

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.2.014.03,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ "КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ" МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 16.09.2025 №4

О присуждении Урюпиной Кристине Владимировне, гражданке России, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Оптимизация программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток позднего репродуктивного возраста» по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки), принята к защите 30.09.2025 (протокол №2) диссертационным советом 21.2.014.03, созданным на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (350063, г. Краснодар, улица Митрофана Седина, д. 4), действующим на основании приказа Министерства науки и высшего образования Российской Федерации № 1825/нк от 26.09.2023 г.

Соискатель Урюпина Кристина Владимировна, 1989 года рождения. В 2013 году окончила государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Лечебное дело». С 2016 г. по 2023 г. обучалась в аспирантуре (заочная форма обучения) в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования "Кубанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии (ныне - кафедре акушерства, гинекологии и

перинатологии №1). Работает врачом акушером-гинекологом в клинике Общества с ограниченной ответственностью Медицинский Центр Экстракорпорального Оплодотворения "ЭМБРИО-Сочи" (ООО МЦ ЭКО «Эмбрио-Сочи»)

Диссертация выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования "Кубанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии (ныне - кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии №1)

Научный руководитель – доктор медицинских наук, профессор Куценко Ирина Игоревна, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии №1, заведующий кафедрой.

Официальные оппоненты:

1. Кулакова Елена Владимировна (гражданка России), доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени профессора Б.В. Леонова, старший научный сотрудник;

2. Петров Юрий Алексеевич (гражданин России) доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии № 2, заведующий кафедрой – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени академика В.И. Краснопольского» г. Москва, в своём положительном отзыве, подписанном

Краснопольской Ксенией Владиславовной, доктором медицинских наук, профессором, член-корреспондентом РАН, руководителем отделения репродуктологии, указала, что диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 "Положения о присуждении ученых степеней"..., а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки).

Соискатель имеет 8 опубликованных работ, все по теме диссертации, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 4 работы в том числе 1 – в журналах, индексируемых в международной библиографической и реферативной базе SCOPUS. Краткая характеристика работ (вид, количество, объем в страницах, творческий вклад в %): статьи в журналах – 5, 56, 70; материалы конференций – 3, 3, 90. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Эндометриальный фактор бесплодия у пациенток позднего репродуктивного возраста (ОБЗОР). / К.В. Урюпина, И.И. Куценко, Е.И. Кравцова [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2020. – Т. 26, №6. – С. 149-163.

2. Яичниковый фактор бесплодия у пациенток позднего репродуктивного возраста / К.В. Урюпина, И.И. Куценко, Е.И. Кравцова, П.А. Гаврюченко. // Медицинский вестник Юга России. – 2020. – Т. 11, №1. – С. 14-20.

3. Исследование структуры бесплодия и исходов программ ВРТ у пациенток позднего репродуктивного возраста. / К.В. Урюпина, И.И. Куценко, Е.И. Кравцова [и др.] // Медицинский вестник Юга России. – 2022. – Т. 13, №2. – С. 59-71.

4. Иммунологические и иммуногистохимические особенности имплантационного фактора эндометрия у здоровых пациенток позднего репродуктивного возраста. / Е.И. Кравцова, Н.В. Колесникова, К.В. Урюпина [и др.] // Вестник Российского Университета Дружбы народов. Серия: Медицина. (Гинекология). – 2023. – Т. 27, №1. – С. 46-56.

5. Преодоление бедного овариального ответа в программах вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток позднего репродуктивного возраста / К.В. Урюпина, И.И. Куценко, Е.И. Кравцова [и др.] // Медицинский вестник Юга России. – 2024. – Т. 15, №1. – С. 98-107.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от: Хворостухиной Наталии Федоровны, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Дикаревой Людмилы Васильевны, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета с курсом постдипломного образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Буровой Натальи Александровны, доктора медицинских наук, доцента, заведующего кафедрой акушерства и гинекологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Отзывы критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что специалисты указанных организаций являются известными и признанными учеными данной отрасли медицины, что подтверждается наличием соответствующих научных публикаций, размещенных на сайте: <http://www.ksma.ru>.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований: **разработана** новая научная концепция оптимизации прегравидарной подготовки к экстракорпоральному оплодотворению (ЭКО) у условно здоровых пациенток позднего репродуктивного возраста, базирующаяся

на выделении трех основных патогенетических вариантов бесплодия; **предложена** эффективная комплексная индивидуализированная прегравидарная подготовка, учитывающая выявление и коррекцию ведущих патогенетических факторов бесплодия, в том числе с включением комплекса водорастворимых полипептидных фракций эпифиза; **доказана** высокая эффективность и целесообразность применения разработанных схем прегравидарной подготовки, позволивших повысить результативность ЭКО по критерию «клиническая беременность» до 36,9% на цикл при имплантационной несостоятельности эндометрия без признака «тонкого» эндометрия и до 28,5% на цикл при сочетании овариального фактора и имплантационной несостоятельности эндометрия; **введены** новые представления о патогенетических механизмах, определяющих формирование инфертильности у пациенток позднего репродуктивного возраста.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что **доказано** наличие эпифизарной дисфункции, усугубляющейся с возрастом, приводящей к снижению содержания мелатонина в периферической крови и фолликулярной жидкости, как фактора, ухудшающего фертильность и результативность ЭКО в позднем репродуктивном возрасте; применительно к проблематике диссертации результативно **использован** актуальный комплекс клинических, лабораторных, инструментальных и статистических исследований; **изложены** доказательства, подтверждающие необходимость включения в прегравидарную подготовку комплекса водорастворимых полипептидных фракций эпифиза, компенсирующих дефицит мелатонина на системном и локальном уровнях; **раскрыты** особенности имплантационной несостоятельности эндометрия в отсутствии признаков «тонкого» эндометрия, характеризующиеся иммуногистохимическими признаками умеренно выраженного хронического эндометрита с увеличением провоспалительного цитокинового индекса и уровня кателицидина цервикального секрета на фоне персистенции микробных агентов в эндометрии; **изучено** состояние имплантационного фактора при «тонком» эндометрии, соотносящееся с аутоиммунным хроническим эндометритом, повышением фиброзирующей активности и обеднением маточного кровотока в отсутствии бактериальной

обсемененности эндометрия; **проведена модернизация** тактики ведения пациенток позднего репродуктивного возраста, планирующих ЭКО, путем персонифицированной прегравидарной подготовки с использованием процедуры переноса размороженных эмбрионов (криоперенос).

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что **разработаны и внедрены** схемы прегравидарной подготовки, включающие антибактериальную и/или противовирусную терапию по показаниям, антифиброзирующую терапию, препараты низкомолекулярных водорастворимых полипептидных фракции эпифиза у пациенток с низким уровнем мелатонина; **определены** перспективы практического применения полученных результатов исследований, позволивших повысить частоту живорождения у пациенток позднего репродуктивного возраста при имплантационной несостоятельности эндометрия до 32,9% на цикл и до 27,3% на цикл при сочетании овариального фактора и имплантационной несостоятельности эндометрия; **создана** система практических рекомендаций по ведению пациенток позднего репродуктивного возраста при проведении процедуры ЭКО; **представлены** аргументированные схемы ведения пациенток позднего репродуктивного возраста с имплантационной несостоятельностью эндометрия без признака «тонкого» эндометрия, а также при сочетании овариального фактора и имплантационной несостоятельности эндометрия для практического врача.

Оценка достоверности результатов исследования **выявила:** результаты проведённых исследований получены на сертифицированном оборудовании, полностью обосновано применение выбранных методик исследования, показана воспроизводимость результатов в различных условиях; **теория** диссертации построена на известных, проверяемых фактах и согласуется с данными, опубликованными по теме диссертации; **идея базируется** на анализе и обобщении передового опыта в акушерстве и гинекологии, иммунологических, биохимических, иммуногистохимических и инструментальных исследованиях; **использованы** авторские данные в сравнении с результатами исследований других авторов по рассматриваемой тематике (преодоление бесплодия в позднем

репродуктивном возрасте), формирующие научные предпосылки для выполнения настоящего исследования; **установлено** качественное и количественное соответствие авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике; **использованы** современные методики сбора, анализа, обработки исходной информации и сопоставления полученных первичных данных.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственной разработке дизайна исследования, обработке и интерпретации клинических, лабораторных и статистических данных, участии в подготовке основных публикаций по выполненной работе.

В ходе защиты диссертации были высказаны следующие критические замечания и вопросы:

1. Были ли отличия в результатах и в проведении прегравидарной подготовки у пациенток 35-40 и 40-45 лет?

2. 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?

3. 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?

4. 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?

5. Почему для коррекции пинеальной недостаточности вы использовали не мелатонин, а препарат, содержащий полипептиды эпифиза?

6. В чем вы видите перспективы дальнейшей разработки проблемы эпифизарных дисфункций при гинекологических заболеваниях?

Соискатель Урюпина Кристина Владимировна убедительно ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы и привела собственную аргументацию по следующим:

1. В своем диссертационном исследовании мы группировали пациенток не по возрасту, а по патогенетическим механизмам формирования бесплодия. Пациенток в возрастной категории 40-45 было немного и все они вошли в 1С группу. Однако можно отметить, что у пациенток в возрасте 35-40 лет исходы были лучше. Так по частоте наступившей клинической беременности у пациенток от 35 до 40 лет составила 29,6%, а в возрасте 40 и старше приблизительно 20%.

2. Водорастворимые полипептидные фракции эпифиза вводили внутримышечно, ежедневно в течение 10 дней, в дозе 10 мг 1 раз в сутки с 5 по 15 день менструального цикла, предшествующего стимуляционному циклу. Введение препарата производилось однократно, в рамках исследования. В нашей диссертационной работе не было выявлено каких-либо отрицательных побочных явлений после лечения данным препаратом. Однако в литературных данных описаны некоторые слабо выраженные, нежелательные явления: такие как ОРВИ, менструальноподобную реакцию, инфильтраты в месте инъекции, однако в нашем исследовании таких эффектов не наблюдалось.

3. В зависимости от патогенетического варианта бесплодия персонифицированная прегравидарная подготовка проводилась поэтапно в течение 3 месяцев. В диссертационной работе критерием повышения эффективности были показатели фолликулогенеза (количества полученных при стимуляции ооцитов, эмбриогенеза (качественных эмбрионов после оплодотворения), влияние на имплантационные фактор эндометрия (увеличение толщины эндометрия), рост частоты биохимических, клинических беременностей, подтвержденных на УЗИ и живорождений детей, зачатых в циклах ЭКО.

Дополнительными критериями могут служить снижение уровня кателицидина и противовоспалительного индекса в цервикальном секрете, снижение индекса бета трансформирующего фактора роста к сосудиисто-эндотелиальному, снижение показателей резистентности кровотока в маточных артериях, увеличение уровня мелатонина в периферической крови и фолликулярной жидкости, снижение уровня ФСГ и ЛГ в периферической крови. Однако в рутинной практике данные исследования проводить не требуется.

4. Все пациентки перед применением вспомогательных репродуктивных технологий проходили обследование по приказу № 803 МЗ РФ и в том числе на предмет коморбидной патологии. В нашей когорте отсутствовали пациентки с острыми и хроническими соматическими заболеваниями средней и тяжелой степени с выраженной (некомпенсированной) эндокринной и аутоиммунной патологией, а также гинекологическим анамнезом как указано в критериях включения и невключения в исследование. Мы специально произвели выборку относительно здоровых возрастных пациенток, у которых причиной нарушения фертильности по данным первичного обследования и анамнеза был лишь возраст. Однако, использование данных схем прегравидарной подготовки вкупе с коррекцией соматической патологии возможно также позволит улучшить эффективность ЭКО, так как противопоказанием к введению эпифизарных пептидов является только беременность.

5. В нашей работе мы назначали полипептиды эпифиза, а не мелатонин, во-первых, по причине его большей биодоступности. А также в связи с необходимостью системного воздействия, в том числе на экстрапинеальную стимуляцию выработки мелатонина непосредственно в яичниках, в зоне созревания яйцеклетки. Современные исследования уделяют все больше внимания влиянию антиоксидантного эффекта мелатонина. Мелатонин и его метаболиты, могут непосредственно поглощать свободные радикалы и токсичные метаболиты, а затем формировать антиоксидантный каскад, который играет важную роль в поглощении свободных радикалов, поддерживая внутриклеточный окислительно-восстановительный баланс и гомеостаз внутренней среды внутри

созревающего фолликула и непосредственно влияет на процесс созревания фолликулов, гаметогенез, процессы овуляции, оплодотворения и имплантации.

6. Дальнейшая разработка проблемы эпифизарных дисфункций может быть связана с возможностью применения водорастворимых полипептидных фракций эпифиза для коррекции нарушений менструального цикла, infertility при синдроме поликистозных яичников и преждевременной недостаточности яичников.

На заседании 16.12.2025 г. диссертационный совет принял решение - за разработку теоретических положений и актуальные практические изыскания, совокупность которых можно квалифицировать как решение научно-практической задачи, имеющей важное значение для развития акушерства и гинекологии – оптимизацию программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациентов позднего репродуктивного возраста, повышающих частоту наступления беременностей и живорождений - присудить Урюпиной К.В. ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 11 человек, из них 11 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки), участвовавших в заседании, из 11 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 11, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель
Диссертационного совета
21.2.014.03

доктор медицинских наук
профессор

Ученый секретарь
Диссертационного совета
21.2.014.03

доктор медицинских наук
профессор

16.12.2025



Пенжоян

Пенжоян Григорий Артемович

Карахалис

Карахалис Людмила Юрьевна