

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, ведущего научного сотрудника, врача-гематолога Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации Васильева Сергея Александровича на диссертационную работу на тему «Особенности функционирования оси ADAMTS-13/vWF в системе мать-плод» Григорьевой Кристины Николаевны, представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. - Акушерство и гинекология (Медицинские науки).

Актуальность темы диссертационного исследования

В норме физиологическая беременность характеризуется развитием гиперкоагуляции. Под этим подразумевается повышение уровня большинства факторов свертывания крови, снижение эндогенных антикоагулянтов и ингибирование фибринолиза. С одной стороны эта физиологическая перестройка гемостаза способствует уменьшению послеродового кровотечения, а с другой при возникновении дополнительных факторов риска может привести к возникновению тромботических осложнений. Именно поэтому так важно знать физиологию гемостаза, для своевременного оказания помощи пациентам.

С момента первого упоминания в 1926 фактора фон Виллебранда (vWF) и в 1996 году металлопротеиназы ADAMS-13 взгляды ученых на патогенез тромбозов и тромботических осложнений претерпели существенные изменения. Так, пандемия COVID-19, которая унесла огромное количество жизней, продемонстрировала, что нарушение в функционировании оси ADAMTS-13/vWF отображает тяжесть и исходы для пациента и может является гемостазиологическим предиктором ухудшения состояния. В своей диссертационной работе на тему «Особенности функционирования оси

ADAMTS-13/vWF в системе мать-плод» Григорьева Кристина Николаевна демонстрирует физиологические изменения, которые происходят в оси ADAMTS-13/vWF при нормальной беременности. Это имеет научно-обоснованное значение, поскольку на сегодняшний день данные мировой литературы имеют очень противоречивые данные, а без знаний физиологии, нельзя говорить о профилактике и своевременном оказании помощи при возникновении патологии.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационное исследование Григорьевой Кристины Николаевны выполнено на высоком методическом уровне с использованием современных методов исследования и статистического анализа.

Методология, дизайн исследования, репрезентативность выборки (63 беременные женщины с физиологическим течением беременности в I, II и III триместрах (основная группа) и 15 беременных женщин с развившейся поздней преэклампсии (далее по тексту- ПЭ) (группа сравнения), находившихся на обследовании и лечении в ГБУЗ «ГКБ №67 имени Л.А. Ворохобова ДЗМ» и ООО «Медицинский женский центр»), специальные методы исследования (ADAMTS-13:Ac, (ADAMTS-13:Ag, (ADAMTS-13:i, vWF:Ag и ось ADAMTS-13/vWF) и методы статистической обработки позволяют сделать заключение об обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций.

Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации в полной мере отображают суть работы и полученные результаты.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

Научная новизна и теоретическая значимость работы

Научная новизна диссертационного исследования не вызывает сомнения.

Автором представлены фундаментальные знания о функционировании ADAMTS-13, vWF и оси ADAMTS-13/vWF при физиологической беременности, начиная с I триместра гестации и у доношенных плодов.

В ходе своего исследования автором изучено прогностическое значение определения металлопротеиназы ADAMTS-13, фактора фон Виллебранда и оси ADAMTS-13/vWF и их влияния на развитие поздней преэклампсии. Проведен сравнительный анализ особенностей функционирования оси ADAMTS-13/vWF у беременных женщин с физиологически протекающей беременностью и у женщин с развившейся поздней преэклампсией. В ходе сравнительного анализа было обосновано проведение скрининга на преэклампсию в I триместре, используя ось ADAMTS-13/vWF. Соискатель в своем исследовании демонстрирует точку разделения (cut-off) оси ADAMTS-13/vWF для прогнозирования развития преэклампсии. Соискателем впервые в мире разработан принцип прогнозирования развития ПЭ основанный на определении оси ADAMTS-13/vWF.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Значимость результатов диссертационного исследования Григорьевой Кристины Николаевны, не вызывает сомнения, так как полученные данные имеют теоретическую и практическую значимость.

Результаты данной работы демонстрируют работу системы гемостаза, а именно изменения, происходящие в ADAMTS-13, vWF и оси ADAMTS-13/vWF при физиологическом течении беременности и при развившейся поздней преэклампсии, начиная с первого пренатального скрининга (11-13 недель). Соискатель демонстрирует, что при снижении оси ADAMTS-13/vWF

ниже 0,587 Ед/мл в первом триместре у пациенток значительно увеличивается риск развития грозного осложнения беременности преэклампсии.

Дальнейшие популяционные исследования этой темы могут помочь в профилактике развития тяжелых последствий ПЭ и снижению материнских и перинатальных потерь.

Также соискателем продемонстрированы значения металлопротеиназы ADAMTS-13, vWF и оси ADAMTS-13/vWF у плодов. В своем исследовании автор показывает, что у плодов антиген фактора фон Виллебранда статистически значимо выше, чем у взрослых здоровых женщин. Поскольку vWF является маркером воспаления и повышенного риска тромбообразования в сосудах микроциркуляторного русла, очень важно знать о нормальных значениях данного показателя у здоровых доношенных плодов. В норме спонтанные или неспровоцированные тромботические явления, такие как тромбоз глубоких вен, легочная эмболия и инсульт у новорожденных, встречаются редко, однако в случае дополнительных факторов риска (длительное внутривенное введение катетера, инфекция и так далее), может привести к осложнениям, именно поэтому так важно знать о функционировании оси ADAMTS-13/vWF в норме и в случае возникновения дополнительных факторов риска новорожденные должны находится под пристальным контролем врачей.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.4. - Акушерство и гинекология, а результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам:

- п. 2 (Физиологические и осложненные беременность, роды и послеродовой 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).

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 10 научных работ в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus.

Основные положения диссертационной работы были представлены: на всероссийском XXIV конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, Россия 2023г.) и всероссийском конгрессе «Право на жизнь» (Москва, Россия 2023г.).

Структура и содержание работы

Текст диссертации изложен на 102 страницах машинописного текста и включает в себя разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы, результатов собственных исследований, заключения и обсуждения полученных результатов, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы. Список литературы включает в себя 152 источника: 15-отечественных и 137 зарубежных авторов. Иллюстративный материал представлен 17 таблицами и 31 рисунком.

В разделе «Введение» соискателем приведены актуальность и разработанность темы исследования, научная новизна и практическая значимость проведенного исследования, сформулированы цели и задачи исследования. Положения, выносимые на защиту, имеют высокую степень достоверности.

В первой главе «Обзор литературы» соискателем проведен полноценный обзор литературы с использованием достаточного количества публикаций. При чтении первой главы можно сделать вывод, что автор владеет изучаемой научной проблемой и демонстрирует научную эрудицию.

В второй главе «Материалы и методы» отображены дизайн исследования, методы исследования, клиническая характеристика обследованных женщин, а также статистический анализ данных.

Для статистического анализа были использованы программы Microsoft Office Excel 2021 (Microsoft, США) и Jamovi, версия 2.3.22 (The jamovi project, Австралия). Достоверность полученных результатов была оценена по точному критерию Фишера.

В третьей главе «Результаты собственных исследований» соискателем представлены основные материалы собственных исследований и клиническо-анамнестические данные беременных. В данной главе соискатель отражает результаты исследования, которые изложены последовательно, опираясь на задачи, поставленные автором.

В четвертой главе «Заключение и обсуждение полученных результатов» автор сравнивает результаты собственного исследования с тематически сходными исследованиями, представленными в мировой и отечественной литературе, анализирует и интерпретирует их.

Выводы диссертации логично вытекают из полученных автором результатов и отображают основное содержание работы.

Практические рекомендации изложены грамотно, соответствуют поставленной цели и положениям, выносимым на защиту.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата полностью соответствует содержанию диссертации и требованиям ГОСТ Р 7.0.11-2011. В нем отображены актуальность, цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследования, положения выносимые на защиту, соответствие паспорту научной специальности, степень достоверности и апробации результатов, личный

вклад, внедрение результатов в практику; изложены материалы и методы исследования; результаты работы и их обсуждение, сформулированы выводы и практические рекомендации; представлен перечень публикаций автора по теме диссертации и список сокращений.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертация оформлена в полном соответствии с необходимыми требованиями ГОСТ Р 7.0.11-2011. В диссертационной работе представлены практические рекомендации по использованию полученных результатов и сформулированы научные выводы.

Принципиальных замечаний по оформлению выполненной работы нет. Представленная диссертационная работа является завершенным научным трудом.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Григорьевой Кристины Николаевны на тему «Особенности функционирования оси ADAMTS-13/vWF в системе мать-плод», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. - Акушерство и гинекология, выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора РАН Бицадзе Виктории Омаровны является законченным научно-квалификационным трудом, в котором приводится решение актуальной научно-практической задачи по прогнозированию развития преэклампсии, имеющим существенное значение для акушерства и гинекологии, а также смежных профилей медицинской помощи.

Представленная диссертационная работа полностью соответствует паспорту специальности 3.1.4. - Акушерство и гинекология.

По актуальности, методическому уровню, новизне полученных данных, научно-практической значимости диссертационная работа полностью соответствует требованиям, установленным п. 16 Положения о присуждении

ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года, предъявляемых к кандидатским диссертациям, а её автор Григорьева Кристина Николаевна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. - Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, врач-гематолог ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Н. 10. 2023.



Васильев Сергей Александрович

Подпись доктора медицинских наук, профессора Васильева С.А. «заверяю», Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, кандидат медицинских наук



Джулакян Унан Левонович

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес организации:

Индекс	125167
Субъект РФ/Зарубежье	г. Москва
Город	Москва
Улица	Новый Зыковский проезд
Дом	4
Телефон	+7 (495)612-42-52
e-mail	director@blood.ru
Web-сайт	www.blood.ru