

ЗАКЛЮЧЕНИЕ диссертационного совета ДСУ 208.001.26 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

аттестационное дело № 74.01-07/247а-2023

решение диссертационного совета от 19 февраля 2024 года № 5

О присуждении Гасанову Натигу Гасан Оглы, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Персонализация методов хирургического получения сперматозоидов у пациентов с азооспермией в программах вспомогательных репродуктивных технологий» в виде рукописи по специальности 3.1.13. Урология и андрология принята к защите 25 декабря 2023г., протокол № 29/2 диссертационным советом ДСУ 208.001.26 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (Приказ ректора № 1201/Р от 05.10.2022г.).

Гасанов Натиг Гасан Оглы 1990 года рождения, в 2013 году окончил ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России по специальности «Лечебное дело».

С 2019 года соискатель Института репродуктивной медицины федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Гасанов Натиг Гасан Оглы работает в должности врача уролога и в должности младшего научного сотрудника отделения андрологии и урологии Института репродуктивной медицины федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации с 2017 года по настоящее время.

Диссертация на тему: «Персонализация методов хирургического получения сперматозоидов у пациентов с азооспермией в программах вспомогательных репродуктивных технологий», на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.13. Урология и андрология выполнена в Институте репродуктивной медицины федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Лоран Олег Борисович, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра урологии и хирургической андрологии, заведующий кафедрой

Официальные оппоненты:

Боровец Сергей Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра урологии с курсом

урологии с клиникой, профессор кафедры; Научно-исследовательский институт хирургии и неотложной медицины, Научно-исследовательский центр урологии, ведущий научный сотрудник

Ефремов Евгений Александрович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, факультет дополнительного профессионального образования, кафедра урологии, андрологии и онкологии, профессор кафедры

Оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации в своем положительном отзыве, составленном доктором медицинских наук, профессором Даренковым Сергеем Петровичем, заведующим кафедрой урологии указала, что диссертационная работа Гасанова Натига Гасан Оглы на тему: «Персонализация методов хирургического получения сперматозоидов у пациентов с азооспермией в программах вспомогательных репродуктивных технологий», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.13. Урология и андрология является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи - оптимизация методов хирургического получения сперматозоидов и улучшение результатов программ ВРТ у супружеских пар с азооспермией, имеющей существенное значение для урологии и андрологии, 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 г. № 0692/Р (с изменениями, утвержденными приказом №1179 от 29.08.2023г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Гасанов Натиг Гасан Оглы заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.1.13. Урология и андрология.

На автореферат диссертации поступили отзывы от: доктора медицинских наук, профессора кафедры урологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации – Гвасалия Бадри Роиновича; доктора медицинских наук, доцента, заведующего кафедрой урологии и андрологии лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации – Котова Сергея Владиславовича.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Соискатель имеет 8 опубликованных работ, все по теме диссертации (авторский вклад определяющий), общим объемом 2,7 печатных листа, из них 5 статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России; 3 статьи в журналах, включенных в международную базу данных Scopus.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации

1. Прогностические возможности протеомного анализа семенной плазмы у мужчин с азооспермией / А.Г. Бржозовский, Н.Л. Стародубцева, А.Е. Бугрова, А.С. Кононихин, В.В. Чаговец, Т.В. Шатылко, С.И. Гамидов, А.Х. Тамбиев, А.Ю. Попова, **Н.Г. Гасанов**, Т.Б. Бицоев, В.Е. Франкевич // **Андрология и генитальная хирургия.** – 2021. – Т. 22, №3. – С. 18-24. [Scopus]
2. Изолированное повышение уровня фолликулостимулирующего гормона как прогностический фактор негативного результата microTESE / С.И. Гамидов, Т.В. Шатылко, А.Ю. Попова, **Н.Г. Гасанов**, Н.К. Дружинина // **Андрология и генитальная хирургия.** – 2023. – Т. 24, №2. – С. 85-94. [Scopus]

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются известными специалистами в данной области и имеют публикации в рецензируемых журналах.

Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, выбрана в качестве ведущей организации в связи с тем, что она известна своими достижениями в области урологии и андрологии и имеет ученых, являющихся безусловными специалистами одного из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, которое соответствует профилю представленной диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Разработана прогностическая модель для выделения категорий пациентов с различной вероятностью благоприятного результата. Наилучшие

результаты попыток хирургического получения сперматозоидов наблюдались в группе пациентов с уровнем ингибина В более 89 пг/мл и суммарным объёмом яичек более 22.7 см³ – в этой категории частота получения сперматозоидов составила 87%. Минимальная частота получения сперматозоидов (ЧПС) наблюдалась у пациентов с уровнем ингибина В менее 68 пг/мл и ФСГ в диапазоне от 15.1 до 19.7 мМЕ/мл. В этой группе сперматозоиды не были получены ни в одном случае из нашей выборки. Любопытно, что при уровне ингибина В менее 68 пг/мл и более высоком уровне ФСГ (> 19.7 мМЕ/мл) процедуры хирургического получения сперматозоидов были более результативными (ЧПС 12%).

Впервые продемонстрированы неблагоприятные репродуктивные исходы у пациентов с азооспермией на фоне умеренного изолированного повышения уровня фолликулостимулирующего гормона. Был проведен анализ (post hoc) результатов microTESE при феномене изолированного повышения ФСГ, когда уровень ЛГ находился в пределах референсных значений. Было идентифицировано 145 таких пациентов. Сперматозоиды были получены у 17 из них. Таким образом, ЧПС у них была критически низкой и составила 11.7%. Частота рождения детей (ЧРД) в парах, к которым принадлежали эти пациенты, составила 4.8%. Добавление логической переменной, отражающей наличие изолированного повышения уровня ФСГ, для определения успеха попыток хирургического получения сперматозоидов, продемонстрировало, что этот феномен является независимым отрицательным предиктором (ОВ = 0.274; 95% ДИ = 0.148–0.506; $p < 0.001$).

[Гасанов, Н.Г. Изолированное повышение уровня фолликулостимулирующего гормона как прогностический фактор негативного результата microTESE/
С. И. Гамидов, Т. В. Шатылко, А. Ю. Попова, Н. Г. Гасанов, Н. К. Дружинина
// Андрология и генитальная хирургия. - 2023. - Т. 24. - № 2. - С. 85-94.]

Доказано отсутствие влияния андрологических факторов на частоту рождения детей при азооспермии в тех случаях, когда удаётся получить в достаточном количестве сперматозоиды приемлемого качества - пригодные

для криоконсервации или для использования в протоколе ICSI. При определении стратегии ведения бесплодной пары с азооспермией следует учитывать, что в случае успешного получения сперматозоидов вероятность рождения ребёнка после проведения процедуры ICSI зависит преимущественно от гинекологических факторов и возраста женщины.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

В настоящее время в лечении бесплодных мужчин с азооспермией применяют вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) с хирургическим забором сперматозоидов. Определение наличия сперматозоидов у пациентов с азооспермией возможно чаще при хирургическом вмешательстве, которые выполняются для забора сперматозоидов. Принципиально новых методов лечения НОА за последние десятилетия не предложено, и даже эффективность microTESE остаётся умеренной. Стоимость применения ВРТ и принципиальное несогласие многих пар на применение донорских сперматозоидов делают вопрос о прогнозировании результатов TESE и microTESE чрезвычайно актуальным. Важными направлениями являются поиск и изучение потенциальных предикторов исхода ВРТ с попытками применения сперматозоидов, полученных хирургическим путём, а также детальная оценка преимуществ и недостатков различных методов биопсии яичек и их придатков.

Методика microTESE, впервые описанная в 1998 г., постепенно стала наиболее часто применяемым методом получения сперматозоидов у мужчин с НОА [Schlegel P.N. Testicular sperm extraction., Hum Reprod 1999]. Это более совершенный вариант TESE, при котором используется микрохирургическая техника для обнаружения отдельных семенных канальцев, которые с большей вероятностью содержат сперматозоиды, чем остальные. Автор методики, Р. Schlegel, отметил, что мультифокальная биопсия с несколькими инцизиями белочной оболочки может существенно нарушить васкуляризацию яичка [Schlegel P.N., Su L.M., Hum Reprod 1997]. В связи с этим он рекомендовал ограничивать до минимума число инцизий при выполнении мультифокальной

TESE, чтобы снизить риск тестикулярной атрофии. MicroTESE, в отличие от мультифокальной TESE, дает возможность визуализировать сосуды при вскрытии белочной оболочки, что минимизирует риск их повреждения. Для microTESE используют такой же хирургический доступ, как и для MESA. После выведения яичка выполняют крупный срединный разрез tunica albuginea в аваскулярной зоне под 6–8-кратным увеличением. Диссекцию паренхимы яичка и поиск участков с нормальными семенными канальцами осуществляют под увеличением в 16–25 раз. С помощью микрохирургических инструментов проводят биопсию тестикулярной ткани из этих участков. Если нормальные канальцы обнаружить не удается, при биопсии иссекают любые внешне отличные от основной массы. Если все канальцы внешне одинаковы, для биопсии разные участки ткани выбирают произвольно. Тестикулярную ткань помещают в чашки Петри со средой для сперматозоидов, которые отправляют в лабораторию. Рану послойно ушивают [Esteves S.C., Miyaoka R., Agarwal A. Int Braz J Urol 2011]

На основании тщательного изучения большого клинического материала, включающая в себя 754 пациента, доказано, что клинико-лабораторные параметры, в том числе уровни фолликулостимулирующего гормона, ингибина В и объём яичек по отдельности не позволяют достоверно прогнозировать исход попытки получения сперматозоидов, но их сочетания позволяют выделить категории пациентов с разной вероятностью успеха биопсии яичка. Изложены наиболее значимые факторы, на которые можно ориентироваться для прогнозирования вероятности успешного хирургического получения сперматозоидов, что позволит точнее информировать пациента о его репродуктивном прогнозе. Был проведён анализ кривых рабочей характеристики приёмника (ROC-анализ) непрерывных переменных, которые в клинической практике могут использоваться как маркеры вероятности получения сперматозоидов в результате хирургических процедур (уровень ФСГ, тестостерона, ингибина В, объём яичек). Все переменные, за исключением уровня тестостерона,

оказались потенциальными маркерами успеха биопсии яичка ($AUC > 0.7$), хотя ни один из них не был достаточно достоверным для того, чтобы служить самостоятельным предиктором ($AUC > 0.9$). [Гасанов, Н.Г. Прогностические возможности протеомного анализа семенной плазмы у мужчин с азооспермией / Бржозовский А.Г., Стародубцева Н.Л., Бугрова А.Е., Кононихин А.С., Чаговец В.В., Шатылко Т.В., Гамидов С.И., Тамбиев А.Х., Попова А.Ю., Гасанов Н.Г., Бицоев Т.Б., Франкевич В.Е. // Андрология и генитальная хирургия. - 2021. - Т. 22. - № 3. - С. 18-24.].

Раскрыты данные об эффективности повторных биопсий яичка у пациентов после неудачных попыток хирургического получения сперматозоидов при необструктивной азооспермии. Впервые продемонстрировано наличие шансов на успешное получение сперматозоидов при повторной открытой микродиссекционной биопсии яичка при сертоликлеточном синдроме по данным первичного гистологического заключения. В нашу выборку вошло 59 пациентов, которым выполнялись повторные биопсии яичка. У пациентов с НОА при повторных попытках сперматозоиды были получены в 20 случаях (43.5%). К рождению ребёнка в результате ICSI привели 23.9% повторных биопсий. Наиболее благоприятные результаты наблюдались у пациентов, у которых при гистологическом исследовании после первой биопсии был подтверждён гипосперматогенез. Интересно, что при microTESE сперматозоиды было возможно получить даже при СКС по данным первичной биопсии в 4 из 12 случаев, хотя ни разу это не привело к рождению ребёнка. [Гасанов, Н.Г. Репродуктивный потенциал сперматозоидов, полученных хирургическим путем у пациентов с азооспермией / Гасанов Н.Г., Гамидов С.И., Шатылко Т.В. и др. // Экспериментальная и клиническая урология. - 2019. - № 3. - С. 126-132].

Изучена частота развития осложнений после хирургических методов получения сперматозоидов. Научно подтверждена и обоснована безопасность открытых микрохирургических методов биопсии яичек и придатков яичек.

Подтверждено отсутствие сильной линейной зависимости между эффективностью методов хирургического получения сперматозоидов и эндокринными параметрами. [Гасанов, Н. Г. Изолированное повышение уровня фолликулостимулирующего гормона как прогностический фактор негативного результата microTESE/ С. И. Гамидов, Т. В. Шатылко, А. Ю. Попова, Н. Г. Гасанов, Н. К. Дружинина // Андрология и генитальная хирургия. - 2023. - Т. 24. - № 2. - С. 85-94].

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

Рекомендовано для повышения качества сперматозоидов и сокращения количества циклов ICSI, которые потребуются для рождения ребёнка, пациентам с азооспермией и варикоцеле следует выполнять варикоцелэктомию перед попытками хирургического получения сперматозоидов. Наличие варикоцеле на момент выполнения биопсии яичка практически не влияет на частоту получения сперматозоидов (38.9% против 41.7%, $p = 0.5$) и частоту рождения детей (19.3% против 18%, $p = 0.147$), но увеличивает число циклов ICSI, требующихся для рождения одного ребёнка (медиана: 3 против 2, $p < 0.00001$); в парах, где мужчине ранее выполнялась варикоцелэктомия, этот показатель был ниже, чем в парах, где у мужчины было варикоцеле на момент выполнения биопсии яичка (медиана: 1 против 3; $p = 0.00072$) вне зависимости от вида операции. [Гасанов. Н.Г Варикоцеле и необструктивная азооспермия – с чего начать? / А.Ю. Попова, С.И. Гамидов, Р.И. Овчинников, Н.П. Наумов, Н.Г Гасанов // Андрология и генитальная хирургия. – 2017. – Том 18. - №4. – С. 77-80].

Определены основные виды осложнений биопсии яичка и их профилактика, что позволит минимизировать риск нежелательных явлений. [Гасанов, Н.Г Трудности в дифференциальной диагностике обструктивной и необструктивной азооспермии / Гамидов С.И., Шатылко Т.В., Тамбиев А.Х., Гасанов Н.Г., Попова А.Ю., Альравашдех А.А.А.// Вестник урологии. -2022. - Т. 10. - № 2.- С. 19-31.]

Представлены практические рекомендации, которые дадут возможность клиницистам изменить подход в лечении супружеских пар с азооспермией и впоследствии будут способствовать улучшению результативности методов ВРТ, снижению количества репродуктивных потерь, а также рождению детей.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

Теория согласуется с опубликованными данными по теме диссертации.

Идея диссертационного исследования базируется на анализе практики и обобщении глубокого клинического опыта, а само исследование выполнено на высоком методическом уровне с убедительным статистическим обоснованием полученных результатов [Gasanov. Natig Azoospermic men with isolated elevation of folliclestimulating hormone represent a specific subpopulation of patients with poor reproductive outcomes / Natig Gasanov, Safar Gamidov, Taras Shatylo, Alina Popova, Gennadiy Sukhikh // Clinical and Experimental Reproductive Medicine. - 2022. – Vol.49, №1 – P. 62-69. (Scopus)].

В работе использованы оригинальные данные, полученные в результате проспективного исследования, для сравнения результатов эффективности предложенных методик использованы данные исследований, полученных ранее по рассматриваемой тематике [Гасанов, Н.Г Репродуктивный потенциал сперматозоидов, полученных хирургическим путем у пациентов с азооспермией /Гасанов Н.Г., Гамидов С.И., Шатылко Т.В и др// Экспериментальная и клиническая урология. - 2019. - № 3. - С. 126-132.)

Использованы современные методики сбора и обработки исходной информации с использованием программы StatTech v. 2.4.8. Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова-Смирнова Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения, количественные данные описывали с помощью медианы (Me). Направление и тесноту корреляционной связи между двумя

количественными показателями оценивали с помощью коэффициента корреляции Пирсона (при нормальном распределении сопоставляемых показателей). Прогностическая модель, характеризующая зависимость бинарного исхода от факторов, представленных количественными показателями, была разработана с помощью ROC-анализа.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии автора на всех этапах исследования: в выборе темы исследования, разработке цели, задач и методов исследования, их теоретическом и практическом обосновании и реализации.

Автором выполнен анализ имеющейся научной литературы по теме диссертации, планирование работы, осуществлен сбор клинического материала и участие в проводимых пациентам операциях, выполнено последующее наблюдение пациентов в отдаленном послеоперационном периоде.

Автор лично проводил отбор и рандомизацию пациентов, их предоперационную подготовку, принимал участие во всех операциях, осуществлял динамическое наблюдение, послеоперационное обследование и тестирование пациентов. Автор самостоятельно провел сбор и формирование базы данных, проанализировал результаты лечения, выполнил статистическую обработку материала, сформулировал выводы и практические рекомендации.

За время работы над диссертационным исследованием Гасанов Натиг Гасан Оглы лично освоил технику микрохирургической биопсии придатков и яичек. Обосновал алгоритм методов хирургического получения сперматозоидов в разных клинических ситуациях.

Вклад Гасанова Натига Гасан Оглы является определяющим на всех этапах проведенного исследования, подготовке опубликованных научных работ и внедрении новых положений в практику. Диссертант принимал личное участие в апробации результатов исследования, в том числе выполнил доклады на всероссийских и международных урологических

научных конференциях и проводил подготовку основных публикаций по выполненной научной работе. Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Гасанова Н.Г. на тему «Персонализация методов хирургического получения сперматозоидов у пациентов с азооспермией в программах вспомогательных репродуктивных технологий» внедрены в отделении андрологии и урологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. ак. В.И.Кулакова».

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и полностью 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 №0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными приказом №1179 от 29.08.2023г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было.

Соискатель Гасанов Натиг Гасан Оглы ответил на задаваемые ему в ходе заседания вопросы и привел собственную аргументацию.

На заседании 19 февраля 2024 года диссертационный совет принял решение: За решение научной задачи – оптимизация методов хирургического получения сперматозоидов и улучшение результатов программ ВРТ у супружеских пар с азооспермией, имеющей существенное значение для урологии и андрологии.

Присудить Гасанову Натигу Гасан Оглы ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, присутствовавших на заседании, из них 6 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, из 20 человек, входящих в состав совета, утвержденного приказом ректора, проголосовали: за присуждение ученой степени – 16, против присуждения ученой степени – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Заместитель председателя
диссертационного совета
д.м.н., профессор



Кавалерский Геннадий Михайлович

Ученый секретарь
диссертационного совета
д.м.н., профессор

Тельпухов Владимир Иванович

«21» февраля 2024 года