

## **ОТЗЫВ**

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

3.1.4. – Акушерство и гинекология

### **Актуальность темы исследования**

Диссертационная работа Рождественской О.В. посвящена изучению фундаментальных основ одного из наиболее важных, универсальных повреждающих факторов в перинатальной медицине – гипоксии и гипоксемии плода. Решение проблемы снижения перинатальной заболеваемости и смертности, инвалидизации детей немыслимо без ясного понимания патогенетических механизмов повреждающего воздействия на ЦНС плода перипартальной гипоксии. Не меньшее значение имеет и понимание роли протекторных факторов в данных обстоятельствах. Перинатально перенесенная гипоксия приводит не только к грубым неврологическим проявлениям, например, детскому церебральному параличу, но и к, значительно чаще встречающимся, минимальным мозговым дисфункциям, ассоциированным с необратимой гибелью нейронов головного мозга, которые проспективно существенно осложняют и задерживают процессы социальной адаптации ребенка, имеют трудно предсказуемые последствия для возникновения и развития психосоматической патологии. Не исключена роль перипартальной гипоксии плода и в формировании широкого спектра аутистических расстройств у детей, за счет гибели нейронов и нарушения нейрональных связей. Возможным способом профилактики подобных осложнений является разработка методов, направленных на повышение устойчивости к антенатальной и интранатальной гипоксии центральной нервной системы плода.

При этом факторы риска развития гипоксии плода разнообразны и многочисленны, при ближайшем рассмотрении они встречаются практически у каждой беременной и роженицы. Однако их реализация происходит далеко не во всех случаях.

Современные методы диагностики дистресса плода, представленные в акушерской практике, в силу разных причин имеют ограниченную клиническую ценность, часто регистрируя уже случившееся неблагополучие. При этом, более или менее точный прогноз исхода беременности и родов для ребенка в катамнезе просто невозможен. Нельзя не отметить и то, что необъяснимые на сегодняшний день огромные пластические возможности новорожденного нередко поражают воображение. Поэтому одним из перспективных путей является поиск предикторов компенсаторно-приспособительных возможностей плода. Несмотря на многолетние детальные исследования данной проблемы этот вопрос нельзя назвать окончательно решенным.

Диссертант в своей научной работе делает попытку показать роль нейротрофические факторы (BDNF, GDNF) в процессах реализации компенсаторно-приспособительных возможностей плода при воздействии повреждающих факторов сопряженных с гипоксией.

Таким образом, тема исследования имеет фундаментальный характер и является актуальной для развития области перинатального акушерства.

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

Основанием для выдвинутых автором диссертации научных положений и выводов стали результаты экспериментальной (n=24) и клинической (n=81) частей работы. Методики исследования современны и хорошо вписываются в суть работы, выводы логично вытекают из полученных результатов и их аналитического осмысления. Систематизация полученных данных исследования отражена в таблицах и рисунках, наглядно демонстрирующих



степень обоснованности, достоверность и доказательность основных положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций. Статистическая обработка полученных данных проведена корректно с использованием современных методов математического анализа.

Выводы и практические рекомендации в полной мере соответствуют цели и задачам, представленным в диссертации.

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

При выполнении первой, экспериментальной, части исследования впервые было показано достоверное снижение уровня нейротрофических факторов в периферической крови беременных самок мышей, в ответ на неблагоприятное воздействие (сублетальная хроническая гипобарическая гипоксия).

В клинической части исследования определены значения уровня нейронспецифической енолазы (NSE), гипоксия-индуцированного фактора - 1 $\beta$  (ARNT/HIF- 1 $\beta$ ), мозгового нейротрофического фактора (BDNF), глиального нейротрофического фактора (GDNF). На основании выявленных закономерностей, впервые дано объяснение изменениям их концентрации в зависимости от реализации стресс-факторов во время беременности и в родах.

Кроме вышеизложенного, научная новизна представленной работы состоит в том, что впервые с помощью корреляционного анализа исследованы взаимосвязи как между перечисленными выше факторами, так и с особенностями течения беременности, родов и функциональным состоянием плода.

Автором, в ходе комплексного исследования показано важное значение молекул внеклеточной регуляции нейрональной сети (BDNF, GDNF) в регуляции адаптационных возможностей новорожденного ребенка.

Научные положения, выносимые на защиту – весьма оригинальны и подтверждены, установленными в ходе анализа материалов исследования, математическими закономерностями.

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

Диссертационная работа Рождественской О.В. имеет высокую научную общебиологическую значимость: доказано, что изучаемые нейротрофические факторы участвуют в регуляции системы, обеспечивающей компенсаторно-приспособительные механизмы плода при повреждающем гипоксическом воздействии, предупреждающей фатальные необратимые изменения в ЦНС плода и новорожденного. Выполненная автором научно-исследовательская работа может рассматриваться в качестве основы для последующих перспективных изысканий в этом направлении: разработки методов прогнозирования и, возможно, методов коррекции неблагоприятного воздействия хронической гипоксии на плод при беременности и в родах, совершенствования методов оценки резервных возможностей плода, повышения его устойчивости к сверхнормативным гипоксическим влияниям.

## **Оценка содержания диссертации**

Диссертационная работа построена по традиционному плану и включает все основные разделы: введение, обзор литературы, 3 главы посвященные характеристике групп и результатам собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 171 странице машинописного текста, иллюстрирована 23 таблицами и 25 рисунками. Список литературы включает 241 источник, из которых 84 – отечественных, 157 - иностранных авторов.

Во введении хорошо и выпукло обоснована актуальность избранной темы, сформулированы цель и задачи исследования, основные положения, выносимые на защиту, а также изложены научная новизна методологических подходов и полученных результатов, теоретическая и практическая значимость работы. В данном разделе хотелось бы видеть более подробное перечисление критериев невключения пациенток в исследуемые группы.

В первой главе (обзор литературы) подробно описаны этиология и патогенез гипоксии плода. В историческом аспекте представлены данные о



методах функциональной оценки состояния плода, сравнение их специфичности и чувствительности, дана критическая характеристика возможностей их практического применения.

Учитывая экспериментальную направленность работы, интересным и обоснованным представляется наличие в этой главе раздела, посвященного описанию экспериментальных моделей, используемых в ходе научных исследований акушерстве.

Выполненный автором объективный анализ отечественных и зарубежных источников научной литературы по избранной тематике, показал очевидные пробелы и неполное понимание некоторых важных аспектов изучаемой патологии, подтвердил целесообразность дальнейших исследований в этом направлении. В целом обзор научной литературы написан хорошим литературным языком и, несмотря на некоторую избыточность по объему (38 страниц текста), читается легко, с неослабевающим интересом.

Вторая глава посвящена характеристике групп в экспериментальной части исследования, отражены полученные в ходе проведенной работы результаты, касающиеся уровней нейротрофических факторов.

В главе три дана подробная характеристика исследуемых групп клинической части диссертационной работы. Автор приводит сравнительную характеристику возрастных, антропометрических показателей пациенток, их акушерско-гинекологического анамнеза и характера экстрагенитальной патологии, а также данных, полученных в результате инструментальных методов диагностики функционального состояния плода.

Глава четыре посвящена анализу данных, полученных при проведении клинической части исследования. Особое внимание уделено оценке изменения уровней NSE, ARNT/HIF-1 $\beta$ , BDNF, GDNF в сыворотке пуповинной крови новорожденных в зависимости от принадлежности к исследуемой группе. На основе корреляционного анализа проведено тщательное изучение взаимосвязей между исследуемыми гуморальными факторами гипоксии и нейротрофическими факторами. Показано наличие статистически значимой



связи между уровнем мозгового нейротрофического фактора и нейронспецифической енолазы. Кроме того, выявлены корреляционные взаимосвязи между уровнем NSE и степенью структурных изменений в плаценте. Это подтверждает мнение автора о том, что при хронической гипоксии, сопровождающейся разрушением нейронов в центральной нервной системе плода, в случае адекватной регуляции адаптационных возможностей плода происходит запуск компенсаторно-приспособительных механизмов с помощью молекул внеклеточной сигнализации (включающей мозговой нейротрофический фактор).

В главе пять (обсуждение полученных результатов) подробно проведен анализ полученных данных в сопоставлении с информацией, имеющейся в научной литературе. Полученные диссертантом данные не противоречат результатам, проведенных ранее исследований, во многом дополняют и уточняют их.

Выводы обоснованы глубоким анализом полученных результатов исследования, отражают суть диссертации и состоят из 4 пунктов, в которых резюмируется квинтэссенция представленной научной работы. Завершают диссертационное исследование Рождественской О.В. краткие практические рекомендации, которые четко согласуются с предыдущими разделами и вытекают из них. Список литературы представлен достаточно полным перечнем последних научных публикаций по теме диссертации.

Автореферат диссертации в краткой форме излагает суть исследования, правильно и полно отражает содержание диссертационной работы.

### **Личный вклад соискателя в исследование**

Автор диссертационного исследования самостоятельно осуществил набор материала для клинического исследования; провел анкетирование рожениц; выполнил обработку первичной медицинской документации и ее систематизацию, участвовал в обработке данных, полученных в результате экспериментального исследования. Самостоятельно провел статистический

анализ результатов исследования, на основании которого сформулировал положения, выносимые на защиту, и сделал обоснованные выводы.

### **Публикации по теме диссертации**

Основные результаты диссертации опубликованы в 8 печатных работах, из которых 4 входят в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК.

### **Вопросы и замечания**

Принципиальных замечаний, влияющих на положительную оценку представленной диссертации, не имеется. В то же время в порядке дискуссии, считаю нужным задать следующие вопросы:

1. В результате экспериментальной части работы продемонстрировано снижение уровня нейротрофических факторов у беременных самок мышей при воздействии сублетальной хронической гипобарической гипоксии. Вправе ли мы экстраполировать полученные результаты на плодов, подвергшихся гипоксическому воздействию внутриутробно, ведь исследовалась материнская кровь?
2. Научные работы по отдельным медицинским специальностям, как правило, носят прикладной характер. Каким образом практикующий врач акушер-гинеколог может воспользоваться результатами вашего исследования в своей повседневной работе?

### **Заключение**

Диссертационная работа Рождественской Ольги Викторовны «Роль нейротрофических факторов BDNF и GDNF в регуляции гомеостаза плода в условиях стресс-факторов», научный 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 важной научной задачи по поиску предикторов степени гипоксического повреждения ЦНС плода, позволяющих усовершенствовать перинатальную диагностику его резервных возможностей.



По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа 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 автор - Рождественская Ольга Викторовна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.1.4. – Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой акушерства

и гинекологии, трансфузиологии

педиатрического факультета

ФГБОУ ВО «Уральский государственный

медицинский университет» Министерства

здравоохранения Российской Федерации

д.м.н., профессор



В. В. Ковалев

Подпись д.м.н., проф. Ковалева В.В. заверяю:

ученый секретарь федерального государственного

бюджетного учреждения «Уральский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

д.м.н., профессор



Г.М. Насыбуллина

620028, г. Екатеринбург,

ул. Репина, 3

(343) 214 86 71,

E-mail: vvkovalev55@gmail.com

« 18 » октября 2022 г.