

## ОТЗЫВ

на диссертационную работу Рождественской Ольги Викторовны на тему: «Роль нейротрофических факторов BDNF и GDNF в регуляции гомеостаза плода в условиях стресс-факторов», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности

3.1.4. – Акушерство и гинекология

### **Актуальность темы исследования**

Дистресс плода является часто встречающимся осложнением беременности и родов и патогенетически всегда связан с гипоксией плода. По данным разных авторов гипоксия плода встречается в 40-56% случаев, нередко приводя к неврологическим нарушениям у новорожденных: от синдрома минимальных мозговых дисфункций до тяжелых неврологических нарушений и инвалидизации таких пациентов, поскольку это состояние является универсальным повреждающим фактором для кислородоёмких систем организма, в первую очередь затрагивая центральную нервную систему. В работе Фроловой О.Г. и соавторов отмечено, что ведущей причиной перинатальной смертности в РФ со стороны ребенка является асфиксия (412,5 на 100 тыс. родившихся живыми и мертвыми). В свою очередь, борьба с перинатальной и младенческой смертностью, направленная на рождение здоровых детей, остается приоритетной задачей в работе врачей акушеров-гинекологов и неонатологов, всей службы родовспоможения и раннего детства.

Благодаря перинатальному направлению современного акушерства, проблема совершенствования методов оценки функционального состояния плода является весьма актуальной. Тем не менее, несмотря на постоянное развитие методов диагностики функционального состояния плода, оценку перинатальных факторов риска и оптимизацию тактики ведения патологических родов, процент случаев перинатальной патологии остаётся высоким. В этой связи важно не только оценить функциональное состояние плода, но и понимать величину истинных резервов адаптации плода и новорожденного. В настоящее время появляется большое количество работ, направленных на изучение компенсаторно-приспособительных возможностей плода. Принимая во внимание высокий процент поражения центральной нервной системы при воздействии гипоксии, авторы обратили свое внимание на роль нейротрофических факторов в регуляции гомеостаза клеток нервной системы и пластичности нейрональной сети.

На основании вышеизложенного, диссертационная работа Рождественской О.В., посвященная поиску патогенетических подходов к диагностике компенсаторно-приспособительных возможностей плода,



представляется актуальной и имеет несомненную научно-практическую значимость для перинатального акушерства.

### **Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Изложенные в диссертационной работе научные положения, выводы и практические рекомендации опираются на тщательно выполненный анализ полученных данных. Объем материала исследования достаточен для получения достоверных результатов. Работа характеризуется последовательностью изложения, логически обоснованным выбором цели и задач исследования. В исследовании присутствуют экспериментальная и клиническая часть работы. Эксперимент выполнен с помощью легко воспроизводимой и удобной модели хронической гипобарической гипоксии. В клинической части работы, помимо рутинных методов обследования (УЗИ, доплерометрия, КТГ, гистологическое исследование плаценты) был использован метод иммуноферментного анализа сыворотки пуповинной крови плода для определения уровня NSE, ARNT/HIF-1 $\beta$ , BDNF и GDNF. Достоверность полученных результатов подтверждена при помощи программ статистического анализа SPSS 20; 26 и StatTech v. 2.1.0.

Положения, выносимые на защиту, соответствует цели и задачам исследования, научно обоснованы. Выводы диссертационной работы аргументированы, соответствуют поставленным задачам и свидетельствуют о том, что автор достиг цели, обозначенной в исследовании.

### **Научная новизна и теоретическая значимость исследования**

Новизна полученных автором исследования данных не вызывает сомнений. В ходе экспериментальной части исследования было показано наличие статистически значимого снижения уровня нейротрофических факторов BDNF и GDNF в сыворотке крови в группе беременных самок мышей, подвергнувшихся воздействию хронической гипобарической гипоксии.

В клинической части исследования впервые произведена оценка значений NSE, ARNT/HIF-1 $\beta$ , BDNF и GDNF при нормальных и патологических родах, а также оценены корреляционные связи между ними. В работе представлена математическая модель, основанная на методе пересекающихся множеств, иллюстрирующая необходимые условия для корректного функционирования адаптационных механизмов плода. Доказано, что уровень резервных возможностей плода выше у новорожденных в группе с более высоким уровнем нейротрофических факторов BDNF и GDNF при равнозначной силе воздействия стресс-факторов.



## **Научно-практическая значимость полученных результатов**

Проведенное диссертационное исследование представляет несомненную научно-практическую ценность. Полученные в экспериментальной части исследования данные дополнили современные представления о биологической роли нейротрофических факторов (BDNF, GDNF) в регуляции гомеостаза беременных самок мышей на фоне хронической гипобарической гипоксии. Данные клинической части диссертационного исследования, полученные О.В. Рождественской, подтверждают и расширяют фундаментальные представления о биологической роли нейротрофических факторов в регуляции гомеостаза плода в условиях физиологических и патологических родов, а также проясняют их значение в периоде адаптации новорождённых.

## **Оценка содержания диссертации**

Диссертационная работа О.В. Рождественской построена по традиционному плану, изложена на 171 странице компьютерного текста. Состоит из введения с развернутыми характеристиками материалов и методов обследования, обзора литературы, главы, посвященной характеристике групп и результатам экспериментальной части исследования, главы с клинической характеристикой обследованных пациенток, главы с результатами собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 241 источник, из них 84 отечественных и 157 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 23 таблицами и 25 рисунками. Во всех частях работы проведен глубокий анализ данных и сделаны исчерпывающие заключения.

Во введении актуализирована тематика исследования, обозначена цель, определены задачи, четко сформулированы научные положения выполненной работы, их теоретически-практическая значимость и научная новизна.

В обзоре литературы (глава 1) изложены современные представления об этиологии и патогенезе гипоксии плода, детально описано применение известных методов оценки функционального состояния плода. Автор также останавливается на вопросе сложности выбора экспериментальной модели и экстраполяции полученных данных на человека. Кроме того, в этой главе описаны патофизиологические механизмы биологического действия нейротрофических факторов в регуляции гомеостаза нейронов плода. Изучаемая тема подробно освещена в обзоре литературы, изложена доступным литературным языком, отражая все грани проведенного исследования.



Во второй главе, посвященной экспериментальной части исследования, дана характеристика опытной и контрольной групп экспериментальных животных, отражены полученные в работе результаты.

Третья глава диссертационной работы посвящена клинической характеристике исследуемых групп. Эта глава включает сравнительную характеристику возрастных, антропометрических показателей пациенток, их акушерско-гинекологического анамнеза и характера экстрагенитальной патологии.

В четвертой главе изложены результаты собственного исследования. Подробно проанализированы значения и взаимосвязи маркеров гипоксии плода (NSE, ARNT/HIF-1 $\beta$ ) и нейротрофических факторов (BDNF, GDNF) в сыворотке пуповинной крови новорожденных. Подробно описаны взаимосвязи маркеров гипоксии плода и нейротрофических факторов в сыворотке пуповинной крови новорождённых с методами диагностики функционального состояния плода, особенностями течения беременности и родов. Разработана математическая модель, отражающая значение нейротрофических факторов (BDNF, GDNF) в регуляции компенсаторно-приспособительных механизмов у плода и представленная с помощью метода пересекающихся множеств.

Обсуждение полученных результатов отражает основные итоги проведенного исследования в сопоставлении с данными современной мировой литературы.

Выводы проведенного исследования являются достоверными и обоснованными. Диссертация хорошо оформлена, содержит информативные таблицы и наглядные рисунки. Данные, представленные в диссертационной работе, широко апробированы на конференциях различного уровня.

Полнота публикаций работы подтверждается 8 печатными работами, 4 из которых включены в перечень журналов, рекомендованных ВАК Минобрнауки России. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет. Автореферат содержит все основные положения диссертации.

После знакомства с материалами диссертационной работы возникает вопрос: почему не сделана попытка разработки метода прогнозирования характера течения периода адаптации у новорожденных с различными показателями BDNF и GDNF в сыворотке пуповинной крови, на основании чего можно было бы оформить заявку на патент и повысить практическую значимость работы?

Вопрос имеет уточняющий характер и не влияет на положительную оценку диссертационной работы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Рождественской Ольги Викторовны на тему «Роль нейротрофических факторов BDNF и GDNF в регуляции гомеостаза плода в условиях стресс-факторов», руководитель д.м.н., профессор Беженарь Виталий Федорович, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. – Акушерство и гинекология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи – совершенствование пренатальной диагностики адаптационных возможностей организма.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа Рождественской Ольги Викторовны соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней от 24.09.2013 г. № 842 (с изм. и доп., послед. ред. 11.09.2021г.)», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.1.4. – Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

директор федерального государственного

бюджетного учреждения «Ивановский научно-

исследовательский институт материнства

и детства имени В. Н. Городкова» Министерства

здравоохранения Российской Федерации

д.м.н., профессор

Малышкина Анна Ивановна

Подпись д.м.н., проф. Малышкиной А. И. заверяю:

ученый секретарь федерального государственного

бюджетного учреждения «Ивановский научно-

исследовательский институт материнства

и детства имени В. Н. Городкова» Министерства

здравоохранения Российской Федерации

к.м.н.

Матвеева Екатерина Александровна

153045, г. Иваново, ул. Победы, д. 20

Тел.: 8(4932)336263

E-mail: anna\_im@mail.ru.



11 »

2022 г.