

Сведения о результатах публичной защиты

диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, выполненной Рождественской Ольгой Викторовной на тему: «Роль нейротрофических факторов BDNF и GDNF в регуляции гомеостаза плода в условиях стресс-факторов» по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология. Решением диссертационного совета 99.2.037.02 на базе ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации от 16.11.2022г., протокол №14, Рождественской Ольге Викторовне присуждена ученая степень кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология. Присутствовало 15 членов диссертационного совета, из них по специальности: 3.1.4. Акушерство и гинекология – 15 (из 22 человек, входящих в состав совета)

№ п/п	Фамилия, имя, отчество	Ученая степень, ученое звание	Ученая степень, шифр специальности в совете
1.	Иванов Дмитрий Олегович (председатель)	доктор медицинских наук, профессор	3.1.4. Акушерство и гинекология
2.	Беженарь Виталий Федорович	доктор медицинских наук, профессор	3.1.4. Акушерство и гинекология
3.	Рухляда Николай Николаевич	доктор медицинских наук, профессор	3.1.4. Акушерство и гинекология
4.	Молчанов Олег Леонидович (ученый секретарь)	доктор медицинских наук, профессор	3.1.4. Акушерство и гинекология
5.	Аракелян Бюзанд Вазгенович	доктор медицинских наук, профессор	3.1.4. Акушерство и гинекология
6.	Гайдуков Сергей Николаевич	доктор медицинских наук, профессор	3.1.4. Акушерство и гинекология
7.	Дрыгин Алексей Никанорович	доктор медицинских наук, профессор	3.1.4. Акушерство и гинекология
8.	Зайнулина Марина Сабировна	доктор медицинских наук, профессор	3.1.4. Акушерство и гинекология
9.	Коршунов Михаил Юрьевич	доктор медицинских наук, профессор	3.1.4. Акушерство и гинекология
10.	Линде Виктор Анатольевич	доктор медицинских наук, профессор	3.1.4. Акушерство и гинекология
11.	Новикова Валерия Павловна	доктор медицинских наук, профессор	3.1.4. Акушерство и гинекология
12.	Михайлов Антон Валерьевич	доктор медицинских наук, профессор	3.1.4. Акушерство и гинекология
13.	Павлова Наталия Григорьевна	доктор медицинских наук, профессор	3.1.4. Акушерство и гинекология
14.	Самарина Анна Валентиновна	доктор медицинских наук, профессор	3.1.4. Акушерство и гинекология
15.	Ульрих Елена Александровна	доктор медицинских наук, профессор	3.1.4. Акушерство и гинекология

Результаты голосования: за – 14, против – 0, недействительных бюллетеней – 1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА
99.2.037.02 на базе ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА
НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 16 ноября 2022 г. № 14

о присуждении Рождественской Ольге Викторовне,
гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук

Диссертация «Роль нейротрофических факторов BDNF и GDNF в регуляции гомеостаза плода в условиях стресс-факторов» по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология принята к защите 31.08.2022 г., протокол № 10 диссертационным советом 99.2.037.02 на базе ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого 6-8), приказ №17/нк от 24.01.2017 г).

Соискатель Рождественская Ольга Викторовна, 31.01.1991 года рождения.

В 2014 году закончила обучение на медицинском факультете СПбГУ по специальности «лечебное дело».

В период подготовки диссертации соискатель Рождественская Ольга Викторовна была прикреплена для выполнения диссертации на соискание ученой степени кандидата наук без освоения программы аспирантуры в ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» с 2019 по 2021 гг.

В 2018 году прошла профессиональную переподготовку по специальности «Ультразвуковая диагностика».

С 2017 года по настоящее время работает врачом акушером-гинекологом

в акушерском физиологическом отделении №1, совмещающая с работой в родильном отделении ПСПБГМУ им. ак. И. П. Павлова.

Диссертация выполнена на кафедре акушерства, гинекологии и репродуктологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Беженарь Виталий Федорович - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и неонатологии и кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ.

Официальные оппоненты:

Ковалев Владислав Викторович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, трансфузиологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Малышкина Анна Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования "Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова" МО РФ. В своем положительном заключении Безменко А. А., кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО "Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова" МО РФ указал что, диссертационная работа Рождественской Ольги

Викторовны на тему: «Роль нейротрофических факторов BDNF и GDNF в регуляции гомеостаза плода в условиях стресс-факторов» по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи по определению предикторов, позволяющих провести диагностику и оценку резервных возможностей плода.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа Рождественской Ольги Викторовны полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждении ученых степеней от 24.09.2013 г. № 842», предъявляемых к кандидатским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры акушерства и гинекологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны РФ, протокол заседания № 190 от «11» октября 2022 года.

Соискатель имеет 8 опубликованных работ, из них 4 опубликованы в рецензируемых научных изданиях.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Роль мозгового и глиального нейротрофических факторов при хронической внутриутробной кислородной депривации плода / Н. А. Щелчкова, А. А. Кокая, В. Ф. Беженарь [и др.] // Современные Технологии В Медицине. – 2020. – Т. 12. – № 1. – С. 25-33.

В статье авторами показано, что в экспериментальной части проведенного исследования хроническая гипобарическая гипоксия у беременных самок мышей в I и II триместрах приводила к статистически значимому снижению уровня нейротрофических факторов BDNF, GDNF, сокращению числа эмбрионов, а также к значимым изменениям массо-ростовых характеристик у новорожденных детенышей. В клиническом этапе исследования отмечено, что повышенная выработка данных нейротрофических факторов обеспечивает защиту

новорожденного даже при наличии и реализации факторов гипоксии. Низкое содержание нейротрофических факторов BDNF, GDNF наблюдалось в группе младенцев с высоким риском развития неблагоприятных последствий гипоксического повреждения. Авторский вклад 5/9 .

2. Значение показателей молекул внеклеточной регуляции нейрональной сети BDNF и GDNF в пуповинной крови плода клиническое исследование / О. В. Рождественская, А. А. Кокая, В. Ф. Беженарь, Н. А. Щелчкова // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20. – № 3. – С. 14-20.

В статье авторами установлено, что молекулы BDNF и GDNF играют важную роль в регуляции гомеостаза у плода при интранатальном воздействии стресс-факторов. Высокие уровни BDNF и GDNF обеспечивают защиту плода, являясь частью эндогенной системы компенсаторных механизмов в регуляции гомеостаза у плода. Авторский вклад 3/7.

3. Рождественская О. В. Биохимические факторы гипоксии и их роль в оценке функционального состояния плода / О. В. Рождественская, А. А. Кокая, В. Ф. Беженарь // Журнал акушерства и женских болезней. – 2021. – Т. 70. – № 6. – С. 117-126.

В научной публикации авторами проведено обобщение современных знаний о диагностике функционального состояния плода, анализ возможных способов оценки адаптационно-приспособительных механизмов плода в ответ на воздействие стресс-факторов при беременности и в родах. В статье отражено развитие биохимических методов диагностики функционального состояния плода и представлены предполагаемые биохимические маркеры для оценки компенсаторных возможностей плода во время беременности и родов Авторский вклад 7/10.

На автореферат поступили отзывы от:

1. Мозговой Елены Витальевны – доктора медицинских наук, доцента, заведующего отделом акушерства и перинатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д. О. Отта»;

2. Аржановой Ольги Николаевны - доктора медицинских наук, профессора, ведущего научного сотрудника отдела акушерства и перинатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д. О. Отта»;

3. Шапкайца Владимира Александровича - доктора медицинских наук, профессора кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО ПСПБГМУ им. ак. И. П. Павлова, главного врача СПб ГБУЗ «Родильный дом №16»;

4. Кан Натальи Енкиновны - доктора медицинских наук, профессора, заместителя директора по научной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации;

5. Печенниковой Виктории Анатольевны - доктора медицинских наук, профессора кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации;

6. Тютюнника Виктора Леонидовича - доктора медицинских наук, профессора, ведущего сотрудника отдела инновационных научных проектов департамента организации научной деятельности ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации;

7. Кузнецовой Натальи Борисовны - доктора медицинских наук, доцента, профессора центра симуляционного обучения ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации;

8. Мухиной Ирины Васильевны - доктора биологических наук, профессора, директора института фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается п.22, п.24 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

– *установлено*, что воздействие хронической гипобарической гипоксии в группе беременных самок мышей в эксперименте приводит к статистически значимому снижению в сыворотке крови уровня мозгового (BDNF) и глиального (GDNF) нейротрофических факторов ($p < 0,05$) в сравнении с группой контроля;

– *выявлено*, что уровень ARNT/HIF-1 β в сыворотке пуповинной крови новорожденных детей в группах умеренного ($0,028 \pm 0,22$ ng/ml) и высокого ($0,031 \pm 0,20$ ng/ml) риска развития хронической гипоксии статистически значимо выше по сравнению с группой низкого риска ($0,09 \pm 0,04$ ng/ml) ($p < 0,05$). В тоже время статистически значимых различий по уровню изученных маркеров гипоксии между 2 и 3 группами не получено ($p > 0,05$), что было расценено как равнозначное влияние повреждающего действия гипоксии на обе группы. При этом в работе показано наличие корреляционных связей между уровнем NSE ($r_{xy} = 0,45$; $p = 0,028$) и ARNT/HIF-1 β ($r_{xy} = 0,34$; $p = 0,110$) со степенью гистологических изменений плаценты, что морфологически подтверждает реализацию факторов гипоксии во 2 и 3-й группах;

– *показано*, что высокий уровень ARNT/HIF-1 β в группах умеренного и высокого риска подтверждает его роль в патогенезе развития компенсаторно-приспособительных реакций плода в условиях хронической гипоксии. При этом, высокий уровень мозгового (BDNF) и глиального (GDNF) нейротрофинов способствует обеспечению надежных компенсаторно-приспособительных механизмов адаптации плода в ответ на действие стресс-факторов.

– *установлено*, что имеется значимое снижение уровней BDNF ($622,6 \pm 219,2$ pg/ml) и GDNF ($0,41 \pm 1,06$ pg/ml) в сыворотке пуповинной крови

новорожденных группы высокого риска развития гипоксии плода, в сравнении с группой умеренного риска ($969,5 \pm 301,1$ pg/ml; $5,53 \pm 6,77$ pg/ml соответственно) ($p < 0,001$). При этом вероятность благоприятного исхода родов и течения периода адаптации новорожденных составляет в группе высокого риска развития гипоксии 7,7% в сравнении с 73,5 % в группе умеренного риска ($p < 0,001$).

Теоретическая значимость исследования обоснована следующим:

- в экспериментальной модели установлено статистически значимое снижение уровня мозгового (BDNF) и глиального (GDNF) нейротрофических факторов ($p < 0,05$) в сравнении с группой контроля в сыворотке крови беременных самок мышей. Полученные экспериментальные данные расширяют современные представления о биологической роли нейротрофических факторов (BDNF, GDNF) в регуляции гомеостаза беременных самок мышей на фоне хронической гипобарической гипоксии.

- полученные клинические данные дополняют современные представления о биологической роли нейротрофических факторов в регуляции гомеостаза плода при реализации стресс-факторов во время беременности и в родах и позволяют обосновать их значение в жизнедеятельности плода и новорождённых. Анализируя исход родов для плода в зависимости от уровня нейротрофических факторов были установлены следующие закономерности. в 3 группе (высокого риска развития гипоксии плода) отмечено снижение уровней BDNF ($622,6 \pm 219,2$ pg/ml) и GDNF ($0,41 \pm 1,06$ pg/ml), в этой группе абсолютно благоприятный исход родов встречался лишь в 7,7% случаев, тогда как во 2 группе (при равнозначной реализации факторов гипоксии) он достигал 73,5% случаев.

- анализ взаимосвязей маркеров гипоксии и нейротрофических факторов показал наличие прямой умеренной связи между уровнем ARNT/HIF-1 β и NSE ($\rho_{xy} = 0,331$; $p = 0,106$). При увеличении уровня ARNT/HIF-1 β и истощении механизмов внутриклеточной регуляции происходит разрушение нейронов и увеличение уровня NSE. Выявленная статистически значимая умеренная прямая корреляционная связь между уровнями NSE и BDNF ($\rho_{xy} = 0,476$;

$p=0,016$) свидетельствует о включении механизмов внеклеточной регуляции при гибели нейронов. В ответ на разрушение нейронов и завершение их апоптоза, начинается рост глиальных клеток, что сопровождается повышенным синтезом GDNF и подтверждается наличием статистически значимой прямой корреляционной взаимосвязи между BDNF и GDNF ($\rho_{xy}=0,241$; $p=0,030$). Совокупность полученных данных и теоретических положений углубляет современные представления о реализации компенсаторно-приспособительных механизмов во время беременности, в родах и раннем неонатальном периоде, что позволяет с точки зрения фундаментальной медицины обосновать патофизиологические механизмы их действия при реализации стресс-факторов.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что полученные в результате исследования теоретические и практические данные внедрены в работу родильного отделения клиники акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России; включены в материалы для обучения студентов и врачей кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии, а также кафедры акушерства, гинекологии и неонатологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

предложенные выводы построены на проверяемых фактах, которые согласуются с описанными ранее и опубликованными данными по рассматриваемому вопросу;

Идея научной работы базируется на анализе существующей практики и обобщении передового опыта по рассматриваемой проблеме; анализе данных отечественной и зарубежной профильной литературы, а также собственной клинической практики

проведен сравнительный анализ полученных автором данных с результатами, представленными в научной литературе по изучаемой теме;

применены современные информативные методики сбора и обработки исходной информации с достаточным объемом наблюдений (в экспериментальной части $n=24$; в клиническом этапе $n = 81$ (родильницы и их

новорожденные)), инструментальная часть исследования проведена с использованием современного оборудования и применением адекватных методов статистической обработки результатов.

Сравнение результатов, полученных автором, и данных по рассматриваемой теме, опубликованных в научной литературе, не выявило противоречий с мировым практическим опытом.

В работе использованы и четко сформулированы задачи исследования, применены современные методы обследования пациентов и методики статистической обработки полученных цифровых данных, что позволяет считать результаты достоверными, а выводы и практические рекомендации научно обоснованными.

Личный вклад соискателя Рождественской Ольги Викторовны состоит в обработке данных, полученных в результате экспериментального исследования, в непосредственном отборе участниц в клиническую часть исследования; непосредственном участии в заборе проб для выполнения клинического исследования; анкетировании рожениц; формировании базы данных пациентов; анализе российских и зарубежных публикаций по теме диссертации; выполнении обработки первичной медицинской документации ее систематизации. Проведен статистический анализ результатов исследования, на основании которого сформулированы положения, выносимые на защиту, и сделаны обоснованные выводы. Соискателем подготовлены основные публикации по теме исследования, текст диссертации и автореферата.

Диссертация решает основные вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, четко сформулированными целью и задачами, обоснованностью выводов и практических рекомендаций.

При проверке текста диссертации и анализе опубликованных работ, в которых изложены основные научные результаты труда, научной недобросовестности, основанной на заимствованиях, не выявлено.

В ходе защиты критических замечаний не поступало.

На заседании 16.11.22 г. диссертационный совет пришёл к выводу, что диссертация Рождественской О. В. представляет собой научно-квалификационную работу, которая соответствует критериям, установленным п.9 «Положением о порядке присуждения ученых степеней», от 24 сентября 2013 г. № 842 в редакции, утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 01.10.2018 г. № 1168, и принял решение присудить Рождественской Ольге Викторовне ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. акушерство и гинекология за решение научной задачи по поиску предикторов оценки компенсаторно-приспособительных возможностей плода.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 15 человек, все по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, участвовавших в заседании, из 15 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 14, против – 0, недействительных бюллетеней – 1.

Зам. председателя
диссертационного совета,
д.м.н., профессор



Иванов Дмитрий Олегович

Ученый секретарь
диссертационного совета,
д.м.н.

Молчанов Олег Леонидович

16.11.22 г.