



«УТВЕРЖДАЮ»
Ректор ФГАОУ ВО РНИМУ
им.Н.И. Пирогова"
Минздрава России
С.А.Лукиянов

2019 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической ценности 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».

Актуальность темы диссертационной работы

Диссертация Корольковой А.И. посвящена актуальной проблеме – оптимизации тактики ведения пациенток позднего репродуктивного возраста в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Реализация репродуктивной функции у пациенток позднего репродуктивного возраста - один из наиболее сложных и нерешенных вопросов в области репродуктивных технологий. При этом доля пациенток старше 35 лет, обращающихся в клиники ВРТ, с каждым годом неуклонно растет. Основной проблемой реализации репродуктивной функции у данной категории женщин является снижение овариального резерва. Также пациентки старше 35 лет часто имеют отягощенный гинекологический анамнез. Однако даже при сохранном овариальном резерве у пациенток старше 35 лет увеличивается риск анеуплоидии ооцитов и, как следствие, эмбрионов, что также снижает вероятность наступления беременности. Эффективность существующих методов селекции эмбрионов, основанных на их детальной морфологической, а

также генетической оценке при помощи преимплантационного генетического скрининга (ПГС), составляет, по разным данным, от 40% до 60% на цикл переноса размороженных эмбрионов. Соответственно, необходимы дополнительные методы идентификации жизнеспособности эмбрионов. В этой связи, большое значение в последние годы придается митохондриальному потенциалу гамет и эмбрионов. Предполагается, что одним из возможных патогенетических механизмов снижения потенциала развития эмбрионов и их имплантационной способности, является нарушение процессов накопления энергии в клетке, вследствие дезорганизации работы митохондрий. Изучение копийности митохондриальной ДНК (мтДНК) в кумулюсных клетках (КК) и клетках трофэктодермы (ТЭ) позволит оценить качество ооцитов и эмбрионов, и оптимизировать исходы программ ВРТ в различных группах пациентов, в том числе в группе пациенток позднего репродуктивного возраста.

Таким образом, актуальность представленной исследовательской работы Корольковой А.И. не вызывает сомнений.

Работа выполнена на достаточном клиническом материале. Отмечен высокий научный и методический уровень исследования и обработки данных.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации

В работе представлены клинико-анамнестические и лабораторные данные пациенток позднего репродуктивного возраста, позволившие определить факторы риска неудач программ вспомогательных репродуктивных технологий данной когорты пациенток. На основании результатов преимплантационного генетического тестирования эмбрионов, был определен пороговый возраст пациенток, при превышении которого значительно снижалась доля эуплоидных эмбрионов и, соответственно, частота наступления беременности и частота живорождения. На этапе

исследования уровня мтДНК в кумулюсных клетках и клетках трофэктодермы, были получены новые важные результаты, свидетельствующие о связи копийности мтДНК с возрастом и овариальным резервом пациенток, а также уровнем мтДНК в трофэктодерме с плоидностью и имплантационным потенциалом эмбрионов. Определен пороговый уровень мтДНК в трофэктодерме, превышение которого было ассоциировано с отсутствием имплантации эуплоидных бластоцист. Представленные результаты позволили определить эффективность использования полногеномного генетического скрининга методом сравнительной геномной гибридизации на микрочипах в сочетании с определением уровня мтДНК в клетках трофэктодермы для повышения частоты наступления беременности в программах ВРТ у пациенток позднего репродуктивного возраста. На основании проведенного исследования разработан алгоритм проведения программ ВРТ у данной категории пациенток.

Оценка содержания диссертации

Диссертация изложена на 115 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав, содержащих изложение материала, методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных данных, выводов и практических рекомендаций. Список использованной литературы включает 17 отечественных и 75 зарубежных авторов. Шесть задач соответствуют выбранной цели исследования. Поставленная цель и задачи исследования соответствуют полученным результатам. Научная новизна и практическая значимость не вызывают сомнений. Объем исследований достаточен. Проведенная статистическая обработка материала подтверждает достоверность результатов и делает обоснованными выводы и практические рекомендации, логично вытекающие из диссертационной работы.

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 4 статьи в научных изданиях, рецензируемых ВАК.

Принципиальных замечаний к работе нет.

**Значимость для науки и практики полученных соискателем
результатов**

Результаты исследования и разработанные рекомендации внедрены в клиническую практику 1-го гинекологического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

По теме диссертации опубликовано 8 научных публикаций, в том числе 4 статьи в научных изданиях, рецензируемых ВАК.

**Рекомендации по использованию результатов диссертационной
работы**

Основные результаты исследования, проведенного Корольковой А.И. имеют значение для практического здравоохранения. Сформулированные автором мероприятия для оптимизации тактики лечения бесплодия у пациенток позднего репродуктивного возраста целесообразно постоянно внедрять в практику акушерства и гинекологии.

Заключение

Диссертационная работа Корольковой А.И. является законченным научно-квалификационным трудом, содержит новое решение актуальной научной задачи, имеющей существенное значение для акушерства и гинекологии.

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» полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г. № 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.

Отзыв о научно-практической ценности диссертации Корольковой А.И. на тему: «Оптимизация программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток позднего репродуктивного возраста на основании оценки митохондриального потенциала и преимплантационного генетического скрининга эмбрионов», обсужден и утвержден на заседании кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (протокол № 5 от «17» сентября 2019 г.)

Заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России доктор медицинских наук, профессор

Юлия Эдуардовна Доброхотова

Подпись д.м.н., профессора Юлии Эдуардовны Доброхотовой «заверяю»:

Ученый секретарь

ФГАОУ ВО «Российский национальный

исследовательский медицинский университет

имени Н.И. Пирогова» Минздрава России

доктор медицинских наук,

доцент

Ольга Юрьевна Милушкина

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1

Тел.: +7 (495) 434-14-22

e-mail: uchsovet@rsmu.ru