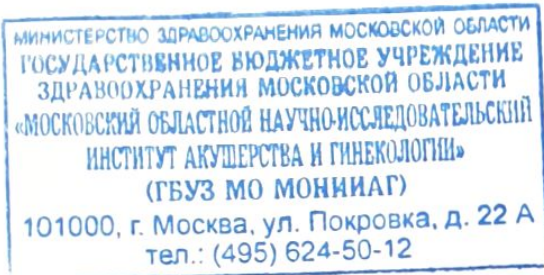


«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель директора по науке
ГБУЗ МО «Московский
областной научно-исследовательский
институт акушерства и гинекологии»
доктор медицинских наук,

профессор РАН
Зароченцева Н.В.

« 11 » октября 2023г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» о научно-практической ценности диссертационной работы Григорьевой Кристины Николаевны «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.

Актуальность исследования

Физиологическая беременность связана со значительными изменениями в коагуляционной и фибринолитической системах со склонностью к гиперкоагуляционному состоянию. Системе гемостаза, как одной из базисных звеньев гомеостаза при физиологической и патологической беременностях, всегда уделялось большое внимание. В последние десятилетия ученые всего мира активно изучают металлопротеиназу ADAMTS-13 и фактор фон Виллебранда (vWF), а также их влияние на развитие осложнений беременности. Пандемия COVID-19 продемонстрировала, что в случае развития эндотелиопатии, происходят существенные изменения в функционировании оси ADAMTS-13/vWF, приводящие к нарушению микроциркуляции и полиорганной недостаточности. Появляется все больше данных свидетельствующих о том, что аномальное взаимодействие ADAMTS-13 /vWF играет важную роль в образовании «патологических» тромбов. Grandone E. и ее коллеги в своем исследовании продемонстрировали, что у беременных с COVID-19, при нарушении отношения vWF/ADAMTS-13 хотя бы на одну единицу, риск преждевременных родов удваивается.

Преэклампсия (ПЭ) является одним из ярких примеров эндотелиальной дисфункции во время беременности, которая может привести к гибели матери и плода. Однако, на сегодняшний момент, терапевтические стратегии лечения и предотвращения этого грозного осложнения остаются недостаточно изученными, а родоразрешение является единственным эффективным методом лечения. Это основная причина, почему сейчас так много исследований в мире направлены на поиск прогностических маркеров для прогнозирования этого грозного осложнения беременности. Изучение влияния оси ADAMTS-13/vWF на развитие ПЭ осложняется недостаточностью и крайне противоречивыми данными мировой литературы о физиологии функционирования этой оси, именно поэтому тема исследования является крайне актуальной и представляет собой особый научно-практический интерес. Диссертационная работа Григорьевой Кристины Николаевны вносит определенный вклад в учение о физиологии функционирования ADAMTS-13, vWF и оси ADAMTS-13/vWF у здоровых беременных женщин и об изменениях этих показателей у беременных с развившейся ПЭ.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций сформулированных в диссертации

В диссертационной работе Григорьевой Кристины Николаевны на тему «Особенности функционирования оси ADAMTS-13/vWF в системе мать-плод» проведено исследование, в основе которого лежит изучение функционирования металлопротеиназы ADAMTS-13, фактора фон Виллебранда и оси ADAMTS-13/vWF у женщин с физиологической беременностью. Соискатель демонстрирует, что в норме у здоровых беременных происходят значительные изменения этих показателей. Эти данные очень важны, так как если женщина вступает в беременность с уровнем антигена ADAMTS-13 уже по нижней границе нормы, то во II триместре беременности, этот уровень будет ниже референсных значений и может привести к развитию осложнений беременности, таких, как например, транзиторная микроангиопатия или ПЭ. Соискателем изучены нормы данных показателей гемостаза, прогностическое значение определения металлопротеиназы ADAMTS-13, фактора фон Виллебранда, оси ADAMTS-13/vWF и их влияние на развитие поздней ПЭ. 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 ПЭ в I триместре, используя ось ADAMTS-13/vWF и разработанные автором критерии по расчетам cut-off с помощью ROC-кривой.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Результаты данной работы существенно повышают знания об интимных механизмах системы гемостаза и ее регулирующей роли в поддержании макро- и микроциркуляции во время

беременности. Полученные результаты исследования вносят определенный вклад в учение о физиологии гемостаза беременных женщин. Также соискателем предложены новые прогностические биомаркеры преэклампсии, основанные на определении антигена металлопротеиназы ADAMTS-13, антигена фактора фон Виллебранда и оси ADAMTS-13/vWF в сроке 11-13 недель, при проведении первого скрининга беременных для своевременной оценки риска ПЭ и проведения профилактических мер для ее предупреждения.

Полученные результаты позволяют по-новому взглянуть на патогенетические механизмы развития поздней ПЭ и подтверждают мультигенность и многофакторность этого грозного осложнения беременности. Практическим выходом работы является определение маркера прогнозирования ПЭ в виде оси ADAMTS-13/vWF. При снижении оси ADAMTS-13/vWF у беременных женщин в первом триместре ниже 0,587 Ед/мл прогнозируется высокий риск развития ПЭ. Чувствительность и специфичность метода составили 80% и 87% соответственно.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты исследования и практические рекомендации внедрены в клиническую практику акушерско-гинекологического отделения ООО «Медицинский женский центр» и ГБУЗ «ГКБ №67 имени Л.А. Ворохобова ДЗМ». Материалы диссертационной работы используются в лекционных и семинарских занятиях при подготовке студентов, ординаторов и аспирантов кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).

Личный вклад автора

Автор принимал активное участие в выборе направления исследования, разработке дизайна 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 с применением необходимого оборудования, проводил центрифугирование, а также дальнейшую транспортировку материалов исследования.

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.).

Достоверность диссертационного исследования

Обоснованность и достоверность научных положений, результатов и рекомендаций не вызывает сомнений и обусловлена:

Во-первых, методологией и дизайном исследования. Исследование проведено на 63 беременных женщинах с физиологическим течением беременности в I, II и III триместрах гестации, (основная группа) и на 15 беременных женщинах с развившейся поздней ПЭ (группа сравнения), находившихся на обследовании и лечении в ГБУЗ «ГКБ №67 имени Л.А. Ворохобова ДЗМ» и ООО «Медицинский женский центр». Контрольную группу составили 45 здоровых небеременных женщин.

Во-вторых, избранные соискателем специальные методы исследования (ADAMTS-13, vWF и ось ADAMTS-13/vWF) выполнены в специализированном учреждении на сертифицированном оборудовании.

В-третьих, 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.

Структура и содержание работы

Текст диссертации изложен на 102 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, заключения и обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка 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» автор продемонстрировал актуальность и разработанность темы исследования, сформулировал цели и задачи исследования, при этом поставленные задачи соответствуют цели исследования. Соискателем были отражены научная новизна и практическая значимость проведенного исследования. Положения, выносимые на защиту основаны на результатах диссертации и имеют научно-практическую значимость и новизну.

В главе «Обзор литературы» представлены современные данные мировой литературы о функционировании металлопротеиназы ADAMTS-13 и фактора фон Виллебранда во время беременности.

В главе «Материалы и методы» соискатель представил дизайн исследования, методологию и методы исследования, а также клиническую характеристику обследованных женщин. Также соискателем в этой главе описаны основные методы статистической обработки, используемые в исследовании.

В третьей главе представлены основные материалы собственных исследований и клиническо-анамнестические данные. Проведенный анализ данных исследования демонстрирует необходимость исследования показателей ADAMTS-13 и vWF во время беременности, начиная с I триместра гестации. Также соискатель демонстрирует статистически значимые отличия в функционировании ADAMTS-13 и vWF у доношенных плодов, рожденных от матерей с физиологическим течением беременности и взрослыми здоровыми женщинами.

В заключении автор сравнивает результаты собственного исследования с данными отечественной и зарубежной литературы, анализирует и интерпретирует полученные данные.

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

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

Объем изученных источников достаточен. Источники литературы оформлены грамотно, в соответствии с требованиями ГОСТ.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертация оформлена в соответствии с необходимыми требованиями ГОСТ. Работа изложена в научном стиле, изложена последовательно и представляет собой законченный труд. Наглядность и доступность понимания результатов диссертации достигается достаточным объемом рисунков и таблиц. В диссертационной работе представлены практические рекомендации по использованию полученных результатов и сформулированы научные выводы.

Заключение

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 законченной научно квалификационной работой, в которой содержится решение научной 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.

Отзыв о научно-практической значимости диссертации Григорьевой Кристины Николаевны «Особенности функционирования оси ADAMTS-13/vWF в системе мать-плод» обсуждён и одобрен на совместном заседании научных сотрудников ГБУЗ МО МОНИИАГ протокол № 24 от «5» октября 2023г.

Рецензент:

Директор ГБУЗ МО «Московский
областной научно-исследовательский
институт акушерства и гинекологии»

доктор медицинских наук, профессор

11.10.2023 г.



Петрухин Василий Алексеевич

Подпись доктора медицинских наук,
профессора В.А. Петрухина «заверяю»:

Ученый секретарь ГБУЗ МО МОНИИАГ

доктор медицинских наук



Никольская Ирина Георгиевна

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» (ГБУЗ МО МОНИИАГ)

Адрес: 101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22А; +7(495)001-00-42; e-mail: mz_moniiag@mosreg.ru