

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Зайнулиной Марины Сабировны на диссертационную работу Григорьевой Кристины Николаевны на тему «Особенности функционирования оси ADAMTS-13/vWF в системе мать-плод», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология (Медицинские науки).

### Актуальность темы диссертационного исследования

Физиологическая беременность связана со значительными изменениями в коагуляционной и фибринолитической системах, с преобладанием гиперкоагуляции и повышенным риском развития венозной тромбоэмболии. Одним из главных факторов развития тромбозов, является фактор фон Виллебранда (vWF). В развернутом состоянии vWF служит субстратом для металлопротеиназы ADAMTS-13, главной задачей которой является расщепление гигантских мультимеров vWF, в результате образуются менее активные формы фактора фон Виллебранда. Пандемия SARS-CoV-2 продемонстрировала, что снижение уровня ADAMTS-13, повышение vWF и/или нарушение оси ADAMTS-13/vWF является «плохим» прогностическим маркером для этих пациентов, отображающим степень эндотелиальной дисфункции. Одним из примеров развития эндотелиопатии во время беременности является преэклампсия.

Преэклампсия – это тяжелое состояние, которое является одной из основных причин материнской и перинатальной смертности, а единственным эффективным способом лечения является родоразрешение. Это состояние

приводит к гибели 76 000 матерей и 500 000 плодов/новорожденных ежегодно. Существующие на сегодняшний день методы диагностики для прогнозирования этого грозного состояния беременности не обладают 100% чувствительностью и специфичностью. Важно помнить, что у матери, которая во время беременности перенесла преэклампсию, в будущем в 8 раз увеличивается риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, а у детей, матери которых перенесли ПЭ, ученые в будущем отмечают повышение артериального давления и увеличение ИМТ. Именно поэтому так важен поиск новых маркеров этого состояния, для своевременного проведения профилактических мер.

Таким образом, диссертационная работа Григорьевой Кристины Николаевны вносит свой вклад не только в учение о физиологии функционирования оси ADAMTS-13/vWF во время беременности, но и отображает изменения в данной оси, которые происходят у пациенток с преэклампсией, начиная уже с первого триместра.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и заключений, сформулированных в диссертации**

Обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций определяется грамотно сформулированными целью и задачами исследования. Автором корректно обоснованы критерии включения, исключения и невключения в исследование. Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций определяется достаточной репрезентативностью выборки.

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке систематизированных данных, с помощью программ 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.

Изложенные научные положения полностью отражают содержание работы. Практические рекомендации могут быть применены в клинической практике и образовательном процессе.

### **Новизна исследования и полученных результатов, и их достоверность**

Представленная диссертационная работа, является завершенным научным исследованием. Достоверность результатов исследования не вызывает сомнений и подтверждается достаточным количеством исследуемых беременных женщин и использованием современных методов исследования. Данные обработаны с помощью современных методов статистики.

Научная новизна диссертационного исследования не вызывает сомнений. На основании проведенного соискателем исследования, изучены и дополнены научные данные о функционировании оси ADAMTS-13/vWF при беременности.

Автором представлены фундаментальные знания о функционировании ADAMTS-13, vWF и оси ADAMTS-13/vWF при физиологической беременности, начиная с I триместра гестации. Также соискателем продемонстрированы данные о функционировании ADAMTS-13, vWF и оси ADAMTS-13/vWF у доношенных плодов, рожденных от матерей с физиологическим течением беременности.

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.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Значимость результатов диссертационного исследования Григорьевой Кристины Николаевны на тему «Особенности функционирования оси ADAMTS-13/vWF в системе мать-плод», не вызывает сомнения.

Методология диссертационной работы предусматривала разработку дизайна исследования, определение объема выборки, подбор математических и программных средств статистической обработки полученных данных. Для проведения исследовательской работы использованы современные лабораторные методы диагностики.

Полученные результаты исследования вносят определенный вклад в учение о физиологии функционирования оси ADAMTS-13/vWF у здоровых беременных женщин.

Получены пороговые величины оси ADAMTS-13/vWF (cut-off 0,587 Ед /мл) в первом триместре, которые прогнозируют риск развития преэклампсии.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности: 3.1.4. Акушерство и гинекология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам: 2, 3 и 5 паспорта научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

### **Публикации по теме диссертации**

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

### **Структура и содержание диссертации**

Текст диссертации изложен на 102 страницах печатного 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» соискатель аргументированно и убедительно демонстрирует актуальность и значимость данного исследования. Четко и ясно сформулированы цели и задачи исследования. Положения, выносимые на защиту, являются достоверными, имеют научную новизну и демонстрируют ценность проведенного исследования.

В главе I «Обзор литературы» соискателем проведен полноценный анализ и обзор данных отечественной и мировой литературы. Глава написана литературным языком, отображающим современное состояние проблемы.

В главе II «Материалы и методы исследования» представлены общая структура исследования, методология и методы исследования, клиническая характеристика обследованных женщин и статистический анализ, свидетельствующий о высоком качестве проведенного исследования и высокой степени достоверности результатов исследования.

В III главе подробно описаны результаты собственных исследований. В данной главе соискатель отражает результаты исследования, которые изложены последовательно, опираясь на задачи, поставленные автором. Соискателем подробно проанализированы показатели металлопротеиназы ADAMTS-13, vWF и оси ADAMTS-13/vWF у женщин с физиологическим течением беременности и их плодов, и у женщин с развившейся поздней преэклампсией и их плодов.

В IV главе «Заключение и обсуждение полученных результатов» автор проводит сопоставление полученных данных, с данными мировой литературы посвященной этой проблеме. Раздел написан грамотно, читается легко и с интересом.

Выводы диссертации логично вытекают из полученных автором результатов и соответствуют задачам исследования. Практические

рекомендации представляются клинически значимыми для использования в повседневной практике.

### **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат диссертации соответствует предъявляемым требованиям. 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 соискателя по теме диссертации и список сокращений.

### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Диссертация оформлена в соответствии с необходимыми требованиями ГОСТ. Принципиальных замечаний по диссертационной работе не имеются.

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Григорьевой Кристины Николаевны «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, является завершённой научно-квалификационной работой, в которой соискатель демонстрирует физиологические изменения происходящие в функционировании оси ADAMTS-13/vWF при физиологическом течении беременности. Также работе содержится решение актуальной задачи акушерства и гинекологии по прогнозированию развития преэклампсии.

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  
кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии  
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский  
государственный медицинский университет  
имени академика И.П. Павлова» Минздрава России  
главный врач СПб ГБУЗ «Родильный дом №6  
имени профессора В.Ф. Снегирева»



**М.С. Зайнулина**

Подпись доктора медицинских наук, профессора Зайнулиной М.С. заверяю:  
Заместитель главного врача по кадрам  
СПб ГБУЗ «Родильный дом №6  
имени профессора В.Ф. Снегирева»



**Е.М. Андреева**

«10» октября 2023г.

Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Родильный дом № 6 имени профессора В.Ф.Снегирева» 191014 Санкт-Петербург, ул.Маяковского д.5, e-mail: roddom6@zdrav.spb.ru; телефон: 8(993)490-17-54.