

УТВЕРЖДАЮ

Проректор
по научно-технологическому развитию
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
доктор фармацевтических наук, доцент



В.В. Тарасов

20 25 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

на основании решения заседания кафедры акушерства и гинекологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Диссертация «Клинические и молекулярно-генетические особенности развития преэклампсии на основании анализа транскриптома плаценты» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена на кафедре акушерства и гинекологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Морозова Екатерина Андреевна, 1996 года рождения, гражданство Российской Федерации, окончила ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в 2018 году по специальности «Лечебное дело».

В 2020 году зачислена в число аспирантов 1-ого курса на очную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по направлению 31.06.01 Клиническая медицина.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 2062/Аз 2024 году выдана в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

С 2024 года работает в должности врача акушера-гинеколога в обществе с ограниченной ответственностью Научно-исследовательский медицинский центр «Медика Менте».

Научный руководитель:

Никитина Наталья Александровна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского 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 «Клинические и молекулярно-генетические особенности развития преэклампсии на основании анализа транскриптома плаценты», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертационная работа Морозовой Екатерины Андреевны на тему: «Клинические и молекулярно-генетические особенности развития преэклампсии на основании анализа транскриптома плаценты» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология является законченной научно-квалификационной работой и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Настоящее диссертационное исследование дополняет представления о молекулярно-генетических особенностях развития преэклампсии. Полученные данные позволили усовершенствовать тактику ведения беременных с преэклампсией с момента появления одного из ее симптомов. Проведенная работа позволила усовершенствовать подходы к ранней диагностике и тактике ведения беременности, осложненной преэклампсией, с учетом полученных клинических данных и определения патогенетических значимых малых некодирующих молекул рибонуклеиновой кислоты (микроРНК) плазмы крови беременных.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Развитие и прогрессирование преэклампсии остается одной из актуальных проблем современного акушерства, поскольку долгие годы это осложнение беременности занимает одну из лидирующих позиций в структуре причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Многолетняя история изучения данной проблемы не привела к внедрению эффективных способов лечения преэклампсии; до настоящего времени досрочное родоразрешение является единственной возможностью предотвращения материнских и перинатальных потерь. В связи с этим весьма актуальным остается поиск информативных биомаркеров для прогнозирования, ранней диагностики и минимизации риска материнских и перинатальных осложнений, детерминированного морфофункциональными нарушениями в

фетоплацентарной системе, с акцентом на изучение молекулярных процессов, происходящих в плацентарной ткани.

В течение последнего десятилетия стала очевидной важная роль микроРНК в регуляции развития плаценты и плода. МикроРНК широко и разнообразно представлены в разных тканях и типах клеток и являются центральными посттранскрипционными модуляторами экспрессии генов и продукции белков, соответственно, регулируют большинство клеточных процессов. Несмотря на весьма обширную исследовательскую базу, роль отдельных микроРНК в патогенезе дискутабельна и до конца не изучена. Нет единого мнения о точных механизмах развития так называемых «плацентарных синдромов», в основе которых лежит недостаточность второй волны инвазии цитотрофобласта и неполноценное ремоделирование маточно-плацентарных артерий, что у одних пациенток приводит к развитию преэклампсии, у других – задержку роста, у третьих – к их сочетанию. Кроме того, в современном акушерстве имеет место неоднозначное деление преэклампсии на раннюю и позднюю, с учетом отличающихся событий этиопатогенеза.

В связи с этим, возникла необходимость более глубокого и всестороннего исследования трофобласта плаценты с использованием инновационных технологий, которые позволяют одновременно оценить весь спектр патофизиологических изменений при преэклампсии на молекулярном уровне.

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

Автором самостоятельно проведен поиск, анализ и систематизация литературных данных по изучаемой проблематике, определены актуальность и дизайн исследования. В ходе ретроспективного исследования диссертант проводил выборку историй родов пациенток с преэклампсией и здоровых женщин с физиологической беременностью, подготовил электронную базу, содержащую сведения обо всех пациентках, и осуществил статический анализ данных. Диссертантом произведены систематизация и анализ полученных

результатов, выполнена их статистическая обработка, сформулированы выводы и практические рекомендации.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Настоящее диссертационное исследование проведено в три этапа. На I этапе выполнен ретроспективный анализ 200 историй беременности и родов пациенток с преэклампсией (n=100) и физиологически протекающей беременностью (n=100). Пациентки с осложненным течением беременности были разделены на две подгруппы согласно сроку дебюта патологии: I подгруппу составили 35 женщин с ранней преэклампсией, II подгруппу – 65 пациенток с поздней преэклампсией. На II этапе было проведено одномоментное когортное рандомизированное исследование в параллельных группах пациенток с преэклампсией (основная группа, n=20) и физиологическим течением беременности (контрольная группа, n=20). Изучен транскриптом микроРНК ткани плаценты при разных клинических фенотипах преэклампсии (ранней и поздней, сочетанной с задержкой роста плода и без задержки роста плода). На III этапе проводился анализ микроРНК в плазме крови пациенток. Анализ проводился у 20 здоровых беременных и 20 женщин с преэклампсией, у которых исследовался транскриптом микроРНК плаценты, а также дополнительно набраны 20 здоровых беременных и 22 пациентки с ПЭ. Для уточнения специфической роли выявленных микроРНК в развитии плацентарных нарушений, набрана третья группа пациенток с задержкой роста плода без преэклампсии (группа сравнения, n=20).

В настоящей работе использовались следующие методы: стандартное клинико-диагностическое обследование, молекулярно-генетические методы (секвенирование нового поколения (NGS) и полимеразная цепная реакция в режиме реального времени (RT-PCR)), сравнительно-статистический анализ.

Диссертация выполнена на высоком научно-методическом уровне. Значительный объем диссертации организован правильно, поэтапно. Дизайн работы полностью соответствует поставленным целям и задачам исследования.

Результаты научного исследования обоснованы. Автор осуществил статистическую обработку и анализ полученных данных. Выводы логичны, вытекают из содержания диссертационной работы. Практические рекомендации аргументированы и подкреплены результатами собственных исследований. Достоверность полученных результатов подтверждена проведенным статистическим анализом.

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

Изучены особенности транскриптома микроРНК плаценты у пациенток с разными клиническими фенотипами преэклампсии и при физиологически протекающей беременности.

Продемонстрирована роль выделенных дифференциально экспрессированных при плацентарных микроРНК в патогенезе ранней и поздней преэклампсии. С использованием электронных баз данных выявлен большой спектр биологических процессов, вовлеченных в развитие и прогрессирование преэклампсии.

Проведен корреляционный анализ между уровнями дифференциально экспрессируемых при преэклампсии плацентарных микроРНК и клиническими показателями, что позволило оценить патогенетическую значимость этих молекул в развитии клинических фенотипов данного осложнения беременности.

Показана возможность применения неинвазивного метода «жидкостной биопсии плаценты» с определением патогенетически значимых плацентарных микроРНК в плазме крови в качестве диагностических и прогностических биомаркеров для ранней диагностики преэклампсии, а также для определения риска неблагоприятных перинатальных исходов у беременных с преэклампсией.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Разработаны математические модели, позволяющие проводить раннюю диагностику преэклампсии, а также прогнозировать особенности течения преэклампсии и развитие неблагоприятных перинатальных исходов на

основании определения патогенетических значимых микроРНК в плазме крови беременных.

Полученные данные позволили усовершенствовать тактику ведения беременных с преэклампсией с момента появления хотя бы одного из ее симптомов. Своевременная диагностика преэклампсии и правильная оценка степени тяжести позволяют выбрать оптимальную тактику ведения и сроки родоразрешения, тем самым снизить частоту акушерских осложнений и улучшить перинатальные исходы.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

На основании комплексной оценки анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных данных уточнены предикторы развития ранней и поздней преэклампсии. Продемонстрированы отличительные клинические особенности течения и развития, разные материнские и перинатальные исходы при ранней и поздней преэклампсии, что позволяет классифицировать преэклампсии как минимум на два клинических фенотипа (ранний и поздний).

Изучение транскриптома плаценты и последующий анализ дифференциально экспрессируемых при преэклампсии плацентарных микроРНК свидетельствует о вовлечении в патогенез широкого спектра биологических процессов, определяющих вариабельность клинической картины и развитие разных клинических фенотипов преэклампсии.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Практические рекомендации, основанные на результатах исследования, используются в работе акушерского отделения Клиники акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва Сеченовского центра материнства и детства ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Акт № 518-Л от 21.10.2024 г.

Материалы и результаты, полученные в ходе работы, используются в учебном процессе в виде практических занятий и лекций на кафедре

акушерства и гинекологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) для клинических ординаторов, аспирантов. Акт о внедрении результатов диссертации в учебный процесс № 522 от 21.10.2024 г.

- **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)**

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), выписка из протокола заседания ЛЭК № 01-25 от 23.01.2025 г.

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, пунктам 1 - исследования по изучению эпидемиологии, этиологии, патогенеза гинекологических заболеваний, 2 - физиологические и осложненные беременность, роды и послеродовой период у женщины и 4 - разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний паспорта указанной научной специальности.

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

По результатам исследования автором опубликовано 6 работ, в том числе 4 научные статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, 2 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Научные статьи в научных изданиях, включенных в международную, индексируемую базу данных Scopus:

- 1) Сидорова И.С., Никитина Н.А., Агеев М.Б., Тимофеев С.А., Морозова Е.А. Современные возможности транскриптомики в изучении преэклампсии // Акушерство и гинекология. 2022. № 7. С. 5-12. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.7.5-12>. [Scopus]
- 2) Никитина Н.А., Сидорова И.С., Агеев М.Б., Тимофеев С.А., Кирьянова М.А., Морозова Е.А. Новые технологии в решении проблем преэклампсии // Акушерство и гинекология. 2022. № 10. С. 5-13. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.10.5-13>. [Scopus]
- 3) Никитина Н.А., Сидорова И.С., Райгородская М.П., Морозова Е.А., Тимофеев С.А., Агеев М.Б., Амирасланова Н.И. Особенности экспрессии плацентарных микроРНК у пациенток с преэклампсией и задержкой роста плода // Российский вестник акушера-гинеколога. 2024. Т. 24. № 6. С. 14-25. <https://doi.org/10.17116/rosakush20242406114>. [Scopus]
- 4) Никитина Н.А., Сидорова И.С., Райгородская М.П., Морозова Е.А., Тимофеев С.А., Агеев М.Б., Амирасланова Н.И. Эпигенетические механизмы развития ПЭ: роль плазменных микроРНК // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2024. Т. 11. № 2. С. 179-192. <https://doi.org/10.17816/aog623622>. [Scopus]

Материалы конференций по теме диссертационного исследования

- 1) Морозова Е.А., Никитина Н.А., Агеев М.Б. Роль микроРНК hsa-mir-517a-3p, hsa-mir-517c-3p, hsa-mir-574- 5p, hsa-mir-20a-5p, hsa-mir-1340-5p, hsa-mir-210-3p hsa-mir- 320a-3p hsa-mir-517c-3p в развитии преэклампсии // Материалы «XVII Международного Конгресса по репродуктивной медицине». М., 2023 – С. 69-71.
- 2) Морозова Е.А., Никитина Н.А., Агеев М.Б. Особенности профиля экспрессии микроРНК в плазме крови у пациенток с преэклампсией // Материалы XXIX Всероссийского Конгресса «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы». М., 2023 – С. 84-86.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

- 1) Дискуссионные вопросы преэклампсии / XXII Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и Дитя» (29 сентября - 1 октября 2021 г., Москва).
- 2) Новые технологии в решении проблем преэклампсии / VI Всероссийская научно-практическая конференция «Неотложные состояния в акушерстве» (11-12 апреля 2022 г., Москва).
- 3) Особенности профиля экспрессии микроРНК в плазме крови у пациенток с преэклампсией / XXIX Всероссийский Конгресс с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы» (29-31 марта, 2023 г., Москва).
- 4) Постгеномные исследования и клиническая гетерогенность преэклампсии / I Сеченовский международный форум материнства и детства (15-16 февраля 2024 г., Москва).

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.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Морозовой Екатерины Андреевны «Клинические и молекулярно-генетические особенности развития преэклампсии на основании анализа транскриптома плаценты» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Заключение принято на заседании кафедры акушерства и гинекологии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 31 чел.

Результаты голосования: «за» – 31 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 7 от 05.02.2025 г.

Председательствующий на заседании

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №1
Института клинической медицины
имени Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)

 Ищенко А.И.