. комплексно изучены повреждения клеток сперматогенеза в течение острого периода тяжелой черепно-мозговой травмы с применением современных цитологических и молекулярных методов. Обнаружены деструктивные процессы на стадиях делений стволовых клеток сперматогенеза — сперматогоний различных типов. Уникальное явление, описанное в настоящей работе — отсутствие *видимых* повреждений /деструктивных процессов в клетках, находящихся в процессе мейоза. Показано, что количество прелептотенных сперматоцитов (клеточная ассоциация III типа) и пахитенных сперматоцитов (клеточные ассоциации I, II, III, IV, V типов) остается практически стабильным при длительности травмы 1-3 дня.

Анализ сперматогенеза у лиц, погибших через 6-9 суток после черепно-мозговой травмы, показал дальнейшее нарастание деструктивных процессов, но при этом выявил начало процессов регенерации в сперматогониях. Данный факт является научной находкой автора представленной диссертации, активизацией регенерационного потенциала сперматогоний. С помощью методов иммуногистохимии, использование маркеров пролиферативной активности (PCNA, Ki-67, PNH3), позволило более точно выделить фазы клеточного цикла (G1, S, G2), оценить пул клеток в M фазе

(РННЗ), популяцию резервных сперматогоний, то есть приблизиться к изучению *репаративных возможностей сперматогенных клеток*. Данный факт является несомненным достоинством работы и, возможно, позволит продолжить исследования в области регенеративной медицины.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научные положения диссертационной работы основываются на грамотном методологическом подходе к исследованию. В своем исследовании автор поставил адекватную цель и сформулировал задачи для ее реализации. Для решения поставленных задач были применены адекватные методы исследования. Результаты исследования проиллюстрированы достаточным количеством микрофотографий и таблиц.

Научная обоснованность положений, результатов и выводов диссертационного исследования также характеризуется и подтверждается статистическим анализом фактического материала. Описания структур яичка соответствует приведенным в работе их изображениям.

Результаты, представленные автором, можно считать достоверными и значимыми, а на основании представленного объема морфометрических и иммуногистохимических данных можно говорить о репрезентативности исследования, а также возможности экстраполяции полученных данных на генеральную совокупность.

Представленные выводы диссертации объективно обоснованы, достоверны, базируются на полученных автором конкретных результатах и выявленных патогенетических закономерностях, соответствуют поставленным задачам.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Нарушение сперматогенеза у лиц, перенесших черепно-мозговую травму, может быть одной из причин снижения рождаемости. Использование

патогистологических, морфометрических и иммуногистохимических методов в диссертационном исследовании показало внутриклеточные нарушения мужских половых желез при тяжелых черепно-мозговых травмах. Детальная морфологическая оценка доказывает, что нарушения в стволовых клетках сперматогенеза имеют потенциальные негативные последствия для здоровья будущих детей.

Выявленный в диссертации факт слущивания зрелых сперматозоидов в просветы извитых семенных канальцев может послужить причиной проведения забора биологического материала (эякулята) для последующей криоконсервации и использования в программе «отсроченного отцовства». Интересно было бы в рамках расширения темы проанализировать качества слущенных сперматозоидов. В случае наступления абсолютного бесплодия (азооспермия) после черепно-мозговой травмы именно эти сперматозоиды помогли бы реализовать репродуктивную функцию мужчины.

Более того, обнаруженные Федотовым А.В. признаки торможения дифференцировки сперматогоний A_T в A_B также указывают на необходимость сбора биологического материала для последующей реализации репродуктивной функции мужчины.

Научные данные Федотова А.В. о состоянии эпителиосперматогенного слоя, а также процессах его восстановления вносят уникальный вклад в расширение практических знаний и позволяют продвинуться в теме культивирования клеток сперматогенеза, клеток Сертоли и интерстициальных клеток *in vitro*. Знания о процессах дифференцировки мужских половых клеток на ранних стадиях развития позволят подобрать наиболее оптимальные условия культивирования *in vitro*, что на настоящий момент является нетривиальной задачей.

Системный подход к оценке клеток сперматогенеза и комплексный анализ полученных данных морфологических исследований позволили Федотову А.В. сформулировать выводы, которые имеют как теоретическую, так и практическую значимость.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов работы

Полученные автором результаты исследований и запатентованный «Способ определения цитологического профиля сперматогенеза», используются при диагностике идиопатических форм мужского бесплодия в отделении урологии и трансплантации органов ГБУ РО «Областная клиническая больница», клинике «Мать и дитя» и в патологоанатомическом отделении НУЗ ЦКБ №2 им. Н.А. Семашко, ОАО «РЖД».

Результаты исследования используются при чтении лекций и проведении практических занятий на кафедре гистологии, патологической анатомии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова».

Личное участие автора

Автором самостоятельно проведен анализ литературы по теме исследования, произведен забор и препарирование тканевого материала для морфологического исследования, гистологическое и иммуногистохимическое описание микропрепаратов, проведен системный компьютерный стереологический анализ, разработан «Способ определения цитологического профиля сперматогенеза», критически оценены полученные результаты и проведен их анализ, статистическая обработка.

Структура диссертации традиционная. Работа написана хорошим литературным языком, текст изложен на 155 страницах машинописного текста. Диссертация иллюстрирована 50 photographиями хорошего качества, 3 таблицами и приложением из 10 таблиц. Список литературы включает 174 отечественных и зарубежных источника.

Представленная диссертационная работа позволяет полностью оценить проведенные исследования и полученные результаты. Выводы автора четко сформулированы, корректны и не противоречат результатам, изложенным в автореферате. По теме диссертации опубликовано 7 работ, 3 из которых в

изданиях, входящих в перечень рецензируемых научных изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук и ученой степени доктора наук. Материалы диссертации доложены на всероссийских конференциях. Получен один патент на изобретение.

Принципиальных замечаний по работе нет.

Заключение

Диссертация Федотова Александра Викторовича «Морфогенез изменений мужских половых желез при черепно-мозговой травме» является законченным научно-квалификационным трудом и содержит решение актуальной научной задачи – определение морфологических критериев повреждения структур яичек человека после черепно-мозговой травмы.

Результаты диссертационного исследования имеют большое научно-практическое значение для патологической анатомии и репродуктологии.

По своей актуальности, степени обоснованности научных положений и выводов, достоверности и новизне результатов, их значимости для науки и практики, полноте опубликованных материалов диссертация Федотова Александра Викторовича «Патоморфологические изменения яичек после тяжелой черепно-мозговой травмы», является законченной научно-квалификационной работой и соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 с изм., утв. Постановлением Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия, а ее автор Федотов Александр Викторович заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании межлабораторного семинара ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства,

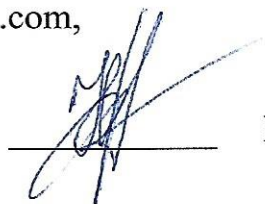
гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России (протокол №16 от 06 ноября 2020 года).

Заведующий 2-м патолого-анатомическим отделением
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр акушерства, гинекологии и перинатологии
имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор
e-mail: ashegolev@oparina4.ru,
тел.: +7 (495) 531-4444



Александр Иванович Щеголев

Ведущий научный сотрудник Отделения
вспомогательных технологий в лечении бесплодия
имени профессора Б.В. Леонова
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр акушерства, гинекологии и перинатологии
имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России
доктор биологических наук
e-mail: np.makarova@gmail.com,
тел.: +7 (495) 531-4444



Наталья Петровна Макарова

Подписи д.м.н., проф. Щеголева А.И. и д.б.н. Макаровой Н.П. заверяю:
Ученый секретарь ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр акушерства, гинекологии и перинатологии
имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России
к.м.н., доцент



Станислав Владиславович Павлович