

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной и международной
деятельности ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
кандидат медицинских наук, доцент



Д.В. Бутнару

20 23 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

на основании решения заседания кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Диссертация «Особенности системы гемостаза и иммунорегуляции в системе мать-плод-новорожденный после перенесенного Covid-19 различной степени тяжести» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена на кафедре акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Гашимова Нилуфар Рамиль кызы, 1994 года рождения, гражданство Российская Федерация, окончила ФГАОУ ВО Первый Московский

государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в 2018 году по специальности «Лечебное дело».

Справка о сдаче кандидатских экзаменов №1767 /Аэ от 08.09.2023 года выдана в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

С 2023 года работает в должности ассистента кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по настоящее время.

Научный руководитель:

Бицадзе Виктория Омаровна – доктор медицинских наук, профессор РАН, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Панкратьева Людмила Леонидовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), руководитель научно-клинического центра ГБУЗ «ГКБ № 67 имени Л.А. Ворохобова ДЗМ», доцент кафедры педиатрии и организации здравоохранения ФГБУ «НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева»,

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Особенности системы гемостаза и иммунорегуляции в системе мать□плод□новорожденный

после перенесенного COVID-19 различной степени тяжести», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, 3.1.21. Педиатрия принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертационное исследование является законченной, актуальной самостоятельной работой, имеющей теоретическое и прикладное значение для акушерско-гинекологической практики и отличающейся научной новизной.

Результаты клинической части диссертационного исследования получены при анализе медицинской документации, строго им соответствуют. Детально описаны параметры включения и исключения из исследования.

Грамотно и четко описана методика получения образцов биологического материала и особенности их хранения с последующим проведением экспериментальной части диссертационного исследования в лабораторных условиях. Результаты экспериментальной работы получены на сертифицированном оборудовании, при выполнении инструкций к приборам и наборам, описаны условия проведения исследования, что представлено в соответствующей главе диссертации.

Теоретическая основа исследования сформирована на анализе большого списка зарубежных и отечественных источников, содержащих известные и проверяемые данные и факты. В работе выделены области, которые к настоящему моменту времени остаются не ясными или не до конца изученными.

Результаты диссертации частично согласуются с опубликованными клиническими исследованиями по теме диссертационного исследования. В работе представлены данные, не имеющие к настоящему времени аналогов. Идея исследования основана на анализе системы гемостаза, оси ADAMTS13/vWF, иммунорегуляции в системе мать-плод-новорожденный после перенесенной коронавирусной инфекции. Отображены авторские данные о развитии тромботической формы диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, снижении отношения ADAMTS13/vWF у беременных с

острой коронавирусной инфекцией. У плодов, матери которых перенесли COVID-19 во время беременности, подтверждено наличие синдрома фетального воспалительного ответа. Было проведено сравнение авторских данных с данными ранее проведенных и опубликованных исследований. В диссертационном исследовании отмечено частичное качественное совпадение с ранее опубликованными работами; однако большая часть диссертации представляет собой новизну и демонстрирует изменения в иммунной системе, системе гемостаза, а также оси ADAMTS13/vWF у пациенток с острой коронавирусной инфекцией и у реконвалесцентов.

В диссертационной работе применялись современные методики сбора образцов для исследования, с последующим применением современных методик лабораторного исследования. Полученные результаты проанализированы с применением достаточного статистического анализа, необходимого для получения представлений, отображенных в выводах и практических рекомендациях.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Covid-19 во время беременности характеризуется различными клиническими проявлениями, от бессимптомного течения до острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) с присоединением тяжелых тромботических осложнений. Инфекция SARS-CoV-2 играет триггерную роль как в иммунной системе, так и в системе гемостаза, поэтому беременные женщины представляют особый интерес из-за уникальных иммунологических и гемостазиологических изменений во время гестации. Как известно, беременность – это физиологическое гиперкоагуляционное состояние, при котором происходят существенные изменения в про- и антикоагулянтных звеньях гемостаза, а присоединение COVID-19 может стать дополнительным триггером тяжелого тромботического осложнения. В патогенезе гиперкоагуляции при COVID-19 играют роль провоспалительные цитокины, внеклеточные ловушки нейтрофилов (NETs), поврежденные эндотелиациты, а также активированные тромбоциты. В лабораторных показателях у пациентов с тяжелыми формами COVID-19

выявляются повышенные плазменные концентрации Д-димера, фибриногена, провоспалительных цитокинов, маркеров активации NETs (миелопероксидаза), маркеров активации тромбоцитов, высокие концентрации vWF с низкими концентрациями металлопротеиназы ADAMTS-13 и естественных антикоагулянтов.

Таким образом, пандемия COVID-19 поставила перед миром много проблем, но одной из главных является влияние на здоровье беременной женщины, плода и новорожденного. Исследования этого вопроса позволят лучше понять патогенез как материнских, так неонатальных осложнений.

- **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Автор принимал активное участие в выборе направления исследования, самостоятельно анализировал и систематизировал отечественную и зарубежную литературу. Вклад автора также заключается в непосредственном участии во всех этапах исследования: при постановке задач, их реализации, сборе материала, обработке и интерпретации статистических показателей.

Автор самостоятельно набирал материал, получал его у участников исследования; с применением необходимого оборудования проводил центрифугирование, а также дальнейшую транспортировку. Автор принимал личное участие в апробации результатов исследования, их представлении в научных публикациях и докладах.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Высокая степень достоверности результатов работы подтверждается репрезентативным объемом выборки, использованием адекватных методов исследования и применением современной математико-статистической обработки полученных результатов. Используемые автором методы информативны, своевременны и соответствуют цели и задачам исследования. Научные выводы и положения обоснованны. Результаты, полученные автором, свидетельствуют о решении поставленных задач. Достоверность выполненных исследований подтверждается точностью регистрации первичной

документации, в которой полностью отражен объем анамнестических, клинических, лабораторных исследований.

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

В работе проведено исследование, в основе которого лежит изучение особенностей системы гемостаза и клеточного иммунитета в системе мать-плод-новорожденный у пациентов, перенесших COVID-19.

В диссертационной работе определены уровни маркеров тромбовоспаления - содержание в крови антигенов MPO, vWF, антигена ADAMTS-13 и его ингибитора, а также активность ADAMTS-13 у беременных в острый период COVID-19 и после перенесенной инфекции.

В исследовании определены уровни антигенов MPO, vWF, антигена ADAMTS-13 и его ингибитора, а также активность ADAMTS-13 в пуповинной крови новорожденных, матери которых перенесли COVID-19 во время беременности.

В диссертационной работе проведен сравнительный анализ концентрации цитокинов и хемокинов у матерей и плодов, после COVID-19, а также изучена взаимосвязь уровней циркулирующих цитокинов с маркерами активации иммунокомпетентных клеток.

В работе продемонстрирована особенность клеточного регуляторного звена иммунной системы на уровне Т-регуляторных лимфоцитов в периферической крови беременных и пуповинной крови новорожденных, от матерей после COVID-19.

В исследовании изучены особенности формирования специфического Т-клеточного ответа у беременных, перенесших COVID-19, и их плодов.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

В исследовании изучено влияние тромбовоспаления на систему «мать-плод», определена диагностическая и прогностическая роль молекулярных маркеров тромбовоспаления, особенности функционирования Т-клеточного иммунитета у матерей, перенесших COVID-19, и у плодов.

Полученные результаты позволят выделять группы риска развития перинатальных и неонатальных осложнений на основании оценки маркеров воспаления и дисрегуляции Т-клеточного иммунитета у матерей и плодов, независимо от тяжести заболевания COVID-19.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Основные положения проведенного в рамках диссертации исследования служат развитию научных основ, методологии в акушерско-гинекологической практике. Представленная научная работа дополняет теоретические и практические положения по исследуемым вопросам, а также вносит вклад в развитие нового направления для последующих исследований.

Ценность полученных соискателем результатов подтверждается тем, что в работе определены новые подходы к прогнозированию развития синдрома системного воспалительного ответа у новорожденных, матери которых перенесли Covid-19 во время беременности и риска развития тромботической формой диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови у беременных с острой коронавирусной инфекцией.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Гашимовой Нилуфар Рамиль кызы на тему «Особенности системы гемостаза и иммунорегуляции в системе мать-плод-новорожденный после перенесенного Covid-19 различной степени тяжести» внедрены в лечебный процесс акушерско-гинекологического отделения ООО «Медицинский женский центр» и ГБУЗ «ГКБ №67 имени Л.А. Ворохобова ДЗМ» [АКТ №286 от 25.05.23].

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Гашимовой Нилуфар Рамиль кызы на тему «Особенности системы гемостаза и иммунорегуляции в системе мать-плод-новорожденный после перенесенного Covid-19 различной степени тяжести» внедрены в учебный процесс кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО

Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) [АКТ №288 от 25.05.23].

- **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)** Постановили: одобрить исследование в рамках диссертационной работы «Особенности системы гемостаза и иммунорегуляции в системе мать-плод-новорожденный после перенесенного COVID-19 различной степени тяжести» (исполнитель – Гашимова Нилуфар Рамиль кызы) (Выписка из протокола № 04-22 очередного заседания Локального этического Комитета от 16.02.2022 г).

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

3.1.4. - Акушерство и гинекология, в частности п.2 (Физиологические и осложненные беременность, роды и послеродовый период у женщины), п. 3. (Перинатальный период жизни ребенка), п.5 (Экспериментальная и клиническая разработка методов оздоровления женщины в различные периоды жизни, вне и во время беременности и внедрение их в клиническую практику);

3.1.21. Педиатрия, в частности п.1 (Изучение физиологических закономерностей и патологических отклонений, роста, физического, полового, нервно-психического и когнитивного развития, состояния функциональных систем детей в различные периоды жизни: внутриутробного периода, новорожденности, раннего, дошкольного и школьного возраста).

- **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По результатам исследования автором опубликовано 9 научных статей в издании, индексируемом в международной базе Scopus:

1. Внутриутробная активация иммунной системы плода в ответ на COVID-19 у матери / **Н.Р. Гашимова**, Л.Л. Панкратьева, В.О. Бицадзе [и др.] // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2023. – Т. 17. – № 2. – С. 252-265.

2. Дисрегуляция функции тромбоцитов у больных COVID-19 / **Н.Р. Гашимова**, В.О. Бицадзе, Л. Л. Панкратьева [и др.] // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2020. – Т. 16. – № 6. – С. 692-705.
3. Клиническое значение определения ADAMTS-13 и фактора фон Виллебранда у беременных после перенесенного COVID-19 / **Н.Р. Гашимова**, К.Н. Григорьева, В.О. Бицадзе [и др.] // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2023. – Т. 17. – № 1. – С. 8-17.
4. Металлопротеиназы как биохимические маркеры патологии беременности / К.Н. Григорьева, В.О. Бицадзе, Д.Х. Хизроева, М.В. Третьякова, Д.В. Блинов, В.И. Цибизова, **Н.Р. Гашимова**, Э. Грандоне, А.Д. Макацария // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2022. – Т. 16. – № 1. – С. 38-47.
5. Прогностическое значение фактора фон Виллебранда в клинической практике / К.Н. Григорьева, В.О. Бицадзе, Д.Х. Хизроева, В.И. Цибизова, М.В. Третьякова, Д.В. Блинов, Л.Л. Панкратьева, **Н.Р. Гашимова**, Ф.Э. Якубова, А.С. Антонова, Ж. Гри, И. Элалами, А.Д. Макацария // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2022. – Т. 16. – № 5. – С.588-599.
6. Функционирование оси ADAMTS-13/vWF и её клиническое значение / К.Н. Григорьева, **Н.Р. Гашимова**, В.О. Бицадзе [и др.] // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2023. – Т. 17. – № 1. – С. 127-137.
7. COVID-19, тромбовоспаление и дисрегуляция гемостаза у беременных / В.О.Бицадзе, **Н.Р. Гашимова**, К.Н. Григорьева [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2023. – Т. 22. – №3. – С. 86-94.
8. Inflammation and Immune Reactions in the Fetus as a Response to COVID19 in the Mother / **N.R. Gashimova**, L.L. Pankratyeva, V.O. Bitsadze [et al.] // J. Clin. Med. – 2023. –Vol. 12. – № 13:4256.

9. The Hemostatic System in Newborns and the Risk of Neonatal Thrombosis / J. Khizroeva, A. Makatsariya, **N.R. Gashimova** [et al.] // Int. J. Mol. Sci.– 2023. – Vol. 24.– № 18:13864.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

- 1) XXIV Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, Россия 2023).
- 2) Всероссийский конгресс «Право на жизнь» (Москва, Россия 2023).

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 06.06.2022 г. № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на автора(ов).

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Гашимовой Нилуфар Рамиль кызы «Особенности системы гемостаза и иммунорегуляции в системе мать-плод-новорожденный после перенесенного COVID-19 различной степени тяжести» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, 3.1.21. Педиатрия.

Заключение принято на заседании кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский

университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 17 чел.

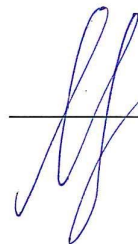
Результаты голосования: «за» – 17 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол №2 от 15.09.2023 г.

Председательствующий на заседании

Академик РАН, доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой акушерства, гинекологии
и перинатальной медицины

Клинического института детского здоровья
имени Н.Ф. Филатова

ФГАОУ ВО Первый Московский
государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)



А.Д. Макацария