

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Охоботова Дмитрия Александровича «Оценка эффективности современных методов лечения мужского бесплодия и возможности использования обогащенных клеточных культур», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.13. Урология и андрология

Диссертационная работа посвящена одной из важнейших андрологических проблем – лечению мужского бесплодия. Заболевание (N46 по МКБ-10) широко распространено и, несмотря на отсутствие клинической симптоматики, может серьезно осложнить качество жизни у пар. Кроме того, проблема усугубляется отсутствием на фармацевтическом рынке специализированных лекарств, предназначенных для лечения бесплодия у мужчин, а те, которые имеются обладают сомнительной эффективностью. В работе проанализированы возможности эффективного лечения современными методами мужского бесплодия и подробно освещены клинические возможности использования восстановительного потенциала обогащенных клеточных культур и их продуктов, как альтернативного метода лечения этого заболевания. Таким образом, тема настоящей диссертационной работы представляется актуальной и может быть применена в андрологии, репродуктологии, на базе клиник мужского и репродуктивного здоровья, а также в исследовательских центрах. Цель исследования: Улучшение результативности терапии пациентов с мужским бесплодием различной этиологии и разработка альтернативных современных методов лечения с помощью терапии стволовыми клетками и продуктами их секреции. Тема и содержание диссертации соответствует паспорту научной специальности 3.1.13 – урология и андрология по пунктам 1,2 и 3 паспорта научной специальности.

Научная новизна исследования

Впервые проведена оценка эффективности полного цикла лечения инфертильности у пар с мужским фактором инфертильности. Проанализированы неудачи и дан процентный прогноз на получение беременности в паре, где мужчины имеют то или иное заболевание, в том числе воспалительных заболеваний простаты (патент РФ № RU2408378C2 «Способ лечения хронического простатита»), нарушающее процессы сперматогенеза и фертильность. Впервые дана комплексная сравнительная оценка эффективности терапии культурами, обогащенными стволовыми и прогениторными клетками в различных тканеспецифичных вариантах и сочетаниях (патент РФ № RU2653779C1 «Способ стимуляции сперматогенеза»). Проведен ряд сравнительных анализов по изучению эффективности методов клеточной терапии на животных моделях. Подтверждена клинически значимая эффективность и превосходство билатеральной подкапсульной терапии культурами в ксеногенном, аллогенном и аутологичном вариантах над монолатеральной, доказана разница в клинической эффективности использования культур, полученных от старых и

молодых животных, исследован клинический эффект использования культур, полученных из плаценты и пуповины человека и их влияние на восстановление нарушенного сперматогенеза, гормонального фона и фертильности животных. Определена минимальная терапевтическая клеточная доза, которая обуславливает эффективность терапии, для различных видов культур. Проведен комплексный иммуногистохимический маркерный анализ тканей реципиентов с исследованием активности стволовости, функциональной активности, дифференцировки и пролиферации стволовых клеток до и после экспериментальной терапии клеточными культурами. Исследовано влияние различных индукторов клеточной дифференцировки и изучено их влияние на качество восстановления сперматогенеза. Впервые продемонстрирована безопасность использования кондиционированных сред с секретом культур стволовых/прогениторных клеток, выделенных из мезенхимальных клеток жировой ткани, и их возможности по восстановлению нарушенного сперматогенеза и гормонального фона у животных, в сравнении с использованием этой же клеточной культуры и контролем (патент РФ № RU2652902C1 «Способ стимуляции сперматогенеза»).

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведен комплексный анализ качества и эффективности восстановления сперматогенеза и фертильности в эксперименте, с помощью культур, обогащенных стволовыми/прогениторными клетками в ксеногенном, аллогенном и аутологичном вариантах на животной модели двухстороннего абдоминального крипторхизма. Определена минимальная терапевтическая доза клеток для эффективного восстановления сперматогенеза, для культур различных видов и происхождения. Подтверждена эффективность подкопсульного введения культур, обогащенных стволовыми/прогениторными клетками различного происхождения. Разработана методология всех компонентов и этапов терапевтического цикла, проверка фактора билатеральности введения и иммуногистохимический маркерный анализ всех этапов клеточной дифференцировки. Проведена оценка сравнительной эффективности лечения различных форм мужской инфертильности. Проведен анализ и выявлены корреляции взаимной факторной отягощенности и их влияния на успешность восстановления сперматогенеза. Проведены исследования восстановления функции сперматогенного эпителия кондиционированными средами с факторами роста (секретом) мезенхимальных стволовых и прогениторных клеток жировой ткани на крипторхической модели. На основе секрета стволовых и прогениторных мезенхимальных клеток жировой ткани человека создан стимулирующий препарат, который в настоящее время проходит I фазу клинических испытаний.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, не вызывает сомнений и обусловлена корректным дизайном исследования, достаточным количеством объектов исследования; высоким методологическим уровнем, с использованием современных методов иммуногистохимических исследований и статистического анализа.

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями ВАК. Выводы и практические рекомендации закономерно вытекают из полученных результатов, содержат признаки новизны и подтверждают положения выносимые на защиту.

Диссертация достаточно апробирована и освещена в ведущих рецензируемых журналах. Основные результаты работы представлены в 28 отечественных и зарубежных печатных работах, входящих в список рецензируемых журналов базы данных Scopus и PubMed, и рекомендуемых высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ журналах для публикации основных материалов диссертаций на соискание ученых степеней.

Заключение. На основании ознакомления с авторефератом заключаем, что диссертационная работа «Оценка эффективности современных методов лечения мужского бесплодия и возможности использования обогащенных клеточных культур» Охоботова Дмитрия Александровича на соискание учёной степени доктора медицинских наук, по актуальности, новизне полученных результатов, методологическому уровню, объёму выполненных исследований, теоретической и практической значимости, является завершённой научно-квалификационной работой и соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора наук согласно п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в ред. от 11.09.2021), предъявляемым к диссертациям, а ее автор Охоботов Дмитрий Александрович заслуживает присуждения учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.13 - Урология и андрология (Медицинские науки).

Ведущий научный сотрудник отдела андрологии и репродукции человека
НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, к.м.н.

 С.С. Красняк

« 25 » мая 2023 г.

Подпись ведущего научного сотрудника отдела андрологии и репродукции человека к.м.н. Красняка С.С. «заверяю»

Учёный секретарь НИИ урологии и интервенционной радиологии
им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России,
к.м.н.

 А.А. Никушина

Контактная информация:

Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (НИИ урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России); 105425, Россия, г. Москва, ул. Парковая 3-я, 51, стр.4. [https:// www.uroline.nmicr.ru](https://www.uroline.nmicr.ru) Тел. (499)110-40-67; E-mail: secr.urology@gmail.com