

## УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор  
ФГАОУ ВО Первый МГМУ  
им. И.М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет)  
член-корреспондент РАН,  
доктор медицинских наук, профессор

А.А. Свистунов

20 23 г.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)**

на основании решения заседания кафедры патофизиологии Института Биодизайна и моделирования сложных систем научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Диссертация «Митохондриальная дисфункция сперматозоидов в патогенезе мужского бесплодия: молекулярные и генетические аспекты» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена на кафедре патофизиологии Института Биодизайна и моделирования сложных систем научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Галимов Камиль Шамилович, 1998 года рождения, гражданство Российская Федерация, окончил ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в 2022 году по специальности «Лечебное дело».

В 2022 году зачислен в число соискателей на очную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе высшего образования программе подготовки научно-педагогических кадров по специальности 3.3.3 Патологическая физиология.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 1710 от 30 мая 2023 года выдана в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова.

С 2023 года работает в должности ассистента кафедры патофизиологии института биодизайна и моделирования сложных систем ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова по настоящее время.

**Научный руководитель:**

Литвицкий Петр Францевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой патофизиологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования Галимова Камиля Шамиловича «Митохондриальная дисфункция сперматозоидов в патогенезе мужского бесплодия: молекулярные и генетические аспекты», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3 Патологическая физиология, принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Работа представляет собой комплексное исследование особенностей и закономерностей развития митохондриальной дисфункции сперматозоидов при мужском бесплодии и с теоретической и практической точек зрения вызывает существенный научный интерес. Это одна из немногих фундаментальных работ, в которой рассмотрена совокупность метаболических превращений и их регуляции, лежащих в основе нарушения энергетического обеспечения сперматозоидов при снижении их оплодотворяющей способности.

Автор владеет проблематикой, научным языком и терминологией. Сформулированные во введении цель и задачи исследования всесторонне и глубоко освещены в трех главах работы. Обсуждение содержит развернутое обоснование положений и выводов, а также рекомендации по их внедрению в практическую деятельность в центрах ВРТ для корректировки тактики ведения пациентов с идиопатическими формами бесплодия.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Диссертационное исследование Галимова К.Ш. посвящено актуальной проблеме современной медицины – мужскому бесплодию, а именно молекулярно-генетическим аспектам его развития, связанным с оценкой роли и места митохондрий сперматозоидов в патогенезе репродуктивных нарушений. Мультифакториальный генез мужской инфертильности предопределяет сложность патогенеза, создает объективные трудности в диагностике. В связи с этим вполне оправдан поиск возможных причин снижения оплодотворяющей способности сперматозоидов при идиопатическом бесплодии, частота которого достигает 44-70% случаев, с использованием достижений современной биологической науки. Установление диапазона изменений энергетических параметров эякулята, прежде всего, редокс-потенциала сперматозоидов, а также взаимосвязи их митохондриальной дисфункции с полиморфизмом генов цитохрома В и белка репарации ДНК XRCC1, позволит разработать новые подходы к совершенствованию методов диагностики и таргетной терапии мужского бесплодия.

- **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации,** состоит во включенном участии на всех этапах процесса выполнения работы, непосредственном участии в получении исходных данных и научных экспериментах, личном участии в апробации результатов исследования, разработке ключевых элементов экспериментальных моделей *in vitro*, выполненных при участии автора, обработке, анализе и интерпретации экспериментальных и клинических данных, подготовке основных публикаций по выполненной работе.

- **Степень достоверности результатов исследований**

Оценка достоверности результатов исследования выявила: результаты получены на современном сертифицированном оборудовании, использованные методики применялись в соответствии с поставленными задачами; теория, изложенная в диссертации, построена на известных, проверяемых данных, согласуется с опубликованными результатами научных исследований отечественных и зарубежных авторов по теме диссертации; идея базируется на обобщении сведений, имеющихся в литературе, доступной научной информации о молекулярных механизмах митохондриальной патологии при других заболеваниях; установлено качественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках по тематике исследования в смежных разделах патологической физиологии.

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

Проведено исследование молекулярно-генетических механизмов дисфункции митохондрий сперматозоидов при мужском бесплодии с определением основных характеристик их энергетического статуса. Выявлено снижение уровня АТФ и цАМФ, дисбаланс ключевых субстратов окисления и коферментов НАД/НАДН, ассоциации генотипа rs527236194 митохондриального цитохрома В МТ-СУВ, аллеля rs25487\*G и генотипа rs25487\*G белка XRCC1 с различными вариантами патоспермии.

Новыми являются данные о взаимосвязи показателя ДНК-фрагментации сперматозоидов и величины их редокс-потенциала при идиопатическом

бесплодии. Определение редокс-потенциала сперматозоидов с учетом их молекулярно-генетического профиля позволяет прогнозировать целесообразность и эффективность назначения антиоксидантов при мужском бесплодии.

Установлено, что оптимальное содержание кофермента НАД<sup>+</sup> в эякуляте составляет 91-120 нмоль/10<sup>6</sup> сперматозоидов, а также продемонстрировано, что отклонение концентрации НАД может быть маркером идиопатического бесплодия и одним из критериев оценки исхода ЭКО. На основе этих данных предложен способ диагностики фертильности эякулята при идиопатическом бесплодии (патент на изобретение № 2789239 от 31.01.2023 г.), основанный на определении НАД<sup>+</sup>.

Разработан также способ прогнозирования идиопатического мужского бесплодия на основе анализа нуклеотидных вариантов в гене митохондриального цитохрома В (патент на изобретение № 2800406 от 21.07.2023).

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Практическая значимость проведенных исследований заключается в выявлении молекулярно-генетических особенностей митохондриальной дисфункции сперматозоидов при мужском бесплодии, что открывает перспективы ее таргетной коррекции. Установлены информативные лабораторные показатели оценки энергетического статуса гамет и определены генетические маркеры повышенного риска развития идиопатического бесплодия. Для повышения эффективности терапии инфертильных пациентов предложено включение в стандартный алгоритм диагностики определение окислительно-восстановительного статуса сперматозоидов и предварительное тестирование антиоксидантной активности лекарственных препаратов на модельных системах *in vitro*.

Материалы исследования рекомендуются использовать в практике научных исследований этиопатогенеза мужского бесплодия, при разработке и апробации

методов его диагностики и терапии, а также при подготовке специалистов в образовательных учреждениях системы здравоохранения.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Основное содержание диссертационной работы и ее результатов полностью отражено в 17 научных публикациях автора, в т.ч. 2 патентах РФ. Галимовым К.Ш. опубликован ряд работ по исследованию молекулярных и генетических механизмов мужского бесплодия, сопряженных с митохондриальной дисфункцией сперматозоидов: роли и значению пиридиновых нуклеотидов и их редокс-потенциала, мутаций генов митохондриального цитохрома *c* и белка репарации ДНК XRCC1, функциональной активности митохондрий и фрагментации ДНК сперматозоидов, а также влиянию БАД на основе L-карнитина на свободнорадикальные процессы в модельных системах. Публикации К.Ш. Галимова объективно расширили знания и сложившиеся представления о фундаментальных механизмах нарушения функции митохондрий при мужском бесплодии, что открывает новые возможности повышения эффективности его диагностики и лечения.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Галимова Камиля Шамилевича на тему «Митохондриальная дисфункция сперматозоидов в патогенезе мужского бесплодия: молекулярные и генетические аспекты» внедрены в учебный процесс кафедры патофизиологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова при изучении дисциплины «Патофизиология», читаемой студентам по направлению подготовки лечебное дело, педиатрия. Акт № 286 от 27.07.2023 г.

- **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)**

Постановили: одобрить исследование в рамках диссертационной работы «Митохондриальная дисфункция сперматозоидов в патогенезе мужского

бесплодия: молекулярные и генетические аспекты» (исполнитель – Галимов К.Ш.). Выписка из протокола № 06-23 от 06.04.2023.

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертация соответствует специальности 3.3.3. Патологическая физиология, пункты: 2, 4, 6, 11.

- **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По результатам исследования автором опубликовано 13 работ, в том числе 5 научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 3 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer), 1 иные публикации по результатам исследования, 2 патента, 2 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета/ВАК при Минобрнауки России:

1). Роль митохондрий сперматозоидов в возникновении и развитии мужского бесплодия / П.Ф. Литвицкий, К.Ш. Галимов, Ю.Ю. Громенко, С.Ш. Галимова, И.Р. Гилязова // **Патологическая физиология и экспериментальная терапия.** - 2022. Т. 66, № 2. С. 72-79.

2). Мутации гена митохондриального цитохрома В (MT-CYB) в сперматозоидах пациентов из бесплодных семейных пар / К.Ш. Галимов, Ю.Ю. Громенко, И.Р. Гилязова, Э.М. Муратов, П.Ф. Литвицкий, В.Н. Павлов // **Патологическая физиология и экспериментальная терапия.** – 2023. Т. 67, № 1. С. 21-27.

3). Роль и место никотинамидных коферментов в диагностике бесплодия / Э.Ф. Галимова, Ю.Ю. Громенко, К.Ш. Галимов, И.Д. Громенко, П.Ф.

Литвицкий // **Медицинский вестник Башкортостана.** – 2023. Т. 18, № 1(103). С. 5-8.

4). Фрагментация ДНК сперматозоидов: связь с мужским бесплодием и методы коррекции / И.Д. Громенко, Э.Ф. Галимова, Р.И. Громенко, Д.Д. Громенко, К.Ш. Галимов, П.Ф. Литвицкий // **Патологическая физиология и экспериментальная терапия.** – 2023. Т. 67, № 3. С. 101-105.

5). Компьютерный анализ эякулята CASA: преимущества и перспективы / К.Ш. Галимов, И.Д. Громенко, Д.Д. Громенко, Э.М. Муратов, П.Ф. Литвицкий // **Медицинский вестник Башкортостана.** – 2023. Т. 18, № 1(103). С. 92-95.

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международные и индексируемые базы данных Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer:

1). The level of secondary messengers and the redox state of NAD<sup>+</sup>/NADH are associated with sperm quality in infertility / Sh. Galimov, J. Gromenko, K. Bulygin, K. Galimov, M. Sinelnikov // **J. Reprod. Immunol.** – 2021;148:103383. [Web of Science].

2). Влияние биологически активных добавок на основе L-карнитина на свободнорадикальные процессы в модельных системах / Ш.Н. Галимов, Ю.Ю. Громенко, И.Д. Громенко, К.Ш. Галимов, К.В. Булыгин, И.Р. Гилязова // **Вестник урологии.** – 2021. Т.14. №4. С.21-29. [Scopus].

3). Молекулярные механизмы мужского бесплодия: основные направления научного поиска / Ш.Н. Галимов, Ю.Ю. Громенко, К.Ш. Галимов, Е.С. Бодрова, К.В. Булыгин, П.Ф. Литвицкий // **Урология.** – 2022. № 4. С. 114-117. [Scopus]

Иные публикации по теме диссертационного исследования:

1). Окислительно-восстановительный потенциал эякулята: значение и принципы коррекции / С.Ш. Галимова, З.Г. Хайбуллина, К.С. Аверьянова, К.Ш. Галимов // **Уральский научный вестник.** - 2018. Т. 10. № 3. С. 046-051.

Патенты:



1). Патент № 2789239. Способ диагностики фертильности эякулята при идиопатическом бесплодии: № 2022130411: заявл. 24.11.2022: опубл. 31.01.2023 / Э.Ф. Галимова, С.Ш. Галимова, К.С. Мочалов, Ю.Ю. Громенко, Д.С. Громенко, И.Д. Громенко, К.Ш. Галимов, И.Р. Гилязова, В.Н. Павлов; заявитель, патентообладатель Башк. гос. мед. ун-т. – 8 с.

2). Патент № 2800406. Способ прогнозирования идиопатического мужского бесплодия на основе анализа нуклеотидных вариантов в гене митохондриального цитохрома в: № 2022131708, заявл. 06.12.2022: опубл. 21.07.2023 / Э.Ф. Галимова, С.Ш. Галимова, К.С. Мочалов, Ю.Ю. Громенко, Д.С. Громенко, И.Д. Громенко, К.Ш. Галимов, И.Р. Гилязова, В.Н. Павлов; заявитель, патентообладатель Башк. гос. мед. ун-т. – 8 с.

Материалы конференций по теме диссертационного исследования:

1). Прогностические маркеры фертильности и свободнорадикальные нарушения при мужском бесплодии / К.Ш. Галимов, Е.С. Бодрова, С.Ш. Галимова, К.С. Мочалов // Теоретические и прикладные аспекты естественнонаучного образования: материалы всерос. конф. (Чебоксары, 19 мая 2022 г.). - Чебоксары: Изд-во Чувашского ГПУ им. И. Я. Яковлева, 2022. С. 120-124.

2). Галимов, К.Ш. Функциональная активность митохондрий при идиопатическом бесплодии у мужчин / К.Ш. Галимов, Г.Р. Гилязова, Э.Д. Щербакова // Фундаментальная наука и клиническая медицина - человек и его здоровье: материалы XXV междунар. конф. (С-Пб, 16 апреля 2022 г.). - С-Пб: Изд-во «Сциентиа», 2022. С. 282-283.

**Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:**

1). «Фундаментальная наука и клиническая медицина. Человек и его здоровье», Санкт-Петербург, 2019, 2022.

2). Международный медицинский форум «Вузовская наука. Инновации», Москва, 2022.

3). XXI научная конференция с международным участием «Молодые ученые - медицине», Владикавказ, 2022.

4) XI научно-практическая конференция с международным участием «Путь в науку», Москва, 2022.

5) Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Современная наука, актуальные вопросы, достижения и инновации», Уфа, 2022.

6) XXXII Международная конференция Российской Ассоциации Репродукции Человека «Репродуктивные технологии сегодня и завтра», Казань, 2022.

7) Всероссийская научно-практическая онлайн-конференция «Фундаментальные исследования в медицине: актуальные вопросы, достижения и инновации», Уфа, 2023.

### **Заключение**

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 06.06.2022 г. № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на автора(ов).

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Галимова Камиля Шамилевича «Митохондриальная дисфункция сперматозоидов в патогенезе мужского бесплодия: молекулярные и генетические аспекты» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3 Патологическая физиология.

Заключение принято на заседании кафедры кафедры патофизиологии Института Биодизайна и моделирования сложных систем научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) .

Присутствовало на заседании 13 чел.

Результаты голосования: «за» – 13 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 2 от 18 сентября 2023 г.

### **Председательствующий на заседании**

Доктор медицинских наук, профессор,  
профессор кафедры патофизиологии  
Института Биодизайна и моделирования  
сложных систем научно-технологического  
парка биомедицины  
ФГАОУ ВО Первый МГМУ  
имени И.М. Сеченова  
(Сеченовский Университет)



О.Л. Морозова