

## Сведения о результатах публичной защиты

диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, выполненной Дмитриевой Марией Петровной на тему: «Перинатальные исходы при преждевременном разрыве плодных оболочек: предикция и профилактика» 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 №15, Дмитриевой Марии Петровне 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.	Беженарь Виталий Федорович (председатель)	доктор медицинских наук, профессор	3.1.4. Акушерство и гинекология
2.	Рухляда Николай Николаевич (зам. председателя)	доктор медицинских наук, профессор	3.1.4. Акушерство и гинекология
3.	Молчанов Олег Леонидович (ученый секретарь)	доктор медицинских наук, профессор	3.1.4. Акушерство и гинекология
4.	Аракелян Бюзанд Вазгенович	доктор медицинских наук, профессор	3.1.4. Акушерство и гинекология
5.	Гайдуков Сергей Николаевич	доктор медицинских наук, профессор	3.1.4. Акушерство и гинекология
6.	Дрыгин Алексей Никанорович	доктор медицинских наук, профессор	3.1.4. Акушерство и гинекология
7.	Зайнулина Марина Сабировна	доктор медицинских наук, профессор	3.1.4. Акушерство и гинекология
8.	Коршунов Михаил Юрьевич	доктор медицинских наук, профессор	3.1.4. Акушерство и гинекология
9.	Линде Виктор Анатольевич	доктор медицинских наук, профессор	3.1.4. Акушерство и гинекология
10.	Михайлов Антон Валерьевич	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.	Павлова Наталия Григорьевна	доктор медицинских наук, профессор	3.1.4. Акушерство и гинекология
13.	Плеханов Андрей Николаевич	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 – 15, против – 0, недействительных бюллетеней – 0.

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

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 16 ноября 2022 г. №15

О присуждении Дмитриевой Марии Петровне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Перинатальные исходы при преждевременном разрыве плодных оболочек: предикция и профилактика» по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология принята к защите 07.09.2022 г., протокол № 11 объединенным диссертационным советом 99.2.037.02 на базе ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» и ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого 6-8), приказ №17/ нк от 24.01.2017 г).

Соискатель Дмитриева Мария Петровна, 19.12.1990 года рождения.

В 2014 году окончила государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена на базе ГБУ Ростовской области «Перинатальный центр» и Центра симуляционного обучения ФГБОУ ВО

«Ростовский государственный медицинский университет» Министерства  
Здравоохранения Российской Федерации.

С 2016 года по настоящее время работает в должности врача акушера-гинеколога родового отделения ГБУ Ростовской области «Перинатальный центр».

С 2017 по 2020 год прошла обучение в очной аспирантуре на базе кафедры акушерства и гинекологии №4 и Центра симуляционного обучения федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

КУЗНЕЦОВА Наталья Борисовна – доктор медицинских наук, профессор Центра симуляционного обучения ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

КАН Наталья Енкиновна – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

КАТКОВА Надежда Юрьевна – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФДПО ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Кубанский государственный медицинский университет" Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

В своем положительном заключении, подписанном Редько А.Н. – доктором медицинских наук, профессором, проректором по научно-исследовательской работе ФГБОУ ВО "Кубанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, указал, что диссертационная работа Дмитриевой Марии Петровны на тему: «Перинатальные исходы при преждевременном разрыве плодных оболочек: предикция и профилактика» по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой, на основании проведенных исследований, содержится решение актуальной научно-практической задачи – улучшения предикции преждевременных родов, ассоциированных с преждевременным разрывом плодных оболочек в 22–27 недель 6 дней, на основании установленных генетических детерминант, а также оптимизации тактики ведения недоношенной беременности при случившемся излитии околоплодных вод с целью профилактики сепсиса новорожденных.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов, представленная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. №748), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании на заседании научных сотрудников ФГБОУ ВО "Кубанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол заседания № 4 от 14.10.2022 г.).

Соискатель имеет 11 опубликованных работ, в том числе 7 из них опубликованы в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК, получен 1 патент на изобретение.

Наиболее значительные работы по теме диссертации:

1. Кузнецова, Н.Б. Этиология и патогенез преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности / Н.Б. Кузнецова, В.С. Дыбова, М.П. Дмитриева // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2019. – Т. 14, № 4. – С. 57–61

В статье авторами проведен анализ данных современной научной литературы о этиопатогенетических механизмах развития преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности. Плодные оболочки имеют сложный структурный состав и механизмы функционирования и при их преждевременном истончении и разрыве происходит длительный процесс ремоделирования мембран, в основе которого лежит многогранный этиологический компонент, имеющий множество точек приложения для его реализации. Все ранее проанализированные этиологические факторы, будь то асептическое воспаление, отслойка плаценты или воздействие инфекционного фактора, так или иначе ведут к выработке медиаторов воспаления и запуску каскада воспалительных реакций. Изучение этих процессов имеет важное значение для понимания патологических механизмов, лежащих в основе преждевременного разрыва плодных оболочек и преждевременных родов, поскольку является первым шагом на пути к разработке патогенетически обоснованной профилактики данного осложнения. Авторский вклад 3/5 стр.

2. Кузнецова, Н.Б. Локальный цитокиновый профиль у женщин с преждевременными родами, обусловленными преждевременным разрывом плодных оболочек / Н.Б. Кузнецова, И.О. Буштырева, М.П. Дмитриева, В.В. Барина, В.С. Дыбова // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2020. – Т. 15, № 1. – С. 43–47.

В статье авторами проводилось изучение показателей локального цитокинового профиля в цервико-вагинальной области у беременных, имевших в анамнезе преждевременные роды. Установлено, что у беременных в анамнезе

с преждевременными родами, ассоциированными с преждевременным разрывом плодных оболочек, в цервико-вагинальной области статистически значимо выше индекс воспаления и уровни экспрессии м-РНК генов провоспалительных цитокинов. Полученные данные свидетельствуют о том, что у беременных в анамнезе с преждевременными родами, обусловленными излитием околоплодных вод, первая линия иммунологической защиты, представленная элементами врожденного иммунитета, является дискредитированной. Авторский вклад 3/5 стр.

3. Буштырева, И.О. Полиморфизм гена интерлейкина-18 у беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек: исследование «случай-контроль» / И.О. Буштырева, Н.Б. Кузнецова, М.П. Дмитриева, Е.В. Машкина, О.С. Оксенюк, В.В. Барина// Кубанский научный медицинский журнал. – 2021. – Т. 28, № 2. – С. 144–156.

В статье авторами представлена сравнительная оценка частоты встречаемости полиморфных вариантов -137G>C (rs187238), -607G>T (rs1946518), -656A>C (rs5744228) промотора гена IL-18 у беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек в сверхранние сроки и с физиологически протекающей беременностью. Проведено генотипирование промоторного участка гена IL-18 в позициях -137G>C, -607G>T, -656A>C, а также определение концентрации ИЛ-18 в периферической крови у беременных исследуемых групп. Было установлено, что среди беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек в сроке 22–27 недель 6 дней статистически значимо чаще регистрируется гомозиготное состояние полиморфного варианта гена IL-18 в позиции -137G>C, ассоциированное с повышением уровня ИЛ-18 в их крови. Авторский вклад 9/13 стр.

На автореферат поступили отзывы от:

1. ИГНАТКО Ирины Владимировны – доктора медицинских наук, профессора, член-корреспондента Российской академии наук, профессора

кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ имени И.М. Сеченова;

2. ЦХАЙ Виталия Борисовича – доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного ФГБОУ ВО "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации;

3. МАШКИНОЙ Елены Владимировны – доктора биологических наук, доцента, профессора кафедры генетики Академии биологии и биотехнологии им. Д.И.Ивановского ФГАОУ ВО Южный федеральный университет;

4. РЕМНЁВОЙ Ольги Васильевны – доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой акушерства и гинекологии с курсом дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный 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» утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года №842.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- *установлен* предиктор неблагоприятных перинатальных исходов (сверхранние преждевременные роды, сепсис новорожденных, перинатальная смертность) при преждевременном разрыве плодных оболочек в 22–27 недель 6 дней: носительство мутантной гомозиготы полиморфизма гена IL18: -137G>C у матери, инициирующее гиперергический воспалительный ответ матери и модулирующее гнойно-септические осложнения у плода;

– *установлено, что* факторами риска развития сепсиса новорожденных,

рожденных до 28 недель при преждевременном разрыве плодных оболочек в 22–27 недель 6 дней являются: безводный период более двух суток, в 4,1 раза повышающий риск развития сепсиса новорожденного; выраженное маловодие (индекс амниотической жидкости менее 1-го перцентиля) на момент родоразрешения, в 5,1 раза повышающее риск развития сепсиса новорожденного; генотип матери СС гена IL18: -137G>C, в 12,2 раза повышающий риск развития сепсиса новорожденного;

– *выявлено*, что фактором риска развития сепсиса новорожденных, рожденных в сроке 28–30 недель 6 дней при преждевременном разрыве плодных оболочек в 22–27 недель 6 дней, является хориоамнионит с клиническими проявлениями на момент родоразрешения;

– *выявлено*, что метод родоразрешения беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек в 22–27 недель 6 дней не влияет на перинатальную заболеваемость (сепсис новорожденных, внутрижелудочковые кровоизлияния) и смертность;

– *доказано*, что персонифицированное ведение беременных при преждевременном разрыве плодных оболочек в 22–27 недель 6 дней с учетом молекулярно-генетических детерминант (полиморфизм гена IL18: -137G>C), позволяет профилактировать неблагоприятные перинатальные исходы;

Теоретическая значимость исследования обоснована следующим:

– *доказано*, что гомозиготное носительство полиморфного варианта гена IL18 в позиции -137G>C у беременных с преждевременными родами, связанными со сверхранним излитием околоплодных вод, ассоциировано с повышением уровня IL-18 в их крови, что подчеркивает функциональную значимость состояния гена;

– *установлены* особенности локального цитокинового профиля в нижнем отделе репродуктивного тракта у беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек в 22–27 недель 6 дней - повышение уровней мРНК генов: IL1 $\beta$  на 24%, TNF $\alpha$  на 97%, Toll-подобного рецептора 4-го класса на 77%,  $\beta$ 2-микроглобулина на 51%;

– *определены* особенности системного цитокинового профиля у

беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек в 22–27 недель 6 дней: увеличение концентрации в крови провоспалительных цитокинов (IL18 – на 60%, IFN $\gamma$  – на 72%, TNF $\alpha$  – на 22%) и снижение на 32 % уровня противовоспалительного цитокина IL10.

– *доказан* факт молекулярно-генетической детерминированности преждевременных родов, ассоциированных со сверхранним разрывом плодных оболочек, выражающейся в потенцировании избирательного повышения продукции определенных провоспалительных цитокинов во втором триместре беременности, при котором создаются условия, обеспечивающие формирование морфофункциональной основы для возникновения дефицитарных процессов в плодных оболочках с последующей реализацией их несостоятельности;

– *определено*, что у беременных при преждевременном разрыве плодных оболочек в 22–27 недель 6 дней повышение в крови продукции провоспалительных цитокинов (IL18, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ ) и снижение уровня противовоспалительного цитокина IL10, модулирующее в нижнем отделе репродуктивного тракта повышение уровней мРНК генов провоспалительных цитокинов (IL1 $\beta$ , TNF $\alpha$ ), Toll-подобного рецептора 4-го класса и  $\beta$ 2-микроглобулина, потенцирует высокий уровень индекса воспаления в нижнем отделе репродуктивного тракта.

Значение *полученных* соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

– *разработан* способ прогнозирования преждевременного разрыва плодных оболочек в 22–27 недель 6 дней, при значении математической функции более или равно 0,5 которого прогнозируется высокий риск сверхраннего излития околоплодных вод, основанный на определении у женщин полиморфного варианта гена IL18 в позиции -137G>C и концентрации в сыворотке крови цитокинов (IL1 $\beta$ , IL8, IFN $\gamma$ , IL10), позволяющий оптимизировать тактику ведения беременности;

– *рекомендовано* у беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек в 22–27 недель 6 дней, имеющих генотип CC по полиморфизму

-137G>C гена IL18, для снижения риска сепсиса у новорожденных пролонгировать беременность не более двух суток, не допуская выраженного маловодия (индекс амниотической жидкости менее 1-го перцентиля);

– *рекомендовано* у беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек в 22–27 недель 6 дней, имеющих генотип GG или GC по полиморфизму -137G>C гена IL18, пролонгировать беременность до срока ранних преждевременных родов (28–30 недель 6 дней) для снижения перинатальной смертности в 1,5 раза, неонатальной смертности – в 2,5 раза по сравнению с родоразрешением до 28 недель.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

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

*идея диссертации* базируется на анализе существующей практики и обобщении передового опыта по рассматриваемой проблеме;

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

*использованы* современные информативные методики сбора и обработки исходной информации с достаточным объемом наблюдений (120 беременных).

Идея научной работы базируется на анализе данных отечественной и зарубежной профильной литературы, а также собственной клинической практики.

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 Дмитриевой Марии Петровны состоит в непосредственном *участии* в отборе пациенток, сборе анамнестических данных, клиническом и гинекологическом обследовании, заборе материала, анализе результатов клинико-лабораторных, инструментальных и специальных методов исследования. Каждая пациентка курировалась лично диссертантом, часть из которых были родоразрешены непосредственно Дмитриевой М.П. Автор принимала участие в проведении молекулярно-генетических методов исследования (транспортировка проб и их подготовка к исследованию). Все этапы исследования: от постановки задач и их практической реализации до обсуждения результатов в научных публикациях и внедрения их в практику также проведены лично автором. Соискатель самостоятельно провел анализ отечественных и зарубежных литературных данных по теме диссертации. При *личном участии автора подготовлены* все публикации по теме исследования. Текст диссертации и автореферата написаны лично автором.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, четко сформулированными целью и задачами, выдержанной основной идейной линией, 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 16.11.2022 г. диссертационный совет пришёл к выводу, что диссертация Дмитриевой М.П. 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, утвержденной постановлением Правительства Российской Федерации от 11 сентября 2021 г. №1539, и принял решение присудить Дмитриевой Марии Петровне ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология за решение актуальной научно-

практической проблемы — улучшения предикции преждевременных родов, ассоциированных с преждевременным разрывом плодных оболочек в 22–27 недель 6 дней, а также оптимизации тактики ведения недоношенной беременности при случившемся излитии околоплодных вод с целью профилактики неблагоприятных перинатальных исходов.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 15 человек, все по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, участвовавших в заседании, из 22 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 15, против – 0, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель  
диссертационного совета,

д.м.н., профессор



Беженарь Виталий Федорович

Ученый секретарь  
диссертационного совета,

д.м.н.



Молчанов Олег Леонидович

16.11.2022 года