

ОТЗЫВ

**официального оппонента, доктора медицинских наук,
профессора Петрова Юрия Алексеевича на диссертационную работу
Урюпиной К.В. на тему «Оптимизация программ вспомогательных
репродуктивных технологий у пациенток позднего репродуктивного
возраста», представленную на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук по специальности 3.1.4 Акушерство и гинекология**

Актуальность темы диссертационной работы

Неблагоприятная демографическая ситуация, старение населения, и падение рождаемости требует разработки стратегии повышения рождаемости за счет тех женщин, которые намереваются реализовать функцию материнства. Среди таких женщин растет доля тех, чей возраст превышает 35-40 лет. Установлено, что плодовитость женщин в возрасте 36-44 лет на 30-59% ниже, чем в возрастной когорте 30-31 года (Steiner A.Z. & Jukic A.M., 2016) и в возрасте 38-40 лет и старше ЭКО рассматривается как стратегия лечения первой линии (Carson S.A. & Kallen A.N., 2021), поскольку к этому времени пул фолликулов в яичниках большей частью истощен за счет апоптоза, который длится всю жизнь и особенно интенсивно ускоряется к периоду менопаузы. Это объясняется не только накопленной соматической и гинекологической патологией, но и прогрессирующей дисфункцией яичников. Хорошо известно, что по мере увеличения возраста женщины функция яичников постепенно снижается. Снижение овариального резерва начинается в возрасте около 30 лет и становится все более выраженным по мере приближения к 40 годам. Овариальный резерв характеризуется не только количеством, но и качеством ооцитов. С возрастом все чаще встречаются хромосомные аномалии в ооцитах, что приводит к снижению фертильности и повышению риска аномалий у потомства.

Учитывая вышеизложенное, большое значение имеет период, предшествующий ЭКО и сам вариант стимуляции яичников в ходе осуществления процедур вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Некоторые авторы (Reiter R.J., Sharma R., et al. 2023), предполагая роль дефицита мелатонина в механизмах возрастного бесплодия, приходят к выводу, что дополнительное назначение мелатонина может способствовать поддержанию фертильности женщин в позднем репродуктивном возрасте. И необходимы углубленные исследования для полного понимания этих эффектов. Морфологические, иммунологические и иммуногистохимические изменения в эндометрии, связанные с возрастным фактором, также могут оказаться определяющими для формирования «окна имплантации» и последующей имплантации эмбриона.

Поэтому исследование Урюпиной К.В. направленное на повышение эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий у женщин позднего репродуктивного возраста путем разработки персонализированной прегравидарной подготовки на основе коррекции ведущих патогенетических факторов бесплодия представляется несомненно актуальным.

Научная новизна и практическая значимость исследования

Диссертация Урюпиной К.В. является самостоятельным, логически законченным исследованием, подробно характеризующим морфофункциональные, иммунные, иммуногистологические, эндокринные, эпифизарные изменения в организме женщин позднего репродуктивного возраста обосновывающим применение нового подхода к прегравидарной подготовке таких пациенток к процедурам ВРТ.

В своей работе автор впервые продемонстрировала связь эпифизарной дисфункции с возрастом женщины, и с уменьшением фертильности в позднем репродуктивном возрасте. Также впервые выделено три кластера пациенток в зависимости от доминирующего фактора бесплодия — доминирующий ооцитарный фактор, преобладающая имплантационная

несостоятельность эндометрия, ассоциированная с хроническим эндометритом умеренной активности на фоне инфицирования эндометрия патогенной и условно-патогенной микрофлорой, и сочетание «бедного» овариального ответа с аутоиммунным хроническим эндометритом. Эти патогенетические варианты были учтены при разработке схем прегравидарной подготовки. Проведя иммуногистохимическое, микробиологическое и иммунологическое исследование материала пайпель-биопсии эндометрия и содержимого матки, Урюпина К.В. смогла выявить ряд интересных закономерностей, которые связывали бесплодие в позднем репродуктивном возрасте с разными причинами: аутоиммунными изменениями в эндометрии, его колонизацией микроорганизмами, воспалением, недостаточной толщиной и подавленной рецептивностью, что выражалось в снижении концентрации рецепторов к эстрогену и прогестерону. Также автор установила связь выраженного дефицита мелатонина с сочетанным бесплодием (ооцитарным фактором и несостоятельностью эндометрия) у женщин в позднем репродуктивном возрасте. Разработанная персонализация схем прегравидарной подготовки и включение препаратов эпифиза у группы пациенток с дефицитом мелатонина позволили повысить успех процедур ВРТ у женщин старше 35 лет. Все это указывает на полноценное научно-практическое значение диссертации с перспективой использования ее результатов в клинической практике акушеров-гинекологов.

Обоснованность и достоверность результатов исследования

Исследования, представленные в диссертации, базируются на обширном клиническом материале: 302 пациентки позднего репродуктивного возраста с первичным бесплодием и неудачной попыткой ЭКО в анамнезе (основная группа) и 50 здоровых женщин репродуктивного возраста, наблюдавшихся по программе суррогатного материнства (группа контроля). Большое методологическое разнообразие проведенных

исследований, их согласованность и логичность, грамотная статистическая обработка результатов делает полученные выводы достоверными. Все результаты сопровождаются представлением в рисунках, диаграммах, таблицах, в которых показаны критерии значимости, что позволяет правильно оценивать различия между сравниваемыми группами. Научные положения, выносимые на защиту, строго соответствуют первоначальным целям и задачам, а также полученным результатам и выводам.

Оценка содержания работы

Диссертационная работа написана на 227 страницах стандартного текста согласно рекомендациям ВАК РФ. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов (в трех главах) исследований, обсуждения полученных данных, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка цитируемой литературы.

Во введении кратко обоснована актуальность работы, представлены цели и задачи, а также определена научная новизна, подробно перечислены основные положения, выносимые на защиту.

В литературном обзоре показано текущее состояние проблемы бесплодия женщин в позднем репродуктивном возрасте, и детально обоснована актуальность поднятой темы. Литературный обзор опирается на большое число публикаций, общее число которых составляет 247 статей, монографий, материалов конференций и т.д. Из этого количества 75 ссылок приходится на отечественные печатные работы, остальные 172 относятся к зарубежным изданиям.

В разделе «Материалы и методы» представлен дизайн исследования, охарактеризованы отобранные для исследования когорты женщин, описаны все методы (лабораторные, инструментальные, клинические), которые использовались для получения результатов. Также описаны статистические программы, методы, критерии, использованные для оценки полученных данных. Результаты собственных исследований представлены в трех главах,

которые представляют ретроспективную, проспективную части исследования и сравнительную часть, содержащую данные пациенток до и после прегравидарной подготовки.

В главе обсуждение результатов автор интерпретировала полученные данные и сравнивала их с аналогичными (если имелись) данными других авторов.

Сделанные Урюпиной К.В. выводы и заключения логически вытекают из полученных данных в соответствии со статистической достоверностью выявленных отличий и закономерностей. Практические рекомендации отражают потенциальную пользу сделанных обобщений и выводов, которые могут быть применены в практической медицине.

Материалы диссертации были опубликованы в 8 печатных работах, из которых 3 статьи размещены в журналах, рекомендованных ВАК РФ, а одна публикация размещена журнале, индексируемом в SCOPUS.

Автореферат всецело отражает основное содержание диссертации, написан согласно требованиям ВАК РФ. Диссертация соответствует паспорту специальности 3.1.4 Акушерство и гинекология (медицинские науки). Принципиальных возражений по содержанию диссертации не имеется.

При изучении материалов диссертации возникает вопросы:

- 1) Почему для коррекции пинеальной недостаточности вы использовали не мелатонин, а препарат содержащий полипептиды эпифиза?
- 2) В чем вы видите перспективы дальнейшей разработки проблемы эпифизарных дисфункций при гинекологических заболеваниях?

Заключение

Таким образом, диссертация Урюпиной К.В. на тему «Оптимизация программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток позднего репродуктивного возраста», выполненная под руководством

СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОПОНЕНТЕ

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: corpus@ksma.kubanet.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)
Петров Юрий Алексеевич	1957 год, Российская Федерация	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский Государственный Медицинский Университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону; заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 2,	Доктор медицинских наук, 3.1.4 – акушерство и гинекология	Профессор	1. Влияние мелатонина на репродуктивную систему в разные периоды жизни женщины / Петров Ю.А., Шелемех К.Е., Купина А. Д. // Мать и дитя в Кубассе. –2021. – №2. – С.26-31. 2. Хронический эндометрит: старая проблема- новые пути решений / Петров Ю.А., Купина А. Д. // Вестник СурГУ. Медицина. –2020. – №4. – С.18-23. 3. Особенности гестации у женщин позднего репродуктивного возраста / Петров Ю. А., Палиева Н.В., Дружкер Н. А., Ломакова М.А. // Главный врач Юга России. – 2025. – № 1. С. 40-43 4. Показатели антимюллерова гормона и системной продукции факторов FAS- опосредованного апоптоза в прогнозировании течения различных видов овариальной дисфункции у подростков / Андреева В.О., Рымашевский А.Н., Латинин А.Н., Петров Ю.А., Андреева С.С. // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2024. – Т.20, № 1. – С. 41-51. 5. Влияние микронутриентов на репродуктивное здоровье женщины / Петров Ю.А., Багновская А. Г, Блещманович А. Е. // Главврач Юга России. 2020. №1

