ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 208.126.01 НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ЭНДОКРИНОЛОГИИ» МИНИСТРЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК

Аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от 20.06.2019г. №174

О присуждении Витязевой Ирине Ивановне, гражданке Российской Федерации, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Инновационные технологии в персонализированной диагностике и лечении инфертильных мужчин с эндокринопатиями и тяжелыми нарушениями сперматогенеза», по специальности 14.01.02 – Эндокринология принята к защите 04.03.2019 года, протокол № 167/1 диссертационным советом Д 208.126.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117036, г. Москва, улица Дмитрия Ульянова, 11, Приказ Рособрнадзора 21.12.2009 г. №2260-2851.

Соискатель Витязева Ирина Ивановна 1959 года рождения, в 1982 году окончила лечебный факультет 2-ого Московского ордена Ленина государственного медицинского института им. Н.И. Пирогова (в настоящее время Федеральное Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации), по специальности «Лечебное дело».

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Течение, ведение и исход беременностей после лечения методами

вспомогательной репродукции» защитила в 1999 году в диссертационном совете, созданном на базе Российского государственного медицинского университета.

Работает в должности заведующей лечебно-диагностическим отделением вспомогательных репродуктивных технологий Института репродуктивной эндокринологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена в Институте репродуктивной эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Научный консультант: Дедов Иван Иванович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Президент Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

Воробьев Сергей Владиславович - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии с курсом детской эндокринологии ФПК и ППС Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Назаренко Татьяна Алексеевна - доктор медицинских наук, профессор, директор Института репродуктивной медицины Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии» имени акад. В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Корнеев Игорь Алексеевич - доктор медицинских наук, профессор кафедры урологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова»,

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в своем заключении, подписанном Ворохобиной Натальей Владимировной, доктором медицинских наук, профессором, заведующей кафедрой эндокринологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова, указала, что диссертационная работа Витязевой Ирины Ивановны на тему «Инновационные технологии в персонализированной диагностике и лечении инфертильных мужчин с эндокринопатиями и тяжелыми нарушениями сперматогенеза» представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности эндокринология (14.01.02), является самостоятельным, законченным научно-квалификационным исследованием по актуальной теме, результаты которой имеют существенное значение для современной эндокринологии репродукции. В исследовании Витязевой И.И. решена важная проблема современной медицины – эффективная диагностика и лечение мужской инфертильности, позволяющая выявить особенности патогенетических механизмов нарушений сперматогенеза, своевременно диагностировать проблему и провести лечебные мероприятия для реабилитации репродуктивного потенциала мужчин методами вспомогательных репродуктивных технологий.

Соискатель имеет 22 научные работы по теме диссертации, из них 20 в отечественных рецензируемых журналах, рекомендованных для опубликования основных результатов диссертационной работы, иностранном журнале – 1; глава «Бесплодный брак и вспомогательные репродуктивные технологии при сахарном диабете» в книге Сахарный диабет и репродуктивная система, под редакцией Дедова И.И., 2016г.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Витязева И.И., Боголюбов С.В., Брагина Е.Е., Арифулин Е.А. Возможность получения сперматозоидов у мужчин с немозаичной формой синдрома Клайнфельтера в программах экстакорпорального оплодотворения. Обзор литературы и описание случая // Андрология и генитальная хирургия. – 2014. – № 3. – С. 16-25.
2. Витязева И.И., Алташина М.В., Трошина Е.А. Влияние нарушений жирового обмена на фертильность мужчин репродуктивного возраста и эффективность программ ЭКО // Проблемы эндокринологии. – 2014. – Т. 60. – № 5. – С. 34-42.
3. Витязева И.И., Алташина М.В., Мун Т.В., Трошина Е.А. Влияние ожирения на индекс фрагментации ДНК сперматозоидов и исходы программы ЭКО // Проблемы эндокринологии. 2015. – Т. 61. – № 5. – С. 48-55.
4. Витязева И.И., Алташина М.В., Разина О.Ю., Трошина Е.А. Изменение параметров эякулята и структуры сперматозоидов у мужчин с избыточной массой тела // Проблемы репродукции. – 2016. – №6. – С 132-140.
5. Витязева И.И., Алташина М.В., Разина О.Ю., Мун Т.В., Лютый Р.Ю., Боголюбов С.В., Бармина И.И. Показатели функциональной зрелости сперматозоидов при первичной оценке эякулята // Проблемы репродукции. – 2017. – 23(1). – С. 90-95.
6. Витязева И.И., Боголюбов С.В., Мун Т.В., Лютый Р.Ю., Бармина И.И., Алташина М.В., Разина О.Ю., Глинкина Ж.И., Дедов И.И. Собственные результаты лечения пациентов с немозаичной формой синдрома Клайнфельтера в программе ЭКО-ИКСИ-микро-TESE // Проблемы репродукции. – 2017. – 27(5). – С. 65-72.
7. Витязева И.И., Мун Т.В., Лютый Р.Ю., Разина О.Ю., Дедов И.И. Этиологические и патогенетические аспекты немозаичной формы синдрома Клайнфельтера // Проблемы репродукции. – 2017. – 26(4). – С. 24-32.
8. Богданов Ю.Ф., Спангенберг В.Е., Дадашев С.Я., Витязева И.И., Боголюбов С.В., Коломиец О.Л. Морфологическое проявление в профазе I мейоза

человека уникального сегмента ДНК // Цитология. – 2012. – Т. 54. – № 8. – С. 603-608.

9. Сафина Н.Ю., Яманди Т.А., Черных В.Б., Акуленко Л.В., Боголюбов С.В., Витязева И.И., Рыжкова О.П., Степанова А.А., Адян Т.А., Близнец Е.А., Поляков А.В. Генетические факторы мужского бесплодия, их сочетания и спермиологическая характеристика мужчин с нарушением фертильности // Андрология и генитальная хирургия. – 2018. – 19(2). – С. 40–51.
10. Яманди Т.А, Акуленко Л.В., Сафина Н.Ю., Витязева И.И. Боголюбов С.В., Мельник Я.И., Касатонова Е.В., Поляков А.В., Андреева М.В., Черных В.Б. Анализ потенциала фертильности мужчин с азооспермией и олигозооспермией тяжелой степени различной этиологии // Андрология и генитальная хирургия. – 2018. –19(3). – С. 60-69.
11. Коломиец О.Л., Лелекова М.А., Кашинцова А.А., Курило Л.Ф., Брагина Е.Е., Черных В.Б., Габлия М.Ю., Виноградов И.В., Витязева И.И., Боголюбов С.В., Спангенберг В.Е. Выявление нарушений мейоза и сперматогенеза методами световой, электронной и флуоресцентной микроскопии // Андрология и генитальная хирургия. – 2018. – 19(1). – С. 24-35.
12. Витязева И.И. Лечение бесплодия у мужчин с необструктивной формой азооспермии методом микродиссекционной техники извлечения сперматозоидов из ткани яичка в программе экстакорпорального оплодотворения с применением техники интрацитоплазмотической инъекции единичного сперматозоида. Обзор литературы // Андрология и генитальная хирургия. – 2014. – № 2. – С. 6-22.
13. Витязева И.И., Боголюбов С.В., Дедов И.И. Современные подходы к лечению азооспермии методом микро-ТЕСЕ в программе ЭКО/ИКСИ. Обзор литературы. Часть I // Проблемы эндокринологии. – 2012. – Т. 58. – № 5. – С. 66-74.
14. Витязева И.И., Боголюбов С.В., Дедов И.И. Современные подходы к лечению азооспермии методом микро-ТЕСЕ в программе ЭКО/ИКСИ.

Обзор литературы. Часть II // Проблемы эндокринологии. – 2013. – Т.59. – № 5. – С.47-60.

15. Дедов И.И., Макарова Н.П., Витязева И.И., Боголюбов С.В. Морфологические структуры сперматозоида, влияющие на эффективность оплодотворения методом ИКСИ (клиническая лекция) // Проблемы репродукции. – 2010. – № 3. – С. 64-67.
16. Боголюбов С.В., Витязева И.И., Макарова Н.П., Львова А.Г. Клиническое ведение пациентов с тератозооспермией в циклах вспомогательных репродуктивных технологий // Доктор.Ру. – 2009. – № 6-2 (50). – С. 34-38
17. Bogdanov Y.F., Spangenberg V.E., Dadashev S.Y., Kolomiets O.L., Vityazeva I.I., Bogoliubov S.V. Morphological manifestation of unique DNA segments in human meiotic prophase I // Cell and Tissue Biology. – 2012. – T.6. – N.5-6. – C.407-411.
18. Витязева И.И., Боголюбов С.В., Иловайская И.А., Макарова Н.П., Львова А.Г. Бесплодный брак у пациентов с сахарным диабетом // Сахарный диабет. – 2009. – № 4. – С. 6-9.
19. Витязева И.И. Инновационные технологии в лечении бесплодия у пациентов с эндокринопатиями // Доктор.Ру. – 2009. – № 6-2 (50). – С. 39-42.
20. Витязева И.И., Дедов И.И. Сахарный диабет и репродуктивная система. Глава «Бесплодный брак и вспомогательные репродуктивные технологии при сахарном диабете» // МИА, Москва. 2016. – С. 149-176.
21. Брагина Е.Е., Витязева И.И., Кашинцова А.А., Лелекова М.А., Спангенберг В.Е., Боголюбов С.В., Габлия М.Ю., Виноградов И.В., Коломиец О.Л. Особенности ультраструктуры базальной мембраны семенных канальцев, мейоза и сперматогенеза у пациентов с азооспермией // Андрология и генитальная хирургия. – 2019. - 20(1). – С.53–64.

На автореферат диссертации поступили отзывы:

1. ХАЛИМОВА ЮРИЯ ШАВКАТОВИЧА - доктора медицинских наук, профессора, начальника кафедры военно-полевой терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, заместителя главного терапевта Министерства обороны (МО) РФ, главного эндокринолога МО РФ, главного эндокринолога Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга

2. БИРЮКОВОЙ ЕЛЕНЫ ВИКТОРОВНЫ - доктора медицинских наук, профессора кафедры эндокринологии и диабетологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации

3. ЧЕРНЫХ ВЯЧЕСЛАВА БОРИСОВИЧА - Доктора медицинских наук, заведующего лабораторией генетики нарушений репродукции Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»

4. КОЛОМИЕЦ ОКСАНЫ ЛЕОНИДОВНЫ - доктора биологических наук, профессора, заведующей лабораторией общей цитогенетики Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института общей генетики имени Н.И. Вавилова Российской академии наук

5. БРАГИНОЙ ЕЛИЗАВЕТЫ ЕФИМОВНЫ - доктора биологических наук, старшего научного сотрудника Научно-исследовательского института физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского, Московского Государственного Университета имени М.В. Ломоносова.

6. ГЗГЗЯНА АЛЕКСАНДРА МКРТИЧЕВИЧА - доктора медицинских наук, руководителя отделения вспомогательных репродуктивных технологий Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и репродукции имени Д.О. Отта»

7. ШИЛОВОЙ НАДЕЖДЫ ВЛАДИМИРОВНЫ - доктора медицинских наук, заведующей лабораторией цитогенетики Федерального государственного

бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»

Отзывы положительные, подчеркивают научную и практическую ценность полученных результатов в диссертации Витязевой И.И., замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их компетентностью в области репродуктивной эндокринологии, вспомогательных репродуктивных технологий при лечении инфертильных мужчин с тяжелыми нарушениями сперматогенеза (азооспермией) и бездетных мужчин с избыточной массой тела и ожирением.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований получены новые факты и разработана новая концепция, существенно дополняющая представления об этиологии, патогенезе и диагностике типов азооспермии, и способах преодоления тяжелых форм мужского бесплодия. Предложена патогенетическая модель организации и механизмы тяжелых нарушений сперматогенеза, доказывающая многоуровневость поломок сперматогенеза с учетом комплексного диагностического подхода – от макроповреждений (тканевого) до ультраструктурных и молекулярно-клеточных с использованием патоморфологического, электронно-микроскопического исследований и иммуноцитохимического анализа синаптонемных комплексов сперматоцитов I порядка.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что изложены положения, которые значительно расширяют знания об этиологии и патогенезе нарушения сперматогенеза. Доказана эффективность введения в алгоритм обследования мужчин с азооспермией методов ультраструктурной оценки сперматогенеза. Обоснована эффективность мультифокальной микродиссекции тестикулярной ткани как наиболее эффективного и технически щадящего метода не только для извлечения сперматозоидов для оплодотворения в программах ЭКО-ИКСИ, но и оценки состояния сперматогенеза. На основании патоморфологических, электронно-микроскопических и

иммуноцитохимических методов исследования по оценке синаптонемных комплексов сперматоцитов I порядка биоптатов тестикулярной ткани (не используемые в рутинной практике), выявлены особенности нарушений сперматогенеза на геномном и постгеномном уровнях. При оценке эндокринно-метаболического статуса инфертильных мужчин с избыточной массой тела и ожирением установлено отрицательное влияние повышения индекса массы тела на ультраструктурные изменения сперматозоидов и макроскопические параметры эякулята, негативно влияя на эффективность программ ЭКО. Определена прогностическая значимость физикальных, гормонально-метаболических факторов для оценки сперматогенеза и возможного извлечения тестикулярных сперматозоидов при первичном гипергонадотропном гипогонадизме немозаичной формы синдрома Кляйнфельтера. Полученные результаты диссертационной работы расширили представления о сложном механизме нарушения сперматогенеза на геномном уровне.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что на основании положений, разработанных применительно к проблематике диссертации, созданы и успешно внедрены в практическое здравоохранение новые алгоритмы диагностики типов азооспермии на основании микрохирургических методов извлечения тестикулярных сперматозоидов и специфических молекулярно-цитогенетических методов исследования (кариотипирование, делеции генов AZF региона Y-хромосомы, мутации и полиморфизмы генов муковисцидоза (*CFTR)* и андрогенового рецептора *(AR))*. Определены особенности мужчин с гипергонадотропным гипогонадизмом при немозаичной форме синдрома Кляйнфельтера, выявлены предикторы успешного извлечения зрелых сперматид у данной категории пациентов. Разработана тактика отбора мужчин с азооспермией для выбора метода извлечения сперматозоидов. Установлена высокая информативность исследований при азооспермии на геномном и постгеномном уровнях для оценки рисков анеуплоидии в программах экстракорпорального оплодотворения с применением техники

интрацитоплазматической инъекции единичного сперматозоида (ЭКО-ИКСИ) и выбора метода оптимальной реализации репродуктивной функции мужчины. Обоснована необходимость проведения преимплантационного генетического тестирования (ПГТ-А) для исключения анэуплоидии и выраженного мозаицизма для бластоцист, образовавшихся после оплодотворения тестикулярными/эпидидимальными сперматозоидами, а также бластоцист, полученных в программах ЭКО или ЭКО-ИКСИ от мужчин с ожирением. Предложены пути увеличения вероятности извлечения тестикулярных сперматозоидов путем модернизации медикаментозной терапии перед операцией, предусматривающей коррекцию андрогендефицитного состояния и стимуляцию остаточных очагов сперматогенеза у мужчин с необструктивной и смешанной формами азооспермии. Разработаны и внедрены алгоритмы обследования и ведения мужчин с различными типами азооспермии и инфертильных мужчин с патозооспермией при избыточной массе тела и ожирении. Показано, что персонификация подходов к репродуктивной реабилитации мужчин с нарушениями сперматогенеза повышает эффективность программ ВРТ, обеспечивая рождение здорового потомства, даже без использования донорской спермы.

Диссертационная работа Витязевой Ирины Ивановны может служить основой для дальнейших научных исследований в области изучения этиологических и патогенетических механизмов влияния нарушений сперматогенеза на репродуктивную функцию и новых методов реабилитации мужского здоровья и долголетия.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что обоснованность полученных выводов и практических результатов подтверждается большим количеством клинических наблюдений, включенных в исследование, длительным периодом наблюдения (8 лет) и мониторингом наблюдения за метаболическим и гормональным статусом мужчин после проведенных микрохирургических вмешательств на гонадах; определением фертилизационных свойств тестикулярных и эпидидимальных сперматозоидов

в «свежих» и КРИО-протоколах, частоты наступления клинической беременности, наблюдением и анализом ее течения, здоровья рожденных детей, а также методологически правильно спланированным дизайном исследования, современным высокотехнологичным уровнем обследования и методов лабораторных исследований, в том числе генетических и иммуноцитохимических по анализу синаптонемных комплексов распластанных сперматоцитов I порядка.

Личный вклад соискателя состоит в его непосредственном участии как в планировании, так и в выполнении исследования на всех его этапах: анализ современных литературных источников, на основании которых написан обзор литературы, в разработке основной концепции и дизайна исследования; а также в анализе наступивших беременностей и их исходов, здоровья родившихся детей; формировании базы данных, статистическом анализе полученных результатов; в формулировке выводов и практических рекомендаций; разработке алгоритмов обследования и лечения инфертильных мужчин с азооспермией и мужчин с избыточной массой тела и ожирением. Публикации по теме диссертации являются результатом научной деятельности автора.

В диссертации Витязевой Ирины Ивановны «Инновационные технологии в персонализированной диагностике и лечении инфертильных мужчин с эндокринопатиями и тяжелыми нарушениями сперматогенеза», соблюдены критерии, установленные пунктом 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней», с изменениями, утвержденными Постановлением Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335 «О внесении изменений в Положении о присуждении ученых степеней».

В диссертации, являющейся законченной научно-квалификационной работой, решена важная актуальная задача эндокринологии по изучению этиологии и патогенеза нарушений репродуктивной функции мужчин при тяжелой форме патозооспермии и эндокринопатиях, а также эффективной

диагностики и лечения мужской инфертильности, что позволяет персонализированно своевременно диагностировать проблему и провести лечебные мероприятия для реабилитации репродуктивного потенциала мужчин методами вспомогательных репродуктивных технологий. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

На заседании 20.06.2019г. диссертационный совет принял решение присудить Витязевой Ирине Ивановне ученую степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 22 человек, из них 22 доктора наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 31 человека, входящего в состав совета, проголосовали: за – 21, против – нет, недействительных бюллетеней - 1.

Зам. председателя диссертационного совета
Академик РАН Шестакова М.В.

Ученый секретарь диссертационного совета
Доктор медицинских наук Суркова Е.В.

Дата «21» июня 2019 г.