

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.045.01
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ЭНДОКРИНОЛОГИИ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА НАУК**

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета 02.03.2023 г. № 222

**О присуждении Бобкову Даниилу Николаевичу, гражданину
Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.**

Диссертация «Тестикулярная антиоксидантная активность у мужчин с висцеральным ожирением» по специальности 3.1.19. Эндокринология (медицинские науки) принята к защите 01.12.2022 г. (протокол № 217/1) диссертационным советом 21.1.045.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, Приказ Рособнадзора 21.12.2009 г. №2260-2851.

Соискатель Бобков Даниил Николаевич, 1994 года рождения, в 2017 году окончил лечебный факультет Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Лечебное дело», диплом № 107731 0081676.

С 2017 по 2019 год проходил обучение в клинической ординатуре на кафедре эндокринологии №1 по специальности «Эндокринология» во

ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

С 2019 по 2022 год обучался в очной аспирантуре по направлению «Клиническая медицина» в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Диссертация выполнена на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: Роживанов Роман Викторович, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отделения андрологии и урологии, профессор кафедры эндокринологии Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Официальные оппоненты:

– **Ефремов Евгений Александрович**, доктор медицинских наук, профессор кафедры урологии, андрологии и онкоурологии ФДПО Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

– **Воробьев Сергей Владиславович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии (с курсом детской эндокринологии) Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Ростовский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

– дали положительные отзывы на диссертацию.

В рамках дискуссии в отзыве Ефремова Евгения Александровича были обсуждены следующие вопросы:

1. Можно ли экстраполировать полученные автором результаты в

отношении качества эякулята на другие типы фармакотерапии ожирения?

С высокой долей вероятности можно экстраполировать результаты, потому что основной эффект предположительно больше обусловлен снижением массы тела, а не особенностями молекулы лираглутида, что сочетается с улучшением качества эякулята на втором этапе; однако вероятность этой экстраполяции возможна больше для орлистата, поскольку по данным литературы не было выявлено негативного эффекта. Более того, на сибутраmine в разных работах при исследовании на мышах отмечалось либо нейтральное, либо негативное влияние на сперматогенез, что настораживает в отношении применения; тем не менее, стоит учесть достаточно высокие дозы препарата в этих работах, которые не используются в клинической практике на людях.

2. Считает ли автор необходимым исследовать маркеры оксидативного стресса у всех мужчин с бесплодием, или есть какие-то целевые группы?

Целесообразно оценивать антиоксидантную активность и активные формы кислорода у всех пациентов с патозооспермией. Тем не менее, имеются целевые группы, которым приоритетно оценивать данные показатели, например, как в данной работе, у мужчин с висцеральным ожирением. Также это оправдано для мужчин с варикоцеле, а также у пациентов с наличием хронических урогенитальных заболеваний в анамнезе, но в тех ситуациях, когда в настоящий момент исключено носительство инфекции, поскольку сам по себе инфекционный процесс может явиться фактором, искажающим данные результаты.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России).

В своем положительном отзыве, подписанном доктором медицинских

наук, профессором, заведующим кафедрой эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России Аметовым Александром Сергеевичем указано, что результаты диссертационного исследования Бобкова Даниила Николаевича: «Тестикулярная антиоксидантная активность у мужчин с висцеральным ожирением», могут послужить основой для дальнейших фундаментальных и клинических исследований. Особенно значимыми представляются результаты того, что при клинически выраженном снижении массы тела за счет применения лираглутида улучшаются количественные показатели спермограммы, а также такие маркеры, как антиоксидантная активность эякулята и активные формы кислорода в нативном эякуляте, кроме того, подтверждено улучшение подвижности сперматозоидов на терапии комплексом антиоксидантов без снижения массы тела, что позволяет применять данный метод как вспомогательный для лечения астенозооспермии.

Соискатель имеет 7 научных публикаций по теме диссертации, из них 3 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертационных работ. Работы посвящены тестикулярной антиоксидантной активности у мужчин с висцеральным ожирением и полностью отражают суть и результаты диссертационного исследования.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах. В опубликованных статьях в журналах, тезисах всероссийских конференций и конференций с международным участием авторский вклад составляет не менее 50%. Автором не только подготовлен научный материал, но и проведена его обработка. Написание текста публикаций выполнялось соискателем ученой степени.

Общий объем научных изданий составляет 11 печатных листов, наиболее значимыми работами являются:

1. Роживанов Р. В., Бобков Д. Н., Курбатов Д. Г. Патогенетические факторы патозооспермии и нарушения антиоксидантной активности эякулята у молодых мужчин с постпубертатным висцеральным ожирением и неотягощенным андрологическим анамнезом // Ожирение и метаболизм.- 2019.-№15(3). С. 76-80. <https://doi.org/10.14341/omet10054>.

2. Бобков Д. Н., Роживанов Р. В., Савельева Л. В. Показатели качества эякулята, ассоциированные со снижением массы тела у молодых бесплодных мужчин с патозооспермией, постпубертатным висцеральным ожирением и неотягощенным андрологическим анамнезом // Ожирение и метаболизм. — 2020. — Т. 17. — №4. — С. 340-345. <https://doi.org/10.14341/omet12679>

3. Бобков Д. Н., Роживанов Р. В. Структура патозооспермии у молодых бесплодных мужчин с постпубертатным висцеральным ожирением и не отягощенным андрологическим анамнезом // Сборник тезисов V Всероссийской онлайн-конференции с международным участием «Репродуктивное здоровье женщин и мужчин», 17-18 октября 2020. - М.: ООО «Типография «Печатных Дел Мастер»; 2020.- С. 12

4. Бобков Д.Н., Роживанов Р.В., Витязева И.И. Показатели качества эякулята мужчин с астенозооспермией и астенотератозооспермией на фоне лечения ожирения лираглутидом. // Ожирение и метаболизм. 2021; 18(3), С. 263-267. <https://doi.org/10.14341/omet12734>

5. Бобков Д. Н. Динамика показателей качества эякулята на фоне снижения массы тела у молодых бесплодных мужчин с висцеральным ожирением. Эндокринология. Новости. Мнения. Обучение. 2021. Т. 10. № 2 (35). С. 158-160.

6. Бобков Д. Н., Роживанов Р. В. Состояние сперматогенеза и антиоксидантной активности эякулята у молодых бесплодных мужчин с постпубертатным висцеральным ожирением и неотягощенным андрологическим анамнезом. // IV (XXVII) Национальный конгресс

эндокринологов «Инновационные технологии в эндокринологии». Сборник тезисов. – С. 334. Москва, 22.09.2021–25.09.2021.

7. Бобков Д. Н., Роживанов Р. В. Коррекция патозооспермии комплексом антиоксидантов в сравнении с применением лираглутида для снижения массы тела у мужчин с висцеральным ожирением. / Сборник тезисов IX (XXVIII) Национального диабетологического конгресса с международным участием «Сахарный диабет и ожирение – неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века», 5-8 сентября 2022 года – М.: 2022. – С. 37.

На автореферат диссертации поступили отзывы:

1. От д.м.н., заведующей лабораторией возрастных, метаболических и эндокринных нарушений ОСП Российского геронтологического научно-клинического центра ФГАОУ ВО “Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова” Минздрава России **Дудинской Екатерины Наильевны**
2. От д.м.н., заведующего лабораторией генетики нарушений репродукции ФГБНУ “Медико-генетического научного центра” **Черных Вячеслава Борисовича**
3. От д.м.н., профессора, заведующего кафедрой терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой имени акад. Г. Ф. Ланга ФГБОУ ВО “Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова” **Халимова Юрия Шавкатовича**
4. От д.м.н., профессора кафедры госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО “Воронежского государственного медицинского университета” **Золоедова Владимира Ивановича**

Все отзывы положительные, подчеркивают как научную, так и

практическую ценность работы. Замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обоснован компетентностью данных специалистов в конкретной области эндокринологии, которой посвящено диссертационное исследование. Выбор ведущей организации обусловлен тем, что она широко известна своими достижениями в медицинской науке и имеет все возможности определить научную и практическую ценность диссертации.

Основными публикациями по теме диссертации официального оппонента Ефремова Евгения Александровича являются следующие:

1. Ефремов Е.А., Касатонова Е.В. Актуальные и перспективные методы лечения идиопатического мужского бесплодия. Андрология и генитальная хирургия. 2022;23(3):48-53.
2. Михайленко Д.С., Соболев И.Ю., Ефремов Е.А., Аполихин О.И., Танас А.С., Алексеев Б.Я., Немцова М.В. Генетически обусловленные формы бесплодия у мужчин: основные характеристики и практические аспекты лабораторной диагностики. Экспериментальная и клиническая урология 2020;(1):96-104
3. Ефремов Е.А., Касатонова Е.В., Мельник Я.И., Никушина А.А. Влияние COVID-19 на мужскую фертильность. Что уже известно? // Урология. 2020. № 4. с. 104-110.
4. Д.С. Михайленко, И.Ю. Соболев, Н.Ю. Сафронова, О.А. Симонова, Е.А. Ефремов, Г.Д. Ефремов, Б.Я. Алексеев, А.Д. Каприн, М.В. Немцова. Частота выявления делеций AZF, мутаций CFTR и длинных аллелей CAG-повтора AR при первичной лабораторной диагностике в гетерогенной группе пациентов с мужским бесплодием. // Урология. 2019. № 3. С. 101-107.
5. Ефремов Е.А., Касатонова Е.В., Мельник Я.И., Никушина А.А. Почему не обновляются рекомендации по исследованию эякулята? // Урология. 2019. № 4. С. 148-154.

6. Ефремов Е. А., Касатонова Е. В., Симаков В. В. Возможная роль предстательной железы в формировании идиопатического мужского бесплодия. // Лечебное дело, 2019, №3, с. 74-80.
7. Ефремов Е.А., Касатонова Е.В., Мельник Я.И., Кастрикин Ю.В., Хизриев Х.З. Применение антиоксидантной терапии с целью прегравидарной подготовки мужчины к зачатию. // Проблемы репродукции. 2018. Т. 24. № 4, с. 89-93.
8. Ефремов Е.А., Касатонова Е.В., Мельник Я.И., Кастрикин Ю.В. Факторы образа жизни при подготовке мужчины к зачатию.// Проблемы репродукции. 2018;24(6):149-159
9. Евдокимов В.В., Ефремов Е.А., Елистратов П.А., Ямсков И.А., Аскеров А.Ф., Ямскова В.П., Туровецкий В.Б. Изменение подвижности сперматозоидов человека в присутствии белково-пептидного комплекса. Андрология и генитальная хирургия. 2018;19(3):70-74.
10. Ефремов Е.А., Коршунов М.Н., Золотухин О.В., Мадыкин Ю.Ю., Красняк С.С. Опыт применения комплексного препарата «Мираксант» у мужчин с идиопатическим бесплодием в условиях реальной клинической практики.// Экспериментальная и клиническая урология. 2018. № 1. С. 100-105.

Основными публикациями по теме диссертации официального оппонента Воробьева Сергея Владиславовича являются следующие:

1. Агафонов П.В., Анисимова К.А., Астамирова Х.С., Ахметов А.Д., Багненко С.Ф., Баландов С.Г., Бескровный С.В., Берко О.М., Берштейн Л.М., Блэк М.С., Василевский Д.И., Васильев Е.В., Воробьев С.В., Галагудза М.М., Гриневич В.Б., Давлетбаева Л.И., Дзгоева Ф.Х., Затолокин П.А., Иванов В.В., Ильинская Т.А. и др. Ожирение и ассоциированные заболевания. Консервативное и хирургическое лечение. // Руководство для врачей / Санкт-Петербург, 2022.

2. Демидова Т.Ю., Красильникова Е.И., Воробьев С.В., Моругова Т.В., Адашева Т.В. Применение препарата, содержащего технологически обработанные антитела к каннабиноидному рецептору 1-го типа, для лечения ожирения у взрослых: результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования // Терапевтический архив. - 2021. - Т. 93. - №8. - С. 904-915
3. Хрипун И.А., Воробьев С.В., Аллахвердиева Я.С., Дзантиева Е.О., Рассказова М.А. Новые возможности коррекции неалкогольной жировой болезни печени у мужчин с сахарным диабетом 2 типа и гипогонадизмом. Ожирение и метаболизм. 2020;17(3):241-248
4. Хрипун И.А., Воробьев С.В., Аллахвердиева Я.С. Дефицит тестостерона и неалкогольная жировая болезнь печени у мужчин с сахарным диабетом 2 типа. // Сахарный диабет. 2019;22(6):542-549
5. Аллахвердиева Я.С., Хрипун И.А., Воробьев С.В., Дзантиева Е.О. Влияние гипогонадизма на течение неалкогольной жировой болезни печени у мужчин с сахарным диабетом 2 типа. // Сборник тезисов VIII (XXVI) национального конгресса эндокринологов с международным участием "Персонализированная медицина и практическое здравоохранение". 2019, с. 84.
6. Худякова Н.С., Африкьян О.А., Хрипун И.А., Воробьев С.В. Оптимизация оценки метаболического статуса у мужчин с ожирением и различным уровнем эндогенного тестостерона. // Западские чтения. Материалы XIII межрегиональной научно-практической конференции молодых учёных с международным участием по актуальным вопросам внутренней патологии. 2018. С. 162-164.
7. Аллахвердиева Я.С., Воробьев С.В., Минеев Н.И. Современные возможности магнитно-резонансных технологий в диагностике ожирения печени. // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2018. Т. 13. № 4. С. 695-700.

Основные работы ведущей организации по теме диссертации:

1. Мишарова А.П., Аметов А.С. Роль пластичности жировой ткани в управлении ожирением и сахарным диабетом // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2022. Т. 11, № 2. С. 64-70.
2. Демидова Т.Ю., Измайлова М.Я., Ушакова С.Е., Заславская К.Я., Одегова А.А., Попова В.В., Невретдинова М.Е., Белый П.А. Оценка эффективности снижения веса и безопасности применения сибутраминсодержащих лекарственных препаратов у пациентов с алиментарным ожирением. // Фармация и фармакология. 2022;10(3):289-304.
3. Рамазанова З.Д., Аметов А.С., Пашкова Е.Ю., Дарсигова М.Н. Роль и место эмболизации левой желудочной артерии в лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа в сочетании с ожирением. // Сахарный диабет – 2021: от мониторинга к управлению. Материалы IV российской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием. Новосибирск, 2021. с. 134-136.
4. Демидова Т.Ю., Красильникова Е.И., Воробьев С.В., Моругова Т.В., Адашева Т.В. Применение препарата, содержащего технологически обработанные антитела к каннабиноидному рецептору 1-го типа, для лечения ожирения у взрослых: результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования // Терапевтический архив. - 2021. - Т. 93. - №8. - С. 904-915
5. Аметов А.С., Пьяных О.П., Невольникова А.О. Современные возможности управления метаболическим здоровьем у пациентов с ожирением и нарушениями углеводного обмена. // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 9. № 1 (30). С. 17-26.
6. Аметов А. С., Косян А. А. Роль и место нарушенного окислительно-восстановительного баланса в развитии диабетической невропатии и антиоксидантные эффекты альфа-липоевой кислоты. Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение, 2020, №2 (31), с. 70-79.

7. Аметов А.С., Жигарева А.В., Пашкова Е.Ю., Рамазанова З.Д. Влияние терапии ингибитором натрий-глюкозного котранспортера 2 на углеводный и жировой обмен у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и висцеральным ожирением // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 22. С. 34–38.
8. Аметов А.С., Косян А.А., Пашкова Е.Ю. Влияние гипергомоцистеинемии на уровень антиоксидантных ферментов в крови и на степень выраженности диабетической невропатии у пациентов с сахарным диабетом типа 2. // Эндокринология. Новости. Мнения. Обучение. 2019. Т. 8. № 2 (27). С. 9-16.
9. Гусенбекова Д. Г., Аметов А. С., Ожирение: структура и функции жировой ткани. // Терапевт. 2019;9. УДК:612.39

Диссертационный совет отмечает, что на основании исследований, выполненных соискателем:

разработана научная концепция о наличии взаимосвязи между ожирением и тестикулярным оксидативным стрессом;

предложен оптимальный подход к репродуктивной реабилитации у пациентов с ожирением;

доказана эффективность снижения массы тела при патозооспермии у мужчин с ожирением.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказана высокая частота встречаемости сниженной антиоксидантной активности эякулята у мужчин с постпубертатным висцеральным ожирением.

изучены маркеры тестикулярного оксидативного стресса при патозооспермии у мужчин с висцеральным ожирением;

изложены факты, подтверждающие наличие ассоциация между сниженной антиоксидантной активностью эякулята и метаболическими нарушениями у мужчин с ожирением.

раскрыта неблагоприятная прогностическая роль повышения

продукции активных форм кислорода отмытыми сперматозоидами у мужчин с висцеральным ожирением.

Применительно к проблематике диссертации эффективно использован комплекс лабораторных методов исследования, позволивший установить особенности как патозооспермии, так и тестикулярного оксидативного стресса у мужчин с постпубертатным висцеральным ожирением.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем:

разработаны и внедрены рекомендации по снижению массы тела у мужчин с патозооспермией и висцеральным ожирением.

представлены практические рекомендации по оценке антиоксидантной активности эякулята, а также содержания в нем активных форм кислорода при репродуктивной реабилитации мужчин с висцеральным ожирением и патозооспермией.

определены возможности применения препаратов с антиоксидантной активностью у пациентов с ожирением в качестве вспомогательного способа коррекции астенозооспермии при снижении антиоксидантной активности эякулята.

Диссертационная работа Бобкова Д. Н. значительно расширяет современные представления о данной проблематике и может служить основой для дальнейших фундаментальных и прикладных клинических исследований по указанной тематике на базе ФГБУ “НМИЦ эндокринологии” Минздрава России и других научно-исследовательских организаций.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что обоснованность полученных выводов и практических рекомендаций подтверждается методологически правильно спланированным дизайном

исследования, использованием передовых методов лабораторной диагностики, соответствующих международным стандартам, а также исследованием современных методов статистической обработки данных.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии в планировании дизайна исследования, наборе и обследовании пациентов для каждого этапа работы, оценке клинического материала, анализе литературных данных, интерпретации полученных результатов. Соискателем осуществлялась систематизация и статистическая обработка полученных данных, а также подготовка и изложение результатов в виде публикаций, научных докладов, текста диссертации и автореферата. Соискателем проведена подготовка и представление докладов на научных конференциях по теме работы. Выводы и практические рекомендации сформулированы соискателем лично.

В диссертации Бобкова Даниила Николаевича на тему: “Тестикулярная антиоксидантная активность у мужчин с висцеральным ожирением” соблюдены критерии, установленные пунктом 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. Постановлений Правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016, № 748 от 02.08.2016, № 650 от 29.05.2017, № 1024 от 28.08.2017, № 1168 от 01.10.2018, № 751 от 26.05.2020, № 426 от 20.03.2021, № 1539 от 11.09.2021, № 1690 от 26.09.2022). Диссертация является законченной научно-квалификационной работой, посвященной изучению особенностей патозооспермии и тестикулярного оксидативного стресса у мужчин с висцеральным ожирением, что имеет существенное значение для развития эндокринологии. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

На заседании 2 марта 2023 года диссертационный совет принял решение: за решение актуальной научной задачи, имеющей значение для развития эндокринологии, присудить Бобкову Даниилу Николаевичу ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 23 человек, из них 23 доктора наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 31 человека, входящих в состав совета, проголосовали: за – 23, недействительных бюллетеней – нет, против – нет.

Заместитель председателя
диссертационного совета,
доктор медицинский наук,
член-корреспондент РАН



Мокрышева Наталья Георгиевна

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Мазуринa Наталья Валентиновна

«02» марта 2023 г.