

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Аллы Станиславовны Калугиной на 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», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

Актуальность исследования

Диссертационная работа Корольковой Анны Игоревны посвящена актуальной в настоящее время проблеме – поиску путей повышения эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у пациенток старше 35 лет.

Несмотря на значительные достижения в лечении бесплодия с использованием современных методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), таких как преимплантационный генетический скрининг эмбрионов (ПГС) или преимплантационное генетическое тестирование эмбрионов на анеуплоидии (ПГТ-А, синонимичный термин, предложенный в 2017г), эффективность программ ВРТ в группе пациенток позднего репродуктивного возраста значительно ниже, чем в возрастной группе до 35 лет. Известно, что низкие показатели эффективности программ ЭКО у пациенток старшего возраста, обусловлены малым количеством получаемых ооцитов, их качеством, сниженным потенциалом развития эмбрионов, высокой частотой анеуплоидии бластоцист. Однако в настоящее время не существует единого мнения о причине таких возрастных изменений. Предполагается, что важную роль в процессе оо- и эмбриогенеза играют митохондрии, как основные органеллы клетки, ответственные за генерацию энергии в виде аденозинтрифосфата (АТФ). Возрастное накопление мутаций в митохондриальной ДНК (мтДНК) может способствовать увеличению количества свободных радикалов, снижению синтеза АТФ и активности АТФ-зависимых

ферментов мейотического деления, дальнейшему ухудшению эффективности работы антиоксидантной системы. В условиях дефицита энергии нарушаются процессы оогенеза и созревания ооцитов, а в последующем и эмбрионов. Соответственно, уровень мтДНК ооцитов и эмбрионов может стать маркером их качества.

Цель исследования сформулирована автором четко и состоит в повышении эффективности лечения бесплодия у пациенток позднего репродуктивного возраста в программах вспомогательных репродуктивных технологий путем переноса эуплоидных эмбрионов с учетом митохондриального потенциала.

Поставленные задачи, решение которых проводилось на современном доказательном уровне, полностью вытекают из ее цели и позволяют выявить критерии, определяющие целесообразность проведения ПГС в совокупности с определением копийности мтДНК в клетках кумулюса и трофэктодермы.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна

Работа Корольковой Анны Игоревны основана на достаточном клиническом материале; методический уровень проведенного обследования соответствует современным требованиям; использование пакета прикладных программ «IBM SPSS Statistics 22.0» позволило получить достоверные результаты.

В работе представлены данные обследования и лечения 161 пациентки позднего репродуктивного возраста. На первом этапе исследования был проведен подробный анализ клинико-anamnestических данных и эмбриологических исходов программ ВРТ всех пациенток, включенных в исследование. Далее, сравнив доли эуплоидных и анеуплоидных бластоцист, по результатам преимплантационного генетического скрининга эмбрионов, был определён пороговый возраст - 39 лет, при превышении которого доля анеуплоидных эмбрионов увеличивалась в 2,3 раза. Принимая во внимание полученные данные, пациентки позднего репродуктивного возраста были

разделены на 2 группы: группа А- пациентки в возрасте <39 лет; группа Б- пациентки в возрасте ≥39 лет. На следующем этапе исследования автором были изучены данные анамнестического, лабораторного и инструментального исследования в когортах выделенных групп пациенток. Был выполнен сравнительный анализ параметров стимуляции функции яичников, оогенеза и эмбриогенеза, а также характеристик исходов программ ЭКО/ИКСИ с ПГС в исследуемых группах. Проводился анализ копийности мтДНК в кумулюсных клетках (КК) 454 ооцит-кумулюсных комплексов 67 пациенток и в клетках трофэктодермы (ТЭ) 473 эмбрионов 161 пациентки.

Выводы и практические рекомендации диссертационной работы Корольковой Анны Игоревны логично вытекают из результатов проведенного исследования, имеют хорошую доказательную базу и подтверждают основные положения, выносимые на защиту.

Научная новизна работы состоит в том, что на основании результатов проведенного исследования представлена и обоснована возможность проведения программ ЭКО с ПГС в совокупности с определением копийности мтДНК, как дополнительного маркера имплантационной способности эмбрионов. Диссертантом прослежена взаимосвязь уровней мтДНК в КК и ТЭ с возрастом и овариальным резервом пациенток позднего репродуктивного возраста, а также уровней мтДНК в ТЭ с плоидностью и имплантационным потенциалом эмбрионов.

Практическая значимость работы

На основании проведенного исследования выявлены факторы риска, приводящие к снижению эффективности программ ЭКО/ИКСИ с ПГС. Определены показания к оценке уровней мтДНК в трофэктодерме бластоцист. Разработан алгоритм ведения пациенток позднего репродуктивного возраста в программах ВРТ. Анной Игоревной показано, что разработанный алгоритм для данной когорты пациенток, основанный на необходимости переноса эуплоидных эмбрионов в зависимости от уровня мтДНК в трофэктодерме бластоцист, достоверно увеличивает эффективность программ ЭКО/ИКСИ с ПГС,

сопровождается тенденцией к уменьшению частоты репродуктивных потерь и увеличению количества родов живым плодом.

Апробация работы и внедрение ее результатов в клиническую практику отвечают требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Основные положения, выводы, практические рекомендации внедрены в практическую деятельность 1-го гинекологического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, в том числе 4 – в рецензируемых ВАК научных изданиях.

Оценка содержания работы

Диссертационная работа построена по классическому типу, изложена на 114 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждение, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы и приложения. Работа иллюстрирована 29 таблицами и 11 рисунками.

Во введении убедительно показана актуальность выбранной темы исследования. Тщательный анализ 92 литературных источников позволил автору логично обосновать цель и задачи исследования. В литературном обзоре отражены современные данные о медико-социальных аспектах репродуктивного здоровья пациенток старших возрастных групп, факторах и маркерах сниженного овариального резерва, возрастном процессе снижения фолликулогенеза, подробно описаны данные о новейших методиках проведения преимплантационного генетического скрининга эмбрионов и детально изучен вопрос о роли митохондрий и митохондриальной ДНК в координации процессов оогенеза и преимплантационного развития эмбрионов. Данный раздел работы свидетельствует о научной зрелости диссертанта.

В главе «Материалы и методы исследования» автором описаны критерии включения и исключения в исследуемые группы, дизайн исследования, план обследования пациенток, представлена подробная информация по используемым

в работе лабораторным и инструментальным методам исследования, по схемам стимуляции функции яичников, а также по подготовке и проведению анализа уровня мтДНК в КК и ТЭ.

В главе «Результаты собственных исследований» описана клинико-лабораторная характеристика пациенток, приведены результаты сравнительного анализа данных в исследуемых группах, которые подкреплены современными методами статистического анализа и иллюстрированы достаточным количеством таблиц и рисунков. Проанализированы и сопоставлены параметры протоколов стимуляции функции яичников, характеристики оогенеза и раннего эмбриогенеза в исследуемых группах, а также представлены исходы программ ЭКО/ИКСИ с ПГС. Представлены данные анализа уровня мтДНК в кумулюсных клетках и клетках трофэктодермы, с подробным описанием методов определения копийности мтДНК.

Все главы подробно характеризуют объем изученного материала; представлен весь комплекс использованных методов исследований, позволивших автору адекватно и грамотно решить поставленные задачи.

В главе «Обсуждение полученных результатов» данные настоящего исследования подробно проанализированы и сопоставлены с результатами других исследований в этой области, объективно отражают весь спектр проведенных исследований, подводят итоги.

В списке литературы содержится достаточное количество литературных источников, из которых 17 отечественных и 75 зарубежных. Выводы, практические рекомендации и содержание автореферата соответствуют основным положениям диссертационной работы. Результаты исследования отражены в 8 научных публикациях, 4 из которых в изданиях, рекомендованных ВАК. Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из вышеизложенного, можно сделать заключение, что 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», является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержатся новые решения актуальной задачи – повышение эффективности программы экстракорпорального оплодотворения у пациенток позднего репродуктивного возраста на основании переноса эуплоидных эмбрионов с подпороговыми уровнями мтДНК в трофэктодерме бластоцист.

По объему проведенного исследования научной новизне, достоверности, теоретической и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Корольковой Анны Игоревны соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (Постановление Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

профессор кафедры акушерства, гинекологии
и неонатологии лечебного факультета
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
им. академика И.П. Павлова» Минздрава России
доктор медицинских наук, доцент
197022, г. Санкт-Петербург,
ул. Льва Толстого, д. 6, стр.8
тел.: 8(812) 338-78-53

Алла Станиславовна Калугина

Алла Станиславовна Калугина

Подпись д.м.н. А.С. Калугиной «завершено»

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова»
Минздрава России, профессор



Виталий Федорович Беженарь

«30» XII

2019 г.