

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Корольковой Анны Игоревны на тему «Оптимизация программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток позднего репродуктивного возраста на основании оценки митохондриального потенциала и преимплантационного генетического скрининга эмбрионов», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности «14.01.01 – акушерство и гинекология»

Диссертационная работа Корольковой Анны Игоревны посвящена актуальной проблеме современной репродуктивной медицины – оптимизации программ экстракорпорального оплодотворения у пациенток позднего репродуктивного возраста.

Известно, что частота наступления беременности в программах ЭКО у пациенток в возрасте 35-39 лет, по данным различных авторов, составляет от 25% до 30%, а к 40 и более годам прогрессивно снижается до 5%. Основными причинами таких низких показателей является снижение количества и качества ооцитов, эмбрионов, получаемых при проведении программ ВРТ у женщин позднего репродуктивного возраста. Однако даже современные методы селекции эмбрионов, основанные на их детальной морфологической и генетической оценке, не могут гарантировать высокие показатели частоты наступления беременности. В связи с чем, в течение последних нескольких лет внимание репродуктологов направлено на поиск дополнительных методов селекции эмбрионов с высоким потенциалом к имплантации. Одним из перспективных направлений в этой области считается метод определения копийности митохондриальной ДНК (мтДНК) в кумулюсных клетках (КК) и клетках трофэктодермы (ТЭ). Предполагается, что способность ооцита к оплодотворению, а также способность поддерживать развитие эмбриона зависят от уровня аденозинтрифосфата (АТФ). Как известно, генерация энергии в виде АТФ происходит в митохондриях. Кроме того, митохондрии и митохондриальная ДНК (мтДНК) играют прямую роль в клеточном метаболизме, участвуя в регуляции многих необходимых процессов, таких как апоптоз, синтез аминокислот, гомеостаз

кальция. Соответственно, нарушение процессов накопления энергии в клетке, вследствие нарушения работы митохондрий и накопления мутантных мтДНК, может быть одним из возможных патогенетических механизмов снижения количества и качества, как ооцитов, так и сниженного потенциала развития эмбрионов.

Изучение копийности мтДНК в кумулюсных клетках (КК) и клетках трофэктодермы (ТЭ) является актуальным направлением в современной репродуктологии, одной из целей которой является поиск ключевых механизмов старения репродуктивной системы и повышение эффективности программ ВРТ у женщин позднего репродуктивного возраста.

Автором проведен анализ результатов преимплантационного генетического скрининга (ПГС) 473 бластоцист 161 пациентки позднего репродуктивного возраста. Проведя ROC-анализ и сравнив доли эуплоидных и анеуплоидных эмбрионов, был определен пороговый возраст - 39 лет, при превышении которого происходит снижение доли эуплоидных эмбрионов в 2,3 раза. Важно отметить, что данный пороговый возраст совпадал с пороговым возрастом изменения митохондриального биогенеза. Так при достижении 39 лет, доля генетически нормальных бластоцист с патологическими высокими значениями мтДНК в ТЭ, ассоциированными с неудачами имплантации, в 4,9 раз выше по сравнению с более молодой когортой пациенток, что также может объяснять низкие показатели эффективности программ ЭКО/ИКСИ с применением ПГС в данной группе пациенток. Кроме того, отобрав 67 пациенток старше 35 лет, для исследования уровня мтДНК в КК (n=454), была выявлена статистически значимая связь копийности мтДНК с возрастом и овариальным резервом пациенток. Однако важным результатом проведенного исследования явилось определение порогового уровня мтДНК в ТЭ (0,004 о.е.), превышение которого предвещало неудачу имплантации с чувствительностью 80,5% и специфичностью 100%. Таким образом, определение копийности мтДНК в ТЭ бластоцист является надежным дополнительным методом селекции

эмбрионов с высоким имплантационным потенциалом, что особенно важно в группе пациенток позднего репродуктивного возраста.

Результаты проведенного исследования проанализированы с применением современных методов статистического анализа. Выборки репрезентативны и достаточны для получения достоверных результатов. Научная новизна и практическое значение проведенной работы не вызывает сомнений. Внедрение результатов исследования в клиническую практику и ее апробация соответствуют требованиям, предъявляемым к диссертационным работам. Материалы исследования представлены в 8 публикациях, 4 из которых – статьи в журналах, рецензируемых ВАК.

Результаты работы, представленные в автореферате, позволяют оценить диссертационную работу Корольковой Анны Игоревны на тему «Оптимизация программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток позднего репродуктивного возраста на основании оценки митохондриального потенциала и преимплантационного генетического скрининга эмбрионов» как научно-квалификационную работу, в которой содержится решение задачи, имеющей значение для развития знаний в области акушерства и гинекологии. Диссертация полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (постановление Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности «14.01.01 - акушерство и гинекология».

Главный специалист по ЭКО ГК «Мать и Дитя»

Заведующая отделением ЭКО

клиники «Мать и Дитя», кандидат медицинских наук

117036, г. Москва, Можайское шоссе, д.2

тел.: +7 (800) 700-70-01

e-mail: [kuntsevo@mcclinics.ru](mailto:kuntsevo@mcclinics.ru)

Дилором Пулатовна Камилова

Подпись к.м.н. Д.И. Камилов

Главный врач клиники

«Мать и Дитя»



Екатерина Вениаминовна Сысолятина

25.11.2019