

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

**доктора медицинских наук, профессора кафедры урологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Коренькова Дмитрия Георгиевича на диссертацию Потаповой Марии Кирилловны на тему «Эффективность низкоинтенсивной лазерной терапии при секреторном и аутоиммунном бесплодии у мужчин», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.13. Урология и андрология.**

### **Актуальность темы диссертационного исследования**

В настоящее время одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения является сохранение репродуктивного здоровья мужчин фертильного возраста. По данным статистики, в среднем, каждая 7-я семейная пара в мире бесплодна, и в половине случаев это обусловлено нарушением фертильности мужчин. В России около 17-24% браков являются бесплодными, при этом, одна из восьми пар сталкивается с проблемами при планировании первого ребенка, и одна из шести – при планировании второго.

Важно отметить, что 40-50 % случаев секреторного мужского бесплодия являются идиопатическими. В последние годы к одной из возможных причин идиопатического мужского бесплодия относят повышенную фрагментацию ДНК сперматозоидов. Целостность ДНК сперматозоидов является важным фактором для успешного оплодотворения и правильного развития беременности. Повышенная фрагментация ДНК сперматозоидов также может быть причиной неудач при выполнении процедур вспомогательных репродуктивных технологий. Для лечения пациентов с повышенной фрагментацией ДНК сперматозоидов в большинстве случаев используют антиоксидантную терапию, которая не всегда приводит к восстановлению фертильных свойств эякулята и зачатию в супружеских парах.

Другой формой мужского бесплодия, трудно поддающейся коррекции, является аутоиммунное, при котором происходит образование антиспермальных антител, обладающих спермагглютинирующим и сперматотоксическим действиями против неповрежденных форм сперматозоидов. Антиспермальные антитела в эякуляте выявляют у 7-15 % бесплодных мужчин. Выбор методов лечения аутоиммунного мужского бесплодия очень ограничен, и во многих случаях не удается обойтись без применения дорогостоящих процедур вспомогательных репродуктивных технологий.

Таким образом, проблема лечения секреторного и аутоиммунного мужского бесплодия сложна, многофакторна, недостаточно изучена, требует разработки новых эффективных, безопасных методов консервативной терапии, что и подтверждает высокую актуальность диссертационного исследования Потаповой М.К. «Эффективность низкоинтенсивной лазерной терапии при секреторном и аутоиммунном бесплодии у мужчин».

### **Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Обоснованность основных положений диссертации, выводов и практических рекомендаций подтверждается подробным статистическим анализом результатов проведенного лечения пациентов. Критерии включения и невключения пациентов, как и дизайн исследования, адекватны в отношении поставленных цели и задач. Объем клинического материала (131 пациент) достаточен для получения достоверных результатов. Справедливость полученных результатов также подтверждает их сравнение с таковыми в группах плацебо-лазеротерапии. Исследование является рандомизированным, слепым, плацебо-контролируемым. Для анализа полученных данных автором использованы современные методы статистики.

Выводы диссертации четко сформулированы, объективны, вытекают из содержания работы, соответствуют поставленным цели и задачам. Разработанные практические рекомендации подтверждают высокую ценность настоящего диссертационного исследования для клинической практики.

Полученные результаты имеют высокую степень обоснованности и достоверности, были опубликованы в 11 научных работах, среди которых 3 – в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых журналов и изданий из списка рекомендованных ВАК.

### **Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Научная новизна исследования заключается в том, что автором впервые оценено влияние низкоинтенсивной лазерной терапии в инфракрасном и красном спектрах на фрагментацию ДНК сперматозоидов при секреторном бесплодии у мужчин; доказано, что лазеротерапия способствует достоверному снижению данного показателя. Впервые разработаны математические модели, позволяющие персонализировано прогнозировать эффективность низкоинтенсивной лазерной терапии в инфракрасном и красном спектрах при секреторной олиго- и/или астено- и/или тератозооспермии и/или повышенной фрагментации ДНК сперматозоидов (получен патент № 2748895 «Способ прогнозирования эффективности низкоинтенсивной лазерной терапии при секреторной астенозооспермии»).

Также, Потапова М.К. впервые провела подробную многофакторную сравнительную оценку эффективности низкоинтенсивной лазерной терапии в инфракрасном и красном спектрах при секреторном мужском бесплодии как сразу после лечения, так и через один и два месяца после него, которая, в целом, показала сопоставимые результаты лечения.

Кроме того, автором впервые проведена комплексная оценка влияния низкоинтенсивной лазерной терапии в инфракрасном спектре на показатель MAR-теста, основные параметры спермограммы и фрагментацию ДНК сперматозоидов

при аутоиммунном мужском бесплодии; доказана эффективность лазеротерапии при значениях показателя MAR-теста не более 60%. На основании полученных результатов впервые разработаны математические модели, которые позволяют до лечения прогнозировать эффективность низкоинтенсивной лазерной терапии при аутоиммунном мужском бесплодии (получено решение о выдаче патента «Способ прогнозирования эффективности низкоинтенсивной лазерной терапии при аутоиммунном бесплодии у мужчин» заявка № 2020137153 от 11.11.2020 г.).

### **Значимость для науки и практики результатов диссертационного исследования, возможные конкретные пути их использования**

Практическая значимость диссертационной работы неразрывно связана с ее научной новизной. Наибольшее практическое значение имеет разработка персонифицированного подхода к определению эффективности низкоинтенсивной лазерной терапии в инфракрасном и красном спектрах для каждого пациента с секреторным бесплодием с учетом результатов обследования до лечения: спермограммы, степени фрагментации ДНК сперматозоидов, MAR-теста, уровня гонадотропных гормонов, данных ультразвукового исследования органов мошонки. Кроме того, появилась возможность предсказать результаты лазеротерапии в инфракрасном спектре при аутоиммунном мужском бесплодии с учетом давности заболевания, а также результатов рутинного обследования пациентов до лечения, а именно: спермограммы, MAR-теста, уровня гонадотропных гормонов, ультразвукового исследования органов мошонки. Разработанные прогностические алгоритмы обладают высокой предсказательной способностью и не имеют аналогов в отечественной и зарубежной литературе.

Учитывая то, что результатом низкоинтенсивной лазерной терапии явилось не только улучшение основных параметров эякулята, снижение фрагментации ДНК сперматозоидов, а также показателя MAR-теста, но и наступление беременности в супружеских парах как в естественном репродуктивном цикле, так и после процедур вспомогательных репродуктивных технологий, можно рекомендовать данный вид лечения в качестве метода прегравидарной подготовки при мужском факторе секреторного и аутоиммунного бесплодия. Проведение процедур низкоинтенсивной лазерной терапии не требует дорогостоящего оборудования, лечение эффективно и безопасно для пациентов.

Полученные выводы и практические рекомендации диссертационного исследования внедрены в работу Отделения вспомогательных репродуктивных технологий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта» (г. Санкт-Петербург); Отделения вспомогательных репродуктивных технологий акционерного общества «Международный центр репродуктивной медицины» (г. Санкт-Петербург), а также могут быть использованы в медицинских вузах при обучении студентов,

клинических ординаторов, а также слушателей программ повышения квалификации по специальности «урология».

### **Апробация диссертации**

Результаты диссертационного исследования представлены Потаповой М.К. на 5 российских и 3 зарубежных урологических конференциях и конгрессах.

### **Оценка содержания диссертации, ее завершенность**

Диссертация написана в классическом стиле, ее содержание изложено на 175 страницах машинописного текста. Состоит из введения, 5 глав, среди которых «Обзор литературы», «Общая характеристика пациентов, методы обследования и лечения», 2 главы собственных результатов и «Обсуждение полученных результатов», заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы (222 источника). Представлен богатый иллюстративный материал: 65 рисунков и 27 таблиц.

**Введение** содержит обоснование актуальности и новизны работы, кроме того, продемонстрирована степень разработанности темы исследования. Автором четко сформулированы цель и 4 задачи исследования. Представлены основные положения, выносимые на защиту, данные о внедрении результатов исследования, личное участие автора в выполнении работы.

В **главе I** «Обзор литературы» автор описывает эпидемиологию, этиопатогенез секреторного и аутоиммунного мужского бесплодия. Представлены современные подходы к лечению данных форм инфертильности. Большое внимание уделено анализу литературы о механизмах действия низкоинтенсивной лазерной терапии в инфракрасном и красном спектрах. Автор подробно описывает результаты отечественных и зарубежных экспериментальных исследований, проведенных для оценки влияния лазеротерапии на фертильные свойства эякулята. Также приведены клинические исследования, посвященные изучению эффективности низкоинтенсивной лазерной терапии при нарушении основных параметров эякулята у больных с секреторным бесплодием, публикации по данной тематике немногочисленны. Работы о влиянии лазеротерапии на фрагментацию ДНК сперматозоидов и показатель MAR-теста в клинической практике отсутствуют.

**Глава II** «Общая характеристика клинических наблюдений и методы обследования и лечения мужчин с секреторным и аутоиммунным бесплодием» содержит сведения о дизайне исследования и методах обследования больных. Пациенты, включенные в исследование, были разделены на две группы: «секреторное» и «аутоиммунное» бесплодие, каждая из которых путем рандомизации была разделена на подгруппы в зависимости от проводимого лечения: лазеротерапия в инфракрасном или красном спектре, плацебо-лазеротерапия. Автор приводит подробную характеристику больных с секреторным и аутоиммунным бесплодием на основании клинико-лабораторных данных, полученных до лечения.

Далее приведена разработанная автором собственная методика проведения низкоинтенсивной лазерной терапии в инфракрасном, красном спектрах и плацебо-лазеротерапии с указанием всех необходимых параметров лазерного излучения, зон воздействия на ткани яичек (с иллюстрациями), экспозиции, а также количества и периодичности процедур. Важно отметить, что рассчитанная энергетическая плотность лазерного излучения, равная  $1 \text{ Дж/см}^2$  является биостимулирующей, безопасной для пациентов. Кроме того, в данной главе подробно описаны использованные методы статистического анализа. Для создания моделей прогнозирования эффективности лазеротерапии был применен регрессионный и дискриминантный анализ.

**Глава III «Эффективность низкоинтенсивной лазерной терапии при секреторном и аутоиммунном мужском бесплодии»** посвящена оценке результатов лечения пациентов с секреторным и аутоиммунным бесплодием. Вначале приводятся результаты лазеротерапии в каждой подгруппе больных, как сразу после лечения, так и через один и два месяца после его окончания. Статистически доказана эффективность низкоинтенсивной лазерной терапии в инфракрасном и красном спектрах для улучшения основных параметров эякулята, таких как концентрация, прогрессивная подвижность, число морфологически нормальных форм сперматозоидов, а также снижения повышенной фрагментации ДНК сперматозоидов при секреторном мужском бесплодии. В подгруппах плацебо-лазеротерапии статистически значимого улучшения основных показателей спермограммы и степени фрагментации ДНК сперматозоидов после курса процедур не было.

Далее в главе приведены доказательства статистически значимого улучшения основных параметров эякулята, снижения повышенной фрагментации ДНК сперматозоидов и повышения концентрации общего и свободного тестостерона в плазме крови мужчин после курса низкоинтенсивной лазерной терапии по сравнению с плацебо-лазеротерапией.

Кроме того, содержатся сведения о результатах сравнительной оценки эффективности низкоинтенсивной лазерной терапии в инфракрасном и красном спектрах при секреторном мужском бесплодии, демонстрирующие сопоставимые результаты.

Также, в данной главе детально проанализированы результаты лазеротерапии в инфракрасном спектре при аутоиммунном мужском бесплодии. Автором установлено и статистически подтверждено, что показатель MAR-теста достоверно снижался после курса лазеротерапии при его исходном значении не более 60%. Полученный результат имеет большое практическое значение. Проведенное лечение оказалось эффективнее, чем в подгруппе плацебо-лазеротерапии.

Одним из основных критериев эффективности терапии мужского бесплодия является наступление беременности у супруг/половых партнерш пациентов. В диссертационном исследовании, проведенном автором, беременность наступила у

29 и 28 % супруг пациентов с секреторным бесплодием, получавших курс лазеротерапии в инфракрасном и красном спектрах, соответственно. У супруг мужчин с аутоиммунным бесплодием, получавших курс лазеротерапии в инфракрасном спектре, беременности наступили в 26 % случаев.

В главе IV «Прогнозирование эффективности низкоинтенсивной лазерной терапии при секреторном и аутоиммунном мужском бесплодии» Потапова М.К. представила разработанные математические модели (формулы), которые позволяют до лечения предсказать эффективность низкоинтенсивной лазерной терапии в инфракрасном спектре и красном спектрах при секреторной олиго- и/или астено-, и/или тератозооспермии, и/или повышенной фрагментации ДНК сперматозоидов; и в инфракрасном спектре для снижения антиспермальных антител в эякуляте при аутоиммунном бесплодии. Преимуществом представленных моделей является высокая предсказательная способность прогнозирования эффективности лазеротерапии.

На основании созданных моделей автором разработаны алгоритмы отбора больных с секреторным и аутоиммунным бесплодием для лазеротерапии в инфракрасном и красном спектрах, основанные на прогнозировании ее эффективности, которые не имеют аналогов в отечественной и зарубежной литературе, могут быть широко использованы в клинической практике (основаны на результатах рутинного обследования пациентов с бесплодием до лечения), помогают достичь персонифицированного подхода к выбору данного вида лечения,

**Глава V** содержит развернутое обсуждение полученных результатов.

В разделе «**Заключение**» автор подводит итоги проведенного исследования, акцентируя внимание на наиболее значимых результатах.

**Выводы и практические рекомендации** вытекают из полученных результатов и отвечают поставленным задачам диссертационной работы. Существенное значение имеют практические рекомендации, которые, без сомнения, важно использовать в клинической практике профильных медицинских учреждений, занимающихся вопросами репродуктивного здоровья.

Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы.

Принципиальных замечаний к диссертационному исследованию Потаповой М.К. нет. В качестве дискуссии заданы следующие вопросы:

1. В связи с чем было принято решение ограничиться определением антиспермальных антител только в эякуляте (MAR-тест), тогда как они могут содержаться и в плазме крови?
2. Почему одним из критериев невключения в исследование было варикоцеле II и III стадии?
3. С чем связано разное количество зон воздействия лазерного излучения на ткани яичка в инфракрасном и красном спектрах?

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Потаповой М.К. на тему: «Эффективность низкоинтенсивной лазерной терапии при секреторном и аутоиммунном бесплодии у мужчин» является законченной самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научно-практической задачи: улучшение результатов консервативной терапии секреторного и аутоиммунного мужского бесплодия с помощью физиотерапевтического воздействия лазерного излучения на ткани яичка – лазеротерапии в инфракрасном и красном спектрах, имеющей важное значение для современной урологии и андрологии, что полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (в редакции постановления Правительства РФ от 01.10.2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, а ее автор – Потапова Мария Кирилловна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.13. Урология и андрология.

Официальный оппонент

Доктор медицинских наук,  
профессор кафедры урологии  
федерального государственного бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования «Северо-Западный  
государственный медицинский университет  
имени И.И.Мечникова» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации

*Кореньков*  
\_\_\_\_\_ Д. Г. Кореньков  
“ 25 ” октября 2021 г.

Подпись доктора медицинских наук Д.Г. Коренькова заверяю.

*Ученый секретарь*

Федеральное государственное бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования «Северо-Западный  
государственный медицинский университет  
имени И.И.Мечникова» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации  
(ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России)  
191015, г. Санкт-Петербург, Кирочная улица, дом 41  
Тел.: 8(812) 543-00-25. e-mail: [kafurologie@szgmu.ru](mailto:kafurologie@szgmu.ru)

