

## 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»

Исследование Корольковой Анны Игоревны посвящено повышению эффективности лечения бесплодия в программе экстракорпорального оплодотворения у женщин позднего репродуктивного возраста.

В настоящее время в репродуктивной медицине большое внимание уделяется пациенткам позднего репродуктивного возраста, учитывая увеличение их доли в структуре обращаемости в клиники ВРТ. Однако, как известно, реализация репродуктивной функции у женщин старше 35 лет имеет ряд сложностей: снижение овариального резерва, снижение качества получаемых ооцитов, отягощенный гинекологический и соматический анамнез. Тем не менее, одной из основных причин снижения эффективности программ ВРТ в данной группе пациенток является высокий риск анеуплоидии ооцитов и, в последующем, эмбрионов, что также снижает вероятность наступления беременности у пациенток старше 35 лет. Кроме того, даже при переносе эуплоидных бластоцист, показатели наступления беременности в данной когорте женщин ниже, чем у пациенток до 35 лет.

В связи с этим большие усилия исследователей и врачей-репродуктологов направлены на поиск новых маркеров как качества ооцитов, так и эмбрионов, их имплантационного потенциала. Большое значение в последние годы придается роли митохондрий и копийности

митохондриальной ДНК гамет и бластоцист, учитывая, что по данным исследований последних лет одним из ключевых механизмом развития как анеуплоидии, так и сниженного потенциала эмбрионов к имплантации, является нарушение процессов накопления энергии в клетках. Предполагается, что в норме ооциты содержат большее количество митохондрий и копий мтДНК, так как это позволяет уменьшить риск накопления мутаций и вероятность наследования потомством патогенных мутантных мтДНК. В то время, как в эмбрионах на стадии бластоцисты, с возобновлением полноценной репликации, уровень мтДНК снижен, что, предположительно, объясняется изменением пути метаболизма и более низкой скоростью репликации мтДНК, учитывая, что не мутантные мтДНК реплицируются медленнее. Однако, остается большое количество спорных вопросов о роли мтДНК в возрастном снижении количества и качества ооцитов, связи изменения копийности мтДНК с механизмом образования анеуплоидных эмбрионов, а также имплантационным потенциалом эуплоидных бластоцист.

Таким образом, данное исследование является весьма актуальным и перспективным направлением в современной репродуктологии.

Автореферат диссертационной работы написан в традиционной форме и содержит все обязательные разделы.

Достоверность полученных в работе соискателя результатов собственных исследований обеспечена достаточным количеством материала – проведено обследование 161 пациентки позднего репродуктивного возраста, проходивших лечение бесплодия в программе ЭКО/ИКСИ с преимплантационным генетическим скринингом эмбрионов.

Научная новизна и практическая значимость работы заключается в том, что в результате проведенного исследования были получены новые данные, свидетельствующие о связи копийности мтДНК в клетках кумулюса и трофэктодермы бластоцист с возрастом и овариальным резервом пациенток, а также уровня мтДНК в трофэктодерме с пloidностью и имплантационным

потенциалом эмбрионов. Так, было определено, что снижение копийности мтДНК в кумулюсных клетках ассоциировано с увеличением возраста пациенток, а также со сниженным овариальным резервом. Тем не менее, статистически значимой связи копийности мтДНК в кумулюсных клетках с морфологическим качеством бластоцист и их плоидностью выявлено не было, что говорит об отсутствии значимой роли митохондриального потенциала ооцитов/кумулюсных клеток в механизме развития анеуплоидии. Важным этапом данной работы является определение порогового уровня мтДНК в трофэктодерме бластоцист (0,004о.е.), который прогнозирует неудачу имплантации эуплоидных эмбрионов, что позволяет считать метод определения копийности мтДНК в трофэктодерме в совокупности с проведением преимплантационного генетического тестирования эмбрионов надежным методом селекции бластоцист с высоким имплантационным потенциалом. При этом, высокая копийность мтДНК в ТЭ также ассоциирована с овариальным резервом и возрастными изменениями биогенеза бластоцист пациенток позднего репродуктивного возраста, учитывая, что в группе пациенток старше 39 лет доля эуплоидных бластоцист с патологическими надпороговыми уровнями мтДНК в трофэктодерме в 4,9 раза больше, по сравнению с пациентками в возрасте до 39 лет.

Внедрение результатов исследования в практику и ее апробация соответствуют требованиям, предъявляемым к диссертационным работам. Материалы исследования представлены в 8 публикациях, 4 из которых – статьи в журналах, рецензируемых ВАК.

Диссертационная работа 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» в целом является логичным и самостоятельным научно-квалификационным исследованием, имеющим как научную, так и

практическую значимость. Диссертация полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 г. №748), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а диссертант заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Доктор медицинских наук,  
руководитель отделения  
вспомогательных репродуктивных технологий  
ФГБНУ «НИИ АГ и Р  
им. Д.О. Отта»

Александр Мкртичевич Гзгзян

Подпись д.м.н. А.М. Гзгзяна «заверяю»

Ученый секретарь  
ФГБНУ «НИИ АГ и Р  
им. Д.О. Отта»,  
к.м.н.

Роман Викторович Капустин

«03» декабря 2019г.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»  
199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д.3  
+7(812) 325-32-20; +7(812) 328-23-61 (факс)  
iagmail@ott.ru