

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Клары Георгиевны Серебrenниковой 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

Данная научная работа посвящена важной и актуальной проблеме - оптимизации программы ЭКО у пациенток позднего репродуктивного возраста за счет переноса в полость матки эуплоидных эмбрионов с учетом их митохондриального потенциала.

В последние годы резко увеличилось число женщин старше 35 лет, обращающихся для реализации репродуктивной функции с использованием программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Известно, что после 35 лет количество и качество ооцитов прогрессивно снижается, соответственно, снижается и число получаемых эмбрионов. Важно отметить, что поздний репродуктивный возраст пациенток, обращающихся для проведения программ ЭКО, является одним из показаний к использованию дополнительных методов селекции эмбрионов, а именно преимплантационного генетического скрининга (ПГС). Однако в настоящее время среди мировых исследователей продолжается дискуссия по поводу целесообразности проведения ПГС в данной когорте пациенток, учитывая дорогую стоимость и инвазивность процедуры. Кроме того, многие авторы отмечают крайне низкую эффективность программ ЭКО с ПГС в возрасте старше 35 лет, по сравнению с пациентками до 35 лет, тем самым подчеркивая необходимость поиска новых методов селекции эмбрионов с высокой имплантационной способностью. В последнее время активно изучается роль митохондрий и митохондриальной ДНК (мтДНК) в потенциале развития эмбрионов. Данные органеллы у

млекопитающих наследуются по материнской линии, соответственно, исходное количество митохондрий и мтДНК ооцитов определяет энергетический потенциал эмбрионов. Таким образом, работа Корольковой Анны Игоревны, посвященная вопросам повышения эффективности лечения бесплодия у пациенток позднего репродуктивного возраста в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) путем переноса зуплоидных эмбрионов с учетом их митохондриального потенциала, несомненно представляется актуальной и перспективной. Цель исследования, представленная автором, является четко сформулированной, поставленные задачи соответствуют цели.

Научная новизна

В рамках научного исследования были определены факторы риска неудач программ ВРТ у пациенток позднего репродуктивного возраста, а также обоснована важность проведения ПГС в данной когорте пациенток. Выявлено, что в группе пациенток старше 39 лет по сравнению с пациентками до 39 лет, доля анеуплоидных эмбрионов увеличена в 2,3 раза, частота наступления беременности в 3,3 раза ниже, и снижена частота живорождения в 4,8 раза. Кроме того, было показано, что в возрасте старше 39 лет доля зуплоидных бластоцист с патологическими надпороговыми уровнями мтДНК в трофэктодерме в 4,1 раз выше по сравнению с более молодой когортой пациенток, что объясняло отсутствие беременности при переносе зуплоидных эмбрионов в полость матки в 59,5% случаев.

В ходе исследования также были получены важные новые данные, свидетельствующие о связи уровней мтДНК в КК и ТЭ с возрастом, параметрами овариального резерва, а также уровней мтДНК в ТЭ с плоидностью эмбрионов и исходами программ ЭКО. Полученные результаты позволяют вывести важное заключение, что оценка копийности мтДНК в кумулюсных клетках является маркером овариального резерва. С возрастом происходит снижение мтДНК в клетках кумулюса, однако данный показатель не может быть использован для оценки качества ооцитов и эмбрионов. В тоже время уровни

мтДНК в ТЭ ассоциированы не только с возрастом и овариальным резервом женщин, а также с плоидность бластоцист и их имплантационным потенциалом. Важным этапом настоящей работы является установление порогового уровня копийности мтДНК в ТЭ – 0,004 о.е., при превышении которого не происходит имплантация даже эуплоидного эмбриона хорошего/отличного морфологического качества. Полученные результаты позволяют предположить, что уровень мтДНК в ТЭ может стать дополнительным маркером имплантационного потенциала эмбрионов и имеет важное практическое значение.

Практическая значимость работы

Практическая значимость представленной работы заключается в разработке алгоритма ведения пациенток позднего репродуктивного возраста в программах ВРТ, основанный на переносе в полость матки эуплоидных эмбрионов с подпороговыми уровнями мтДНК в трофэктодерме.

Основные положения и выводы исследования 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 научных изданиях, рецензируемых ВАК.

Оценка содержания работы

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, глав собственных исследований и обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация написана хорошим литературным языком, иллюстрирована 29 таблицами и 11 рисунками. Работа выполнена на достаточном объеме выборки – 161 пациентка позднего репродуктивного возраста, соответственно, достоверность полученных результатов не вызывает сомнений.

Во введении обоснована актуальность выбранной темы исследования, сформулирована цель исследования, и логично вытекающие из неё задачи. Изложены научная новизна, практическая значимость исследования, положения, выносимые на защиту, внедрение результатов работы в практику, описан личный вклад автора в проведенное исследование.

Первая глава посвящена обзору литературы, в котором подробно описан взгляд современных исследователей на состояние проблемы реализации репродуктивной функции у пациенток позднего репродуктивного возраста, описаны новейшие методы проведения преимплантационного генетического тестирования на анеуплоидии и сравнительный анализ их эффективности, подробно описаны теории старения репродуктивной системы. Особый интерес вызывает глава 1.5, описывающая важность митохондриального биогенеза ооцитов и эмбрионов.

Во второй главе традиционно описан дизайн исследования, критерии включения, невключения и исключения из исследования, объем выборки, объем клиничко-лабораторного обследования супружеских пар, обратившихся для проведения программ ЭКО, описаны применяемые методики. В рамках специальных методов исследования было проведено преимплантационное генетическое тестирование на анеуплоидии методом сравнительной геномной гибридизации на чипе (aCGH), а также определение копийности мтДНК в клетках кумулюса ооцитов и в трофэктодерме эмбрионов методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

В третьей главе проведен подробный анализ клиничко-анамнестических характеристик пациенток, включенных в исследование, данные их лабораторных исследований, особенности лечения в программе ЭКО с ПГТ-А, а также характеристика оогенеза и раннего эмбриогенеза.

В четвертой главе оценена эффективность программ ЭКО с ПГТ-А в зависимости от копийности мтДНК в клетках кумулюса и трофэктодермы.

Анализ результатов исследования проведен с применением современных адекватных статистических методов, что позволило автору поэтапно

обосновать результаты исследования и конкретизировать их в виде выводов и рекомендаций. В заключительной пятой главе «Обсуждение полученных результатов» проведено обобщение полученных результатов и данных мировой литературы, их анализ и обсуждение. Итогом диссертационной работы Корольковой А.И. стала разработка алгоритма ведения пациенток позднего репродуктивного возраста в программах ВРТ с ПГС и применением оценки митохондриального потенциала эмбрионов.

Принципиальных замечаний по оппонируемой диссертации нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация 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, полностью 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:

доктор медицинских наук, профессор, научный
руководитель по акушерству и гинекологии

ФГБУЗ «Центральная клиническая больница РАН»

117593, г. Москва, Литовский бульвар, дом 1А

Тел.: 8(495)104-85-97

e-mail: ckb@ckbran.ru

Клара Георгиевна
Сердобренникова Клара Георгиевна

Подпись д.м.н., профессора Сердобренникова К.Г. (подпись)

Главный врач ФГБУЗ «Центральная клиническая

больница РАН», доктор медицинских наук

профессор



Алексий Алексей Эдуардович

«10» января 2020 г.