

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

**доктора медицинских наук (3.1.4- Акушерство и гинекология) Кулаковой Елены Владимировны на диссертационную работу Урюпиной Кристины Владимировны на тему «Оптимизация программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток позднего репродуктивного возраста», представленную к защите в диссертационный совет 21.2.014.03 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 Акушерство и гинекология**

### **Актуальность темы диссертационной работы**

В структуре современных репродуктивных технологий помощь женщинам старше 35 лет представляет собой одну из наиболее сложных задач. Несмотря на постоянное совершенствование методов ВРТ, их эффективность в данной возрастной группе остается недостаточной: вероятность рождения живого ребенка не превышает 20,9% для женщин 35-39 лет и катастрофически низка (13,4%) для пациенток старше 40 лет. Диагностика причин бесплодия у женщин представляет собой сложную задачу, обусловленную многофакторностью патогенеза бесплодия в позднем репродуктивном периоде. Процесс старения репродуктивной системы (возрастное снижение овариального резерва, гормональная перестройка, накопление генетических и хромосомных аномалий ооцита) усугубляется множеством взаимосвязанных биологических, физиологических и экологических факторов, влияющих на репродуктивную функцию. В частности, соматические заболевания, осложненный гинекологический и акушерский анамнез также играют значимую роль в развитии бесплодия у данного контингента пациенток. Несмотря на активное обсуждение проблем экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) у женщин позднего репродуктивного возраста,

значительных улучшений в эффективности вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в этой группе пациентов не наблюдается. Вероятно, это связано с наличием неизвестных факторов, влияющих на бесплодие в этой возрастной категории, уникальной комбинацией различных патогенетических механизмов и отсутствием персонализированного подхода к прегравидарной подготовке. Таким образом, исследование Урюпиной К.В., направленное на уточнение патогенетических аспектов бесплодия женщин позднего репродуктивного возраста и повышение эффективности программ ВРТ путем разработки персонализированной прегравидарной подготовки для данного контингента является весьма актуальным.

### **Научная новизна и практическая значимость исследования**

Диссертационная работа Урюпиной К.В. является законченным научным исследованием. Впервые были выявлены три группы пациенток, которые различаются по основным патогенетическим факторам, приводящим к бесплодию в позднем репродуктивном возрасте включавшим, доминирование ооцитарного фактора бесплодия, преобладание имплантационной несостоятельности эндометрия с признаками хронического эндометрита в условиях повышенной бактериальной обсемененности и сочетание овариального фактора («бедный ответ») и имплантационной несостоятельности эндометрия по типу аутоиммунного эндометрита при низкой бактериальной колонизации («тонкий эндометрий»).

В своей работе автор впервые аргументированно доказала связь наличия эпифизарной дисфункции у женщин позднего репродуктивного возраста со снижением фертильности и результативности ЭКО, выявлено резкое снижение уровня мелатонина в периферической крови и в фолликулярной жидкости у пациенток с сочетанием овариального фактора («бедный ответ») и имплантационной несостоятельностью эндометрия («тонкий эндометрий»).

Автором установлено, что включение в прегравидарную подготовку комплекса водорастворимых полипептидных фракций эпифиза у пациенток с

эпифизарной дисфункцией улучшает показатели фолликулогенеза и эмбриогенеза. Разработанная в ходе исследования комплексная индивидуализированная прегравидарная подготовка, учитывающая выявление и коррекцию ведущих патогенетических факторов, позволяет повысить эффективность ВРТ у пациенток позднего репродуктивного возраста, что и обусловило практическую значимость данного исследования.

Результаты, полученные в ходе исследования, были апробированы в женской консультации и отделениях ГБУЗ Родильного дома г. Краснодара, а также в ООО СП МЦ ЭКО «Эмбрио» Научно-исследовательские материалы, разработанные в рамках диссертационного исследования, активно используются в учебном процессе на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии КубГМУ при обучении студентов, клинических ординаторов и аспирантов.

#### **Обоснованность и достоверность результатов исследования**

Диссертационная работа Урюпиной К.В. выполнена с участием большой когорты женщин: основная клиническая группа — 302 пациентки с первичным бесплодием в позднем репродуктивном возрасте и неудачными попытками ЭКО в анамнезе; контрольная группа — 50 пациенток до 35 лет (суррогатное материнство). Автором были подробно описаны критерии отбора пациенток, принципы их включения и исключения из исследования. Достоверность исследования подтверждают использованные в работе современные лабораторные и инструментальные методы и статистическая обработка данных, основанная на принципах доказательной медицины. Положения, выносимые на защиту, полученные выводы и практические рекомендации вытекают из полученных результатов углубленного обследования женщин.

#### **Оценка и содержание работы**

Диссертационная работа Урюпиной К.В. напечатана на 227 страницах текста, стандартно оформленного согласно требованиям ВАК. Текст диссертации включает введение, литературный обзор, описание методов

исследований, результаты проведенных исследований, обсуждение результатов и данных статистического анализа, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы.

**Во введении** четко обоснована актуальность диссертационной работы, грамотно сформулированы цели и задачи, определена новизна и практическое значение, изложены основные положения, вынесенные на защиту.

**В литературном обзоре** подробно отражена актуальность проведенных исследований по проблемам, поднятым автором диссертации. Текст обзора содержит ссылки на 247 публикаций, из которых 75 ссылок относятся к российским изданиям и монографиям и 172 источника являются иностранными публикациями.

**Вторая глава** содержит описание дизайна исследования, а также использованных в работе методов, которые характеризуются большим разнообразием инструментальных и лабораторных тестов. Также в этой главе описаны статистические программы и методы обработки данных.

**В последующих трех главах** (проспективной, ретроспективной и главе сравнительных исследований) представлены полученные результаты. Автором аргументированно показаны анамнестические, инструментальные, лабораторные (биохимические, иммуногистохимические и микробиологические) особенности патогенетических аспектов бесплодия у женщин позднего репродуктивного возраста по сравнению с параметрами здоровых пациенток моложе 35 лет. Автору удалось идентифицировать не только причины бесплодия, но и то, как это отражалось на количестве и качестве полученных в процедурах ВРТ ооцитов, эмбрионов, а также на исходах ВРТ. Представлены результаты ВРТ на фоне применением персонифицированных схем прегравидарной подготовки, которые назначались в зависимости от доминирующего фактора бесплодия.

**В главе обсуждение** полученных результатов автор проанализировала и сопоставила свои данные с данными публикаций аналогичных или близких по

содержанию отечественных и зарубежных исследований. **Выводы**, сделанные автором, закономерно вытекают из полученных, статистически обработанных результатов и выявленных закономерностей. Сформулированные Урюпиной К.В. **практические рекомендации** будут актуальными и полезными в клинической практике. Материалы диссертации опубликованы в 8 печатных работах, из которых 3 статьи были размещены в журналах, рекомендованных ВАК, а одна статья — опубликована в журнале, включенном в базу цитирования *Scopus*.

Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 3.1.4 Акушерство и гинекология. Автореферат полностью соответствует информации, представленной в диссертации. Текст диссертации и автореферата оформлены в соответствии с критериями ВАК РФ. Принципиальные замечания к диссертации и ее оформлению отсутствуют.

В качестве замечаний целесообразно указать отсутствие подробных описаний показаний к назначению водорастворимых полипептидных фракций эпифиза, что, однако, не снижает общую ценность диссертационной работы. Так как внедрение новых препаратов в клиническую практику требует детального описания режимов дозирования, длительности курса лечения, возможных побочных эффектов и ограничений к применению, возникли следующие вопросы.

1. Каковы конкретные схемы дозирования и продолжительности применения водорастворимых полипептидных фракций эпифиза, и имеются ли данные о побочных эффектах или противопоказаниях к их применению в предложенных схемах прегравидарной подготовки?
2. Каковы рекомендуемые интервалы и методы контроля эффективности предложенной прегравидарной подготовки, и какие конкретные изменения лабораторных и инструментальных

показателей следует считать маркерами успешной коррекции выявленных нарушений?

3. Женщины позднего репродуктивного возраста часто имеют коморбидную патологию, которая может влиять как на эффективность лечения, так и на безопасность применения новых методик. Как учитывались и корректировались сопутствующие соматические заболевания у пациенток позднего репродуктивного возраста при назначении предложенных схем прегравидарной подготовки, и имеются ли особенности применения методики у пациенток с артериальной гипертензией, сахарным диабетом или аутоиммунной патологией?

Следует отметить, что вопросы носят дискуссионный характер и никак не умаляют научной ценности и достоверности представленных в диссертационном исследовании результатов.

### **Заключение**

Исходя из вышеизложенного, диссертация Урюпиной Кристины Владимировны на тему «Оптимизация программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток позднего репродуктивного возраста», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Куценко Ирины Игоревны и представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой обоснован новый подход к решению актуальной для акушерства и гинекологии задачи — реализация репродуктивной функции у женщин старше 35 лет с помощью оптимизации прегравидарной подготовки перед лечением бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения.

По своей актуальности, объему исследований, качеству анализа, выводов и обобщений, а также по научно-практической значимости диссертационная работа Урюпиной К.В. соответствует требованиям, предъявляемым п.9

«Положения о присуждении ученых степеней» последней редакции, а сам автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 Акушерство и гинекология (медицинские науки).

**Официальный оппонент**

старший научный сотрудник отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. профессора Б.В. Леонова

ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»

Минздрава России

доктор медицинских наук

(3.1.4-Акушерство и гинекология)

Елена Владимировна Кулакова

«12» ноября 2025год.

Подпись доктора медицинских наук Кулаковой Е. В. «заверяю»:

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ АГП

им. В.И. Кулакова» Минздрава России

кандидат медицинских наук, доцент



Станислав Владиславович Павлович

«12» 11 2025год.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России). Адрес: 117997, Российская Федерация, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Тел.: +7(495) 531 44 44 med@oparina4.ru, ncagp.ru


## СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОПШОНЕНТЕ

по диссертационной работе Урюпиной Кристины Владимировны на тему «Оптимизация программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток позднего репродуктивного возраста» по специальности 3.1.4. – акушерство и гинекология, представленной для защиты в диссертационный совет 21.2.014.03, действующий на базе федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (350063 г. Краснодар, улица Митрофана Седина, дом 4, т. (861)2625018), адрес электронной почты: [cogrus@ksma.kubannet.ru](mailto:cogrus@ksma.kubannet.ru); адрес официального сайта в сети «Интернет»: <http://www.ksma.ru/>.

Фамилия, Имя, Отчество	Год рождения, гражданство	Место основной работы (с указанием организации, её ведомственной принадлежности, города), должность	Учёная степень (с указанием шифра специальности, по которой защищена диссертация)	Учёное звание	Основные 5 работ (за последние 5 лет)
Кулакова Елена Владимировна	1982 год, Российская Федерация	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; г. Москва; старший научный сотрудник отделения вспомогательных	Доктор медицинских наук, 3.1.4 – акушерство и гинекология		<p>1. Рождение двух здоровых детей у супружеской пары с гетерозиготным носительством мутации 508DEL в гене CFTR в программе вспомогательных репродуктивных технологий / Кулакова Е.В., Довгань А.А., Драпкина Ю.С., Макарова Н.П., Екимов А.Н., Калинина Е.А. // Профилактическая медицина. – 2021. – Т.24, №6. – С. 75-78.</p> <p>2. Рождение здорового ребенка у пациентки со сниженным овариальным резервом после интраовариального введения аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, и программы экстракорпорального оплодотворения / Кулакова Е.В., Краевая Е.Е., Макарова Н.П., Калинина Е.А., Назаренко Т.А. // Акушерство и гинекология. – 2022. – №5. – С. 157-161.</p> <p>3. Клинико-экономический анализ эффективности преимплантационного генетического тестирования у пациенток с различными формами бесплодия в программах вспомогательных репродуктивных технологий/ Кулакова Е.В., Михайлов И.А. // Гинекология. – 2022. – Т.24, № 3. – С. 181-185.</p> <p>4. Преимплантационногенетическое тестирование</p>

		технологий в лечении бесплодия имени профессора Б.В. Леонова		эмбрионов в программах вспомогательных репродуктивных технологий у пациентов с наружным генитальным эндометриозом / Кулакова Е.В., Непша О.С., Екимов А.Н., Драпкина Ю.С., Макарова Н.П., Ибрагимова Л.К., Сысоева А.П., Калинина Е.А. // Акушерство и гинекология. – 2021. – №11. – С. 56-64. 5. Оптимизация эмбриологического этапа в программах лечения бесплодия методами ВРТ с применением культуральных сред с гиалуринозой кислотой у супружеских пар с ПТ-А. / Драпкина Ю.С., Кулакова Е.В., Непша О.С., Екимов А.Н., Макарова Н.П., Калинина Е.А. // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 11. – С. 166-174.
--	--	--	--	--

Старший научный сотрудник ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России,  
Д.М.Н.



Кулакова Елена Владимировна

Подпись Кулаковой Е.В. заверяю:

учёный секретарь

ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, к.м.н., доцент

Владиславович

*д.б. 09. 2025 г.*



Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России). Адрес: 117997, Российская Федерация, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.  
Тел.: +7(495) 531 44 44 [med@oparina4.ru](mailto:med@oparina4.ru), [psagr.ru](http://psagr.ru)