

## 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

08 \_\_\_\_\_ 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 функционирования оси ADAMTS13/vWF в системе мать-плод» 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).

Григорьева Кристина Николаевна, 1996 года рождения, гражданство Российская Федерация, окончила ФГАОУ ВО Первый Московский

государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в 2020 году по специальности «Педиатрия».

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 1700/Аэ от 24.05.2023 года выдана в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

С 2022 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).

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

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Особенности функционирования оси ADAMTS13/vWF в системе мать-плод», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4.Акушерство и гинекология, 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 оси ADAMTS-13/vWF в системе мать-плод. Отображены авторские данные об уровне металлопротеиназы ADAMTS-13 и фактора фон Виллебранда при физиологическом течении беременности, также продемонстрированы данные о снижении отношения ADAMTS13/vWF, начиная с первого триместра гестации у пациенток с развившейся поздней преэклампсией. Было проведено сравнение авторских данных с данными ранее проведенных и опубликованных исследований. В диссертационном исследовании отмечено частичное качественное совпадение с ранее опубликованными работами; лабораторная часть диссертации представляет собой новизну и демонстрирует изменения в оси ADAMTS13/vWF в I, II и III триместрах гестации у женщин с физиологически протекающей беременностью и у пациенток развившейся поздней преэклампсией.

В диссертационной работе применялись инвазивные 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**

Изучение и совершенствование знаний патогенеза тяжелых осложнений беременности (преэклампсия, HELLP-синдром, шок и шокоподобные состояния, тромбозы, тромбоэмболии и пр.) имеют огромное научно-практическое значение. Системе гемостаза, как одной из базисных звеньев гомеостаза при физиологии и патологии беременности, всегда уделялось большое внимание. Благодаря успехам молекулярной биологии стали известны крайне важные звенья гемостаза, к ним относятся металлопротеиназа ADAMTS-13 и фактор фон Виллебранда. За последние годы благодаря пандемии COVID-19 было установлено, что в условиях гипервоспаления, происходит повреждение эндотелия с нарушением регуляции в системе ADAMTS-13/vWF, вследствие чего развиваются микроциркуляторные нарушения, ведущие к полиорганной недостаточности. Преэклампсия, является одним из ярких примеров развития эндотелиопатии во время беременности. Однако изучение данной проблемы осложняется недостаточностью и крайне противоречивыми данными литературы о физиологии функционирования оси ADAMTS-13/vWF в системе мать-плод. 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. Использованные автором методы информативны, своевременны и соответствуют цели и задачам исследования. Научные выводы и положения обоснованы. 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 диссертационной работе проведено исследование, в основе которого лежит изучение оси металлопротеиназы ADAMTS13 и фактора фон Виллебранда в системе мать-плод у здоровых беременных женщин с физиологически протекающей беременностью.

Было изучено прогностическое значение определения металлопротеиназы ADAMTS13 и фактора фон Виллебранда, и оси ADAMTS-13/vWF и их влияния на развитие поздней преэклампсии.

Был проведен сравнительный анализ особенностей функционирования оси ADAMTS13/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 ADAMTS13/VWF

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Полученные результаты исследования вносят определенный вклад в учение о физиологии гемостаза беременных женщин. Выявлено, что с увеличением срока гестации у беременных женщин в норме, происходит дисбаланс соотношения ADAMTS-13/vWF. Прогрессирующее снижение ADAMTS-13 во время беременности связано скорее всего с ее потреблением более высокими показателями vWF.

Предложены новые прогностические биомаркеры преэклампсии, основанные на определении ADAMTS-13 и vWF при скрининге первого триместра, для предупреждения и проведения профилактических мер развития преэклампсии.

- **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 поздней преэклампсии на сроке 11-13 недель.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Григорьевой Кристины Николаевны на тему «Особенности функционирования оси ADAMTS13/vWF в системе мать-плод» внедрены в лечебный процесс акушерско-гинекологического отделения ООО «Медицинский женский центр» и ГБУЗ «ГКБ №67 имени Л.А. Ворохобова ДЗМ» [акт №289 от 25.05.23]. Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Григорьевой Кристины Николаевны на тему «Особенности функционирования оси ADAMTS13/vWF в системе мать-плод» внедрены в учебный процесс кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова

медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) [акт №290 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 функционирования оси ADAMTS13/vWF в системе мать-плод» (исполнитель – Григорьева Кристина Николаевна) (Выписка из протокол № 03-23 очередного заседания Локального этического Комитета от 16.02.2023 г).

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**  
Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности: 3.1.4. Акушерство и гинекология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам:

- пункт 2 (Физиологические и осложненные беременность, роды и послеродовой период у женщины)

- пункт 3 (Перинатальный период жизни ребенка)

- пункт 5 (Экспериментальная и клиническая разработка методов оздоровления женщины в различные периоды жизни, вне и во время беременности и внедрение их в клиническую практику) паспорту научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

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

По результатам исследования автором опубликовано 10 печатных работ в изданиях, индексируемых в международной базе данных Scopus:

- 1) Клиническое значение определения металлопротеиназы ADAMTS-13, ее ингибитора и фактора фон Виллебранда при патологических состояниях в неонатальном периоде / В.О. Бицадзе, К.Н. Григорьева, И. Илалами Григорьева, И. Илалами [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2019. – Т. 11. – № 1. – С.74–80.

- 2) Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания в перинатальной медицине / М.А. Мингалимов, К.Н. Григорьева, М.В. Третьякова [и др.] // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2020. – Т. 14. – № 1. – С.56–68.
- 3) Клиническое значение определения ADAMTS-13, его ингибитора и фактора фон Виллебранда в акушерско-гинекологической практике / В.О. Бицадзе, Д.Х. Хизроева, М.В. Третьякова [и др.] // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2021. – Т. 15. – № 1. – С.93–106.
- 4) Внеклеточные ловушки нейтрофилов участие в процессах воспаления и дисрегуляции гемостаза, в том числе у пациентов с COVID-19 и тяжелой акушерской патологией / А.Д. Макацария, Е.В. Слуханчук, В.О. Бицадзе [и др.] // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2021. – Т. 15. – № 4. – С.335–350.
- 5) Металлопротеиназы как биохимические маркеры патологии беременности / К.Н. Григорьева, В.О. Бицадзе, Д.Х. Хизроева [и др.] // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2022. – Т. 16. – № 1. – С.38–47.
- 6) Преэклампсия и вопросы венозной тромбоземболии / К.Н. Григорьева, В.О. Бицадзе, Д.Х. Хизроева [и др.] // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2022. – Т. 16. – № 3. – С.306–316.
- 7) Прогностическое значение фактора фон Виллебранда в клинической практике / К.Н. Григорьева, В.О. Бицадзе, Д.Х. Хизроева [и др.] // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2022. – Т. 16. – № 5. – С.588–599.
- 8) 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.
- 9) 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.

- 10) Клиническое значение состояния оси ADAMTS-13/vWF у беременных в различные trimestры гестации / К.Н. Григорьева, Н.Р. Гашимова, В.О. Бицадзе [и др.] // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2023. – Т.17, № 2. – С. 221-230.

**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 Григорьевой Кристины Николаевны «Особенности функционирования оси ADAMTS13/vWF в системе мать-плод» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

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 №5 от 25.06.2023 г.

**Председательствующий на заседании**

Доктор медицинских наук,  
академик РАН, 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