



Кириянова Марина Андреевна

Протеомный профиль плаценты и крови женщин с физиологическим течением беременности и преэклампсией, его клиническое значение

3.1.4. Акушерство и гинекология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Никитина Наталья Александровна

Официальные оппоненты:

Панова Ирина Александровна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии, заведующий кафедрой

Цахилова Светлана Григорьевна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины, профессор кафедры

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Академика В.И. Краснопольского»

Защита состоится «09» ноября 2026 г. в 14:00 часов на заседании ДСУ 208.001.28 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, ул. Зубовский бульвар, д. 37/1, и на сайте организации: <http://sechenov.ru>

Автореферат разослан «_____» _____ 2026г.

Ученый секретарь

диссертационного совета ДСУ 208.001.28

доктор медицинских наук, профессор

Семиков Василий Иванович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Проблема преэклампсии (ПЭ) в современном акушерстве по-прежнему не теряет своей актуальности: ежегодно во всем мире она является причиной смерти 70 000 женщин и 500 000 младенцев.

ПЭ – специфическое осложнение второй половины беременности, для него характерно полисистемное поражение организма матери с генерализованным повреждением сосудов микроциркуляции. Согласно фактам доказательной медицины, ПЭ манифестирует после 20-22 недели беременности, однако предпосылки к ее возникновению формируются гораздо раньше и обусловлены многими соматическими заболеваниями, связанными с нарушением работы сердечно-сосудистой, эндокринной, мочевыделительной и гепатобилиарной систем, липидного обмена, гемостаза, иммунной системы (артериальная гипертензия, хронические заболевания печени и почек, ожирение, сахарный диабет, атеросклероз, гиперлипидемия и другие). Фатальные осложнения преэклампсии и эклампсии имеют полиорганный, мультисистемный характер с высокой частотой поражений почек (острая почечная недостаточность), печени (HELLP-синдром, острая печеночная недостаточность), головного мозга (эклампсия, острые нарушения мозгового кровообращения), системы гемостаза (ДВС-синдром, массивные акушерские кровотечения), а также могут быть причинами летального исхода.

Этиологический фактор ПЭ по-прежнему остается неизвестным. Общепринята концепция патологической плацентации, заключающаяся в поверхностной инвазии цитотрофобласта, приводящей к неполноценному ремоделированию маточно-плацентарных артерий, недостаточному кровоснабжению (ишемии, гипоксии) плаценты с последующей ее дисфункцией. Смена периодов ишемии/реперфузии плаценты приводит к выбросу в кровоток матери большого числа повреждающих факторов с развитием материнского ответа: генерализованная эндотелиальная дисфункция с нарушением регуляции сосудистого тонуса, дисбаланс между различными агонистами и антагонистами (тромбогенные и антитромбогенные, ангиогенные и антиангиогенные, воспалительные и провоспалительные, вазоконстрикторы и вазодилататоры и т.д.), активация реакций иммунного ответа и системы гемостаза, окислительный стресс и чрезмерный провоспалительный ответ (SIRS). Весь комплекс патофизиологических изменений в конечном итоге обуславливает особенности клинической картины.

Описанная 2-стадийная модель развития ПЭ включает таким образом плацентарную (доклиническую) стадию и материнскую (когда появляются уже клинические симптомы ПЭ). Кроме того, в настоящее время ПЭ классифицируют на раннюю и позднюю с клинической

манифестацией до и после 34 недель беременности соответственно. Исследования показали, что именно ранняя ПЭ ассоциирована с признаками плацентарной мальперфузии и высокой частотой ЗРП (задержки роста плода), поздний фенотип связан с дисфункцией материнской сердечно-сосудистой системы и вторичным повреждением плаценты.

Учитывая многообразие факторов риска, гетерогенность клинических проявлений и молекулярных патогенетических механизмов, а также современные требования персонализированной медицины, для глубокого изучения патофизиологии ПЭ необходимы инновационные высоко производительные технологии с одновременной оценкой всего возможного спектра изменений при ПЭ как в самой плаценте, так и на системном уровне.

Перспективной альтернативой классическим исследованиям, основанным на уже имеющихся гипотезах возникновения заболеваний, являются омиксные технологии, одним из направлений которых является протеомика - активно развивающийся метод исследования молекулярных механизмов развития заболеваний и осложнений беременности, позволяющий идентифицировать и количественно оценивать совокупность всех белков, экспрессируемых в различных биологических жидкостях и тканях (протеом).

Выявление и сравнительный анализ всех аномально экспрессируемых в плаценте и плазме крови белков у беременных с ПЭ и здоровых женщин может предоставить важную информацию для глубокого и всестороннего изучения патофизиологии плацентарных нарушений, определение молекулярных механизмов развития и прогрессирования ПЭ, а также для идентификации диагностических и прогностических биомаркеров ПЭ.

Степень разработанности темы исследования

Вопросы, связанные с преэклампсией, патологией плаценты и иммунологическими аспектами беременности, закономерно находятся в фокусе внимания исследователей и находят отражение в обширной научной литературе [Falco et al., 2017; Turanov et al., 2018]. На сегодняшний день активно изучаются гистоструктурные изменения плацентарной ткани, диагностический потенциал доплерометрии маточных артерий и роль ангиогенных факторов в прогнозировании акушерских осложнений [Nourollahpour Shiadeh et al., 2019]. Особый интерес вызывают локальные иммунные механизмы, в частности функция децидуальных NK-клеток и KIR-рецепторов, фундаментальное понимание которых заложено в трудах И.И. Мечникова и Пауля Эрлиха.

Несмотря на достигнутые успехи, ряд критически важных аспектов патогенеза ПЭ остается нерешенным. Практически отсутствуют работы, посвященные изучению прогностического потенциала высокоразрешающего протеомного анализа плазмы крови с учетом многокомпонентных взаимодействий системы комплемента, коагуляционного каскада,

тромбоцитарного звена и липидного обмена. Кроме того, до сих пор слабо освещен вклад внутриклеточного стресса эндоплазматического ретикулума и механизмов NETоза в плацентарной ткани, что определяет научную новизну и актуальность настоящего исследования. Комплексный анализ протеомных изменений методом масс-спектрометрии сверхвысокого разрешения, предпринятый в данной работе, направлен на верификацию новых прогностических биомаркеров и углубление представлений о молекулярной основе ПЭ.

Цель и задачи исследования

Цель исследования – оптимизировать прогнозирование и раннюю диагностику ПЭ на основании анализа протеома плазмы крови с использованием масс-спектрометрии сверхвысокого разрешения и проведением кластерного анализа дифференциально отличающихся при ПЭ белков.

Задачи исследования:

1. Изучить современные особенности развития и прогрессирования ПЭ на основании ретроспективного сравнительного анализа анамнестических и клинических данных, исходов беременности и родов у пациенток с ранним и поздним фенотипом ПЭ.
2. Проанализировать протеомный профиль плазмы крови у здоровых беременных и беременных с ПЭ, выделить белки, дифференциально экспрессируемые при ПЭ.
3. На основании кластерного анализа значимо измененных при ПЭ белков плазмы крови выявить весь спектр молекулярных механизмов развития и прогрессирования ПЭ, в том числе при раннем и позднем фенотипе.
4. Исследовать протеом плаценты у женщин с ПЭ и у здоровых беременных с последующим кластерным анализом значимо измененных белков.
5. Разработать алгоритм прогнозирования и ранней диагностики ПЭ с использованием выявленных протеомных предикторов.

Научная новизна

Впервые проведен параллельный анализ протеомного профиля ткани плаценты и плазмы крови у одних и тех же здоровых беременных, и пациенток с ПЭ с использованием жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией высокого разрешения.

Глубокое профилирование белков плазмы крови и плаценты позволило выделить весь спектр дифференциально экспрессируемых при ПЭ белков. Выявлено, что ранняя и поздняя ПЭ

наиболее значимо отличаются протеомными паттернами ткани плаценты, различия протеома материнской плазмы крови при данных фенотипах менее выражены.

С помощью иерархического кластерного анализа значимо измененных при ПЭ белков произведено их разделение на функциональные группы в зависимости от выполняемых функций и биологической роли в клеточных процессах. Выявлены и изучены биологические процессы, потенциально значимые для понимания патофизиологии ранней и поздней ПЭ.

С использованием биоинформационного анализа результатов изучения протеомного профиля плазмы крови определены универсальные маркеры с наилучшими характеристиками в отношении прогнозирования и ранней диагностики как ранней, так и поздней ПЭ – Fibronectin и Programmed cell death protein 6 (чувствительность 92,5%, специфичность – 95%). В сроки беременности до 34 недель модель с наилучшими качествами в отношении прогнозирования ранней ПЭ включает определение Fibronectin, и Pregnancy-specific beta-1-glycoprotein 6 (чувствительность и специфичность 95%).

Теоретическая и практическая значимость

Глобальный анализ протеома плазмы крови и плаценты показал значимые изменения большого числа белков у пациенток с ПЭ, что характеризует крайне широкий спектр патофизиологических изменений при данном осложнении беременности.

С учетом изученных современных клинических особенностей развития ПЭ и результатов биоинформационного анализа протеома плаценты и плазмы крови разработаны комплексные прогностические и диагностические модели развития ПЭ с высокими показателями чувствительности и специфичности. На основе разработанных моделей предложен практический алгоритм, позволяющий выделить беременных группы высокого риска развития ПЭ с учетом протеомных предикторов. Прогнозирование последующего развития ПЭ с момента выявления какого-либо одного из ее симптомов обосновывает необходимость тщательного динамического наблюдения за состоянием матери и плода, позволяет своевременно диагностировать начавшуюся ПЭ, вовремя начать или скорректировать профилактические и терапевтические мероприятия, что соответственно может снизить частоту тяжелых осложнений у матери и неблагоприятных перинатальных и неонатальных исходов.

Методология и методы исследования

Исследование проведено на базе ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С. С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы» (филиал родильный дом) и Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Государственный научный

центр Российской Федерации Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемакина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук» (ГНЦ ИБХ РАН) в три этапа. Для ретроспективного анализа современных клинических особенностей развития и прогрессирования ПЭ отобраны истории беременности и родов, амбулаторные карты 200 пациенток, родоразрешенных в ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С. С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы» (филиал родильный дом) в 2020-2022 гг. Контрольную группу представляют 100 пациенток с неотягощенным соматическим анамнезом, а также физиологическим течением беременности и родов; в основную группу вошли 100 пациенток с диагнозом «Преэклампсия», определены сроки клинической манифестации, особенности течения каждого триместра беременности, оценены основные клинические симптомы ПЭ, сроки и методы родоразрешения, перинатальные и неонатальные исходы. На втором этапе выполнено проспективное исследование по типу одномоментного контролируемого когортного исследования; помимо полного клинико-лабораторного обследования, с помощью жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией высокого разрешения проанализирован протеом плазмы крови у 80 беременных: 40 здоровых пациенток с физиологическим течением беременности (контрольная группа) и 40 беременных с ПЭ (основная группа). На третьем этапе проведен хромато-масс-спектрометрический анализ протеома плаценты у 40 женщин предыдущего этапа: в основную группу вошли 20 женщин с ПЭ, в контрольную – отобрано 20 пациенток с физиологическим течением беременности в близкие к пациенткам основной группы сроки родоразрешения (в сроки 36-39 недель - в основной группе недель, в 37-39 недель - в контрольной).

Положения, выносимые на защиту

1. Наиболее высокая частота осложнений беременности и неблагоприятных материнских и перинатальных исходов имеет место при развитии тяжелой ПЭ с ранним дебютом у беременных с отягощенным соматическим анамнезом. Прогностические модели ПЭ на основании оценки наиболее значимых клинико-анамнестических факторов риска обладают довольно низкой чувствительностью и специфичностью, однако выявление признаков нарушения маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока и ЗРП во второй половине беременности позволяет расширить группу риска развития ПЭ для дообследования.
2. Протеомный профиль материнской плазмы при ПЭ значительно отличается от протеома плазмы пациенток с неосложненным течением беременности и характеризуется дифференциальной экспрессией белков, вовлеченных в крайне широкий спектр биологических процессов. Белки Fibronectin и Programmed cell death protein 6 являются наилучшими

универсальными маркерами развития как ранней, так и поздней ПЭ, что обосновывает целесообразность их сочетанного определения для прогнозирования вероятности ее дальнейшего развития с чувствительностью 92,5% и специфичностью 95%.

3. Изменения протеома плаценты при ПЭ свидетельствуют о функционировании трофобласта в условиях выраженной гипоксии и энергетического дефицита клеток на фоне митохондриальной дисфункции, стресса эндоплазматического ретикулума, активации деструктивных процессов (апоптоз, ферроптоз, аутофагия, некроз), воспаления, иммунной дисрегуляции. Белки Lactate dehydrogenase A, C4b-binding protein alpha, Cysteine-tRNA ligase, Transmembrane emp24 domain-containing protein 2, Ferritin light chain, Collagen alpha-1 (VI), E3 ubiquitin-protein ligase могут рассматриваться в качестве маркеров стресса трофобласта и дисфункции плаценты у пациенток с ПЭ.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.4. «Акушерство и гинекология». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 2 и 4 паспорта акушерства и гинекологии.

Степень достоверности и апробация результатов

Разработанная методология и научное обоснование каждого из этапов работы, математически рассчитанный объем когорты обследованных пациенток, репрезентативность выборки на всех этапах исследования, а также применение современных методов изучения протеома биологических жидкостей и тканей подтверждают высокую степень достоверности полученных в диссертации результатов. Полученные результаты проанализированы с помощью новейших достижений биоинформационного анализа, включая доступные онлайн ресурсы, с соблюдением требований, предъявляемых к статистической обработке данных научных исследований. Результаты работы опубликованы в рецензируемых научных изданиях, доложены на научно-практических конференциях и форумах, в том числе международных.

Результаты диссертационной работы доложены на VI Всероссийской научно-практической конференции «Неотложные состояния в акушерстве» (Москва, 11-12 апреля 2022 г.), XXIX Всероссийском Конгрессе с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы» (Москва, 29–31 марта, 2023 г.), I Сеченовском международном форуме материнства и детства (Москва,

15-16 февраля 2024 г.), II Сеченовском международном форуме материнства и детства (Москва, 6-7 февраля 2025 г.).

По результатам проведенного исследования разработаны практические рекомендации, включены в учебный материал для клинических ординаторов и аспирантов в виде лекций и практических семинаров.

Личный вклад автора

Автор принимал участие в выборе темы научно-квалификационной работы (НКР), выполнил поиск актуальной информации, соответствующей содержанию темы НКР, анализ и систематизацию найденных литературных данных. Для ретроспективного этапа исследования соискатель подготовил выборку документации пациенток, осуществил обработку и систематизацию клинико-anamnestических и лабораторно-инструментальных данных в электронном виде, провел статистический анализ всех полученных сведений. При проведении проспективного этапа были отобраны женщины для основной и контрольной групп, соответственно критериям включения и исключения. Диссертант лично принимал участие в ведении и родоразрешении большей части пациенток, проводил забор биологического материала, его подготовку и транспортировку в лабораторию для следующего этапа изучения. Полученные результаты проспективного исследования были статистически обработаны, проанализированы и интерпретированы автором, с последующей формулировкой выводов и разработкой практических рекомендаций.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 7 работ, в том числе 3 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 1 иная публикация по результатам исследования. 3 публикации в сборниках материалов всероссийских научных конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 221 странице печатного текста, иллюстрирована 57 таблицами, 46 рисунками, включает 1 схему-алгоритм. Структура диссертации представлена введением, литературным обзором современного состояния изучаемой проблемы, главами, посвященными сравнительному ретроспективному и проспективному анализу групп пациенток, включенных в

исследование, результатам собственных исследований с их последующим подробным обсуждением, содержит также заключение, выводы и практические рекомендации. Представлено 224 литературных источника, 210 из которых - зарубежные. Диссертация имеет список сокращений и условных обозначений.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Дизайн исследования состоял из трех этапов: ретроспективного анализа клинико-анамнестических факторов, особенностей течения беременности и родов, перинатальных и неонатальных исходов у 200 пациенток (100 относительно здоровых беременных и 100 женщин с ПЭ), сравнительного исследования протеома плазмы крови (40 здоровых пациенток и 40 женщин с ПЭ, из них 20 – с ранней ПЭ, 20 – с поздней ПЭ) и сравнительного анализа протеома плаценты у 40 пациенток, включенных во II этап исследования (20 здоровых пациенток и 20 пациенток с ПЭ с близкими сроками родоразрешения).

Специальные методы исследования

Нами был проведен **хромато-масс-спектрометрический анализ**: забор крови и подготовка плазмы для оценки протеома производился при поступлении пациенток в родильный дом до начала терапевтических мероприятий. Для изучения протеома плаценты забор и подготовка ткани проводился непосредственно после родоразрешения.

Подготовленные образцы загружали на изготовленную в лаборатории предколонку с сорбентом в растворе, содержащем ацетонитрил, воду и ТФУ, и разделяли при комнатной температуре на колонке из плавленого кварца с эмиттером. Обращенно-фазную хроматографию проводили на хроматографе Ultimate 3000 Nano LC System (Thermo Fisher Scientific), соединенным с масс-спектрометром Q Exactive Plus Orbitrap mass spectrometer (Thermo Fisher Scientific).

Статистические методы

Для анализа полученных результатов использовали статистические компьютерные программы SPSS (версия 10.0.7) и Statistica (версии 10.0, StatSoft Inc., США).

Анализ полученных массивов хромато-масс-спектрометрических данных проводили с использованием компьютерных программ MaxQuant 2.0.3.1 (MQ) (<https://www.maxquant.org>) и Perseus 2.0.3.1. (<https://maxquant.net/perseus/>). Корреляцию тандемных масс-спектров с базой

данных белковых последовательностей человека проводили, используя базу Swiss-Prot (www.uniprot.org). Иерархический кластерный анализ белков проводился с использованием онлайн сервиса DAVID (<https://david.ncifcrf.gov/>).

Для определения комбинации наиболее важных показателей, способных прогнозировать развитие ПЭ с наибольшей вероятностью, был использован бинарный логистический регрессионный анализ. Для каждой пациентки рассчитывалась вероятность развития ПЭ с помощью полученных коэффициентов выбранных моделей. Бинарная модель логистической регрессии в отношении предикции ПЭ представлена ниже:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}), z = \text{Const} + k_1 \times \text{Protein1} + k_2 \times \text{Protein2};$$

где Protein1, Protein2 – уровни экспрессии белков,

k_1, k_2 – рассчитанные коэффициенты,

P – вероятность развития ПЭ (при $P=0-0,5$ – вероятность развития ПЭ низкая, при $p=0,5-1,0$ – вероятность развития ПЭ высокая).

Для подтверждения предиктивной способности моделей был проведен ROC-анализ.

Все полученные протеомные данные масс-спектрометрии были переданы в Консорциум ProteomeXchange через партнерский репозиторий PRIDE с идентификатором набора данных PXD009325 и 10.6019/PXD036175.

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ

В рамках ретроспективного этапа исследования проанализирована медицинская документация 200 беременных: изучен соматический, акушерско-гинекологический анамнез, лабораторные и функциональные показатели, особенности течения беременности, родов, послеродового периода, а также состояние новорожденных после родоразрешения.

Пациентки были разделены на 3 группы: I группа (контрольная) – соматически здоровые женщины с физиологическим течением беременности ($n=100$), II (основная) – беременные с ранней ПЭ ($n=35$), III (основная) – беременные с поздней ПЭ ($n=65$).

На основании подробного анализа клинико-anamnestических данных с помощью алгоритма логистической регрессии нами выявлены наиболее значимые для развития ПЭ предикторные переменные с последующей разработкой прогностических моделей.

В отношении развития ранней ПЭ наиболее значимыми оказались следующие факторы: хроническая артериальная гипертензия (ХАГ) в анамнезе, хронический пиелонефрит, самопроизвольные выкидыши в анамнезе, бесплодие в анамнезе, ПЭ в анамнезе, ЗРП в анамнезе, высокий риск ПЭ и ЗРП по данным I скрининга, нарушения фето-плацентарной гемодинамики, выявленные во II и/или III триместре данной беременности. С помощью метода

множественной логистической регрессии была разработана прогностическая модель развития ранней ПЭ с учетом перечисленных факторов. По данным ROC-анализа площадь под кривой составила 0,68, что характерно для прогностической модели среднего качества (чувствительность – 66%, специфичность – 60%).

В отношении развития поздней ПЭ статистически значимыми факторами риска оказались ПЭ и ЗРП в анамнезе, наследственная тромбофилия, беременность, наступившая в результате ЭКО, высокий риск ПЭ и ЗРП по данным I скрининга, а также нарушения фетоплацентарной гемодинамики, выявленные во II и/или III триместре данной беременности. Показатели чувствительности и специфичности прогностической модели развития поздней ПЭ, включающая перечисленные факторы, составили 40% и 53% соответственно; площадь под ROC-кривой составила 0,520.

В результате обе прогностические модели, включающие анамнестические и некоторые клинические данные, обладают довольно низкой чувствительностью и специфичностью для клинического применения, что требует поиска и разработки более эффективных предиктивных маркеров.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Анализ протеома плазмы крови

Для данного этапа исследования было отобрано 80 беременных женщин: 40 здоровых пациенток с физиологическим течением беременности (контрольная группа) и 40 пациенток с ПЭ (основная группа), из них 20 – с ранней ПЭ, 20 – с поздней. Сроки манифестации ранней ПЭ составили в среднем 28,0 (26;33) недель, поздней – 36,4 (34; 38) недели. Ранняя ПЭ у всех беременных протекала в тяжелой форме, степень тяжести поздней ПЭ у 15 из 20 (75 %) оценена как умеренная.

При изучении протеомного профиля плазмы крови у пациенток основной и контрольной группы в каждом биообразце было идентифицировано порядка 1500 белков: отличия между группами выявлены по 317 белкам; изменения 113 из этих белков имели статистическую значимость (70 белков с повышенной экспрессией и 43 белка – со сниженной). Далее проведен кластерный анализ дифференциально экспрессируемых (DE) при ПЭ плазменных белков с использованием онлайн ресурса DAVID, по результатам которого DE при ПЭ белки оказались вовлечены в более чем 60 биологических процессов и выполняют почти 50 молекулярных функций.

Кластерный анализ DE белков протеома плазмы у пациенток с ПЭ позволил выделить 10 наиболее крупных и значимых кластеров белков, свидетельствующих о крайне широком

спектре биологических процессов, вовлеченных в патогенез данного осложнения беременности – нарушения, связанные с системой гемостаза, воспалительными и иммунными реакциями, метаболическими изменениями, а также множеством клеточных и внутриклеточных процессов.

Сравнительный анализ протеома плазмы крови у беременных с ранней и поздней ПЭ позволил выявить 11 белков, уровни которых значимо отличались между данными подгруппами; уровни экспрессии 4 белков (*Fibronectin (FN1)*, *Programmed cell death protein 6 (PDCD6)*, *Glucosidase 2 subunit beta (PRKSH)*, *Inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain H4 (ITIH4)*) имели значимые и наиболее выраженные изменения как при ранней, так и при поздней ПЭ, в связи с чем указанные белки могут считаться универсальными прогностическими биомаркерами в отношении обеих ее клинических фенотипов. С использованием метода логистической регрессии были разработаны и отобраны 3 бинарные модели наилучшего качества для прогнозирования развития ПЭ, начиная с 20-22 недель беременности:

- 1) FN1 и PDCD6 (AUC=0,975, $p<0,0001$, чувствительность 92,5%, специфичность – 95%);
- 2) FN и PRKCSH (AUC=0,965, $p<0,0001$, чувствительность 90%, специфичность – 92,5%);
- 3) FN и ITIH4 (AUC=0,941, $p<0,0001$, чувствительность 87,5%, специфичность – 92,5%).

Учитывая тот факт, что ранняя ПЭ имеет более тяжелое течение, более неблагоприятные материнские и перинатальные исходы, ее прогнозирование и своевременная диагностика имеет особенно важное значение. В связи с этим, с помощью регрессионного анализа нами были разработаны и отобраны 2 модели наилучшего качества, включающие белки *FN1 (Fibronectin)*, *TIMP2 (Metalloproteinase inhibitor 2)* и *PSG6 (Pregnancy-specific beta-1-glycoprotein 6)* позволяющие прогнозировать развитие ранней ПЭ с момента появления ее первых клинических симптомов. Максимальную прогностическую точность показала модель (FN1 + PSG6).

Анализ протеома плаценты

На данном этапе обследовано 40 пациенток, у которых ранее проводился анализ протеома плазмы крови: 20 здоровых женщины с физиологическим течением беременности (контрольная группа) и 20 пациенток с ПЭ (основная группа, из них 8 – с ранней ПЭ, 12 – с поздней). Образцы ткани плаценты забирали непосредственно после родоразрешения, в основной группе – в сроки 36-39 недель, в контрольной – в 37-39 недель.

В каждом образце плацентарной ткани идентифицировано около 2500 белков. У пациенток с ПЭ выявлена значимая DE экспрессия 275 плацентарных белков: повышение уровней 151 белка, снижение - 124 белков. Результаты кластерного анализа позволили выделить 28 биологических процессов и 20 молекулярных функций с участием этих плацентарных белков.

Биоинформационный анализ наиболее значимо отличающихся при ПЭ белков плаценты и изучение их молекулярных функций позволили выделить 7 белков, имеющих ключевую роль в патофизиологии ПЭ: 4 белка с повышенной экспрессией (LDHA, FC=0,57, p=0,0005, C4BPA, FC=0,38, p=0,0007, CARS1, FC=0,58, p=0,0008 и TMED2, FC=0,67, p=0,0008) и 3 белка – со сниженной (FTL, FC=4,46, p=0,0006, COL6A1, FC=1,45, p<0,0001, HECTD3, FC=1,80, p=0,0006).

Выделено 7 наиболее важных кластеров белков с повышенной при ПЭ экспрессией и 13 кластеров белков со сниженной экспрессией.

Результаты кластерного анализа DE белков плаценты при ПЭ позволяют сделать следующие выводы: белки с повышенной экспрессией в основном обеспечивают внутриклеточные процессы и процессы энергетического обеспечения клеток, в ткани плаценты имеет место дисфункция митохондрий и эндоплазматического ретикулума; процессы с участием сниженных при ПЭ белков поддерживают морфогенез и рост тканей, процессы дифференцировки клеток, клеточной адгезии, миграции, а также реакции энергетического обмена. Сравнительный анализ протеомного профиля плаценты при ранней и поздней ПЭ также показал намного больший спектр изменений, чем в протеоме плазмы крови. Выявлена значимая DE 140 плацентарных белков между данными фенотипами ПЭ: при ранней ПЭ уровни 76 из них снижены, 64 – повышены. Выделено 9 кластеров белков с повышенной при ранней ПЭ экспрессией и 14 – со сниженной. Анализ полученных результатов позволяет сделать вывод о гораздо более сложных и разнообразных изменениях протеома плаценты у пациенток с ПЭ, чем это имело место при анализе протеома плазмы, которые характеризуются DE 275 плацентарных белков (151 повышенной, 124 – сниженной). С использованием иерархической кластеризации выделено 7 кластеров DE при ПЭ белков с повышенной экспрессией и 13 кластеров белков со сниженной экспрессией. Разделение измененных белков на функциональные группы позволило изучить весь спектр биологических процессов, вовлеченных в патофизиологию ПЭ – в частности, развитие окислительного стресса, стресса митохондрий и эндоплазматического ретикулума, реакций, индуцированных гипоксией, нарушение всех видов обмена, провоспалительное состояние и иммунная дисрегуляция, а также клеточные процессы (рост, дифференцировка, адгезия, апоптоз и др).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Современные особенности развития ПЭ по данным ретроспективного анализа

Проведенный ретроспективный анализ позволил выявить современные особенности развития и прогрессирования ПЭ, а также выделить клинко-анамнестические факторы, предшествующие ее развитию.

Наиболее значимыми факторами риска в когорте женщин с ранней ПЭ оказались ХАГ (ОШ 34,6, 95% ДИ 3,80-5,96), хронический пиелонефрит (ОШ 3,9, 95% ДИ 1,29-4,28), самопроизвольные выкидыши в анамнезе (ОШ 3,3, 95% ДИ 1,17-4,02), бесплодие (ОШ 12,9, 95% ДИ 1,31-13,33), ПЭ в анамнезе (ОШ 12,9, 95% ДИ 2,37-7,52), ЗРП в анамнезе (ОШ 9,4, 95% ДИ 0,91-3,82), высокий риск ПЭ и ЗРП по данным I скрининга (ОШ 16,5, 95% ДИ 2,20-5,75 и ОШ 12,8, 95% ДИ 1,87-5,44 соответственно), нарушения фето-плацентарной гемодинамики, выявленные во II и/или III триместре данной беременности (ОШ 20,7, 95% ДИ 2,84-7,10 и ОШ 27,2, 95% ДИ 3,32-8,33 соответственно).

В когорте женщин с поздней ПЭ статистически значимыми факторами риска оказались ПЭ и ЗРП во время предыдущей беременности (ОШ 6,6, 95% ДИ 1,55-4,48 и ОШ 4,8, 95% ДИ 1,34-5,21 соответственно), наследственная тромбофилия (ОШ 8,3, 95% ДИ 1,72-4,12), беременность после ЭКО и ПЭ (ОШ 10,2, 95% ДИ 1,84-3,94), высокий риск ПЭ и ЗРП по данным I скрининга (ОШ 35,1, 95% ДИ 2,32-3,89 и ОШ 29,7, 95% ДИ 2,16-3,36 соответственно), а также нарушения фето-плацентарной гемодинамики, выявленные в III триместре данной беременности (ОШ 22,6, 95% ДИ 2,20-3,78).

С учетом выявленных наиболее значимых факторов риска были рассчитаны прогностические модели вероятности развития ранней ПЭ (чувствительность – 66%, специфичность – 60%, AUC 0,680) и поздней ПЭ (чувствительность – 40%, специфичность – 53%, AUC 0,52). Относительно низкие показатели прогностической точности таких моделей, включающих клиничко-анамнестические факторы, не удовлетворяют требованиям современной предиктивной, превентивной медицины, в связи с чем по-прежнему актуальны исследования, посвященные выявлению новых эффективных биомаркеров, в том числе для ранней диагностики и прогноза вероятности развития ПЭ при появлении какого-либо одного из симптомов ПЭ (отеки, артериальная гипертензия, протеинурия, плацентарная и органная дисфункция).

Глобальный анализ протеома плазмы крови беременных с ПЭ

Проведенное исследование протеома плазмы крови у беременных с ПЭ продемонстрировало изменения широкого спектра белков и связанных с ними патофизиологических нарушений. Кластерный анализ выявленных DE белков протеома позволил выделить 10 крупных функциональных кластеров с их участием.

Наиболее выраженные изменения имеют место в системе комплемента и каскаде коагуляции - данный кластер состоит из 21 DE белка (7 белков с повышенными уровнями, 14 – со сниженными). Кроме того, в группе женщин с преэклампсией отмечена значимая активация

функции тромбоцитов. 8 белков с патологической экспрессией участвуют в иммунологических нарушениях при ПЭ (активация иммунного ответа, как врожденного, так и приобретенного), развитие аутоиммунных реакций). Важным фактом явилось выявленное при ПЭ значимое изменение кластера белков, свидетельствующих о нарушении молекулярных процессов в эндоплазматическом ретикулуме (ER). Выявлены также значимые изменения кардиометаболического профиля. Особенно выраженные нарушения обнаружены в 23 биологических процессах, вовлеченных в жировой обмен. Помимо этого, у беременных с ПЭ имеют место и другие метаболические и клеточные нарушения (ангиогенез, апоптоз (в том числе эндотелиоцитов), цитолиз, протеолиз, обмен протеогликанов, регенерация тканей, сигнальный путь TGF- β и инсулиноподобного фактора роста и др.).

Сравнительный анализ протеома плазмы крови у беременных с ранней и поздней ПЭ позволил выделить наиболее значимые белки, патологические уровни которых характерны для обоих клинических фенотипов данного осложнения беременности: повышенная экспрессия Fibronectin (FN1), Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH), Plasma serine protease inhibitor (SERPINA5), Glucosidase 2 subunit beta (PRKCSH), Programmed cell death protein 6 (PDCD6), Coagulation factor V (F5), Neutral alpha-glucosidase AB (GANAB), Inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain H4 (ITIH4), Metalloproteinase inhibitor 2 (TIMP2), и сниженная экспрессия Pregnancy-specific beta-1-glycoprotein 6 (PSG6). С учетом результатов определения наиболее значимых DE при ПЭ белков протеома плазмы крови разработаны три прогностические модели с высокой чувствительностью и специфичностью, в каждую из которых включено по два белка, являющихся универсальными биомаркерами как для раннего, так и для позднего фенотипа: FN1 и PDCD6; FN и PRKCSH; FN и ITIH4. Наиболее высокие предиктивные характеристики в отношении вероятности развития ПЭ показала модель, включающая определение Fibronectin и Programmed cell death protein 6. Для определения вероятности развития ранней ПЭ (в сроки после 20-22 недель беременности) разработаны и отобраны две модели наилучшего качества: 1) модель, включающая **FN1 (Fibronectin) и PSG6 (Pregnancy-specific beta-1-glycoprotein 6)** (AUC=0,98, $p<0,0001$, чувствительность и специфичность – 95%); 2) модель, включающая **FN1 (Fibronectin) и TIMP2 (Metalloproteinase inhibitor-2)** (AUC=0,976, $p<0,0001$, чувствительность 90%, специфичность – 95%). Обе модели продемонстрировали отличное качество, следовательно, могут применяться в широкой клинической практике.

Результаты анализа протеома плаценты

Протеомный профиль плаценты при ПЭ значительно отличается от протеома здоровых плацент: выявлены значимые разнонаправленные изменения уровней 275 белков из почти 2500

белков, идентифицированных в каждом образце ткани. С помощью метода иерархической кластеризации выделено 7 крупных кластеров DE при ПЭ белков с повышенной экспрессией, наиболее значимые из них: Protein processing in endoplasmic reticulum ($p=4.7 \times 10^{-7}$), Glycolysis/Gluconeogenesis ($p=3.9 \times 10^{-4}$) и HIF-1 signaling pathway ($p=5.3 \times 10^{-4}$). Из 13 кластеров белков со сниженной при преэклампсии экспрессией наиболее значимы – аутоиммунный процесс по типу Systemic lupus erythematosus ($p=7.9 \times 10^{-12}$), Viral carcinogenesis ($p=1.4 \times 10^{-11}$), Neutrophil extracellular trap formation ($p=7.3 \times 10^{-10}$), Biosynthesis of amino acids ($p=4.8 \times 10^{-4}$), Carbon metabolism ($p=4.9 \times 10^{-4}$), 2-Oxocarboxylic acid metabolism ($p=5.7 \times 10^{-4}$) и ECM-receptor interaction ($p=1.1 \times 10^{-4}$). Анализ функциональных кластеров DE белков свидетельствует о развитии в плаценте при ПЭ окислительного стресса и реакций, индуцированных гипоксией, стресса митохондрий и эндоплазматического ретикулума, провоспалительного состояния, метаболических нарушений (углеводного, липидного и энергетического обмена), иммунной дисрегуляции. DE при ПЭ белки также вовлечены в морфогенез и рост тканей, процессы дифференцировки клеток и клеточной адгезии, а также реакции энергетического обмена; патологическая экспрессия этих белков может оказывать неблагоприятное влияние на рост и развитие плода, а также на состояние здоровья новорожденного.

Выделенные нами белки с наиболее значимыми изменениями (LDHA, C4BPA, CARS1, TMED2, FTL, COL6A1, HECTD3) могут рассматриваться в качестве маркеров стресса и дисфункции трофобласта у пациенток с ПЭ.

Протеомный профиль плаценты при ранней ПЭ по сравнению с поздним фенотипом отличается повышенной экспрессией 64 белков, вовлеченных в развитие эндотелиальной дисфункции, индукции молекул клеточной адгезии и активации моноцитарно-макрофагальной системы, активации деструктивных процессов (апоптоз, аутофагия) и иммунного ответа, а также свидетельствующих о чрезмерном напряжении процессов в ER. Низкие уровни 76 плацентарных белков отражают нарушения морфогенеза плаценты, формирования межклеточных взаимодействий; особенно неблагоприятна дисрегуляция экспрессии белков плотных соединений, что может указывать на повышение проницаемости плацентарного барьера при ранней ПЭ.

ВЫВОДЫ

1. ПЭ развивается не только у беременных с факторами риска, но и у здоровых женщин без факторов риска (14%). Прогностическая модель с оценкой клинико-анамнестических данных имеет чувствительность 66%, специфичность 60% в отношении вероятности развития

ранней ПЭ; и чувствительность 40%, специфичность 53% в отношении вероятности развития поздней ПЭ.

2. Течение беременности до постановки диагноза «ПЭ» часто осложняется патологической прибавкой веса и отеками (у 62%), транзиторной артериальной гипертензией (у 33%), эпизодической протеинурией (у 4%), снижением СКФ (у 17%) и числа тромбоцитов (у 12%) в динамике, активацией внутрисосудистого свертывания крови (у 14%), признаками нарушения маточно-плацентарного/плодово-плацентарного кровотока (до 28%) и ЗРП (до 23%), что является основанием для дообследования с целью оценки вероятности развития ПЭ.

3. ПЭ с ранним дебютом и тяжелым течением развивается у пациенток более старшего возраста, с отягощенным соматическим (ожирение, ХАГ, инфекции разной локализации, бесплодие) и репродуктивным анамнезом (невынашивание, ПЭ и ЗРП во время предыдущей беременности), чаще приводит к таким осложнениям, как антенатальная смерть плода (8,6%), ЗРП (40%), HELLP-синдром (2,8%) с досрочным (31,4%) и оперативным (60%) родоразрешением и неблагоприятными неонатальными исходами (маловесные дети (35,1%), дыхательная недостаточность (32,4%), РДС (21,6%), перевод на II этап выхаживания (37,8%)).

4. При развитии ПЭ в плазме крови беременных значимо изменяется уровень 113 белков (70 из них - повышены, 43 – снижены), вовлеченных в более чем 60 биологических процессов и выполняющих 49 молекулярных функций, что свидетельствует о крайне широком спектре молекулярных механизмов развития ПЭ: реакции воспаления и иммунного ответа, функционирование каскада комплемента и системы гемостаза, аутоиммунные реакции, метаболические процессы, а также многие клеточные и внутриклеточные процессы.

5. Уровни Fibronectin, Programmed cell death protein 6, Glucosidase 2 subunit beta, Inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain H4 имели наиболее значимые и выраженные изменения как при ранней, так и при поздней ПЭ, в связи с чем указанные белки включены в модели прогнозирования вероятности развития ПЭ в качестве универсальных биомаркеров в отношении обеих ее клинических фенотипов. Модели, включающие оценку Fibronectin, Metalloproteinase inhibitor 2 и Pregnancy-specific beta-1-glycoprotein 6 в материнской плазме в сроки до 34 недель беременности, позволяют с высокой точностью прогнозировать развитие тяжелой ранней ПЭ.

6. Протеом плаценты при ПЭ и при физиологическом течении беременности отличается дифференциальной экспрессией 275 белков (повышением 151 белка, снижением - 124 белков), кластерный анализ которых свидетельствует о вовлечении в патофизиологию ПЭ окислительного стресса и реакций, индуцированных гипоксией, стресса эндоплазматического ретикулума, митохондриальной дисфункции, провоспалительного состояния, иммунной дисрегуляции, метаболических и клеточных нарушений (морфогенез и рост тканей,

дифференцировка клеток, клеточная адгезия, миграция, деструктивные процессы - апоптоз, аутофагия, ферроптоз, некроз).

7. Различия протеомного профиля плаценты при ранней и поздней ПЭ более выражены (дифференциальная экспрессия 140 белков), чем протеома материнской плазмы (дифференциальная экспрессия 11 белков), что свидетельствует о сходных изменениях в организме матери на этапе клинических проявлений ПЭ и вовлечении плаценты в патофизиологию ПЭ при обоих ее клинических фенотипах.

8. Отличительной особенностью плацентарного протеома при ранней ПЭ является тесная корреляция между антиангиогенной и провоспалительной активностью с нарушениями межклеточных взаимодействий, в том числе определяющих селективную проницаемость плацентарного барьера.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании результатов проведенного комплексного исследования, посвященного изучению протеомных профилей плаценты и крови у беременных с нормальным течением беременности и при развитии преэклампсии (ПЭ), можно сформулировать следующие заключения, структурированные в соответствии с поставленными задачами диссертационной работы.

1. Ретроспективный сравнительный анализ анамнестических и клинических данных, исходов беременности и родов у пациенток с ранним и поздним фенотипом ПЭ позволил выделить ряд особенностей, характеризующих течение и прогрессирование заболевания в зависимости от времени манифестации. Были установлены статистически значимые различия в частоте встречаемости определенных факторов риска (например, наличие хронической артериальной гипертензии, ожирения, тромбофилии) у пациенток с ранней ПЭ. Анализ исходов беременности показал, что ранняя ПЭ ассоциирована с более высоким риском преждевременных родов, задержки внутриутробного развития плода и других неблагоприятных перинатальных исходов. У пациенток с поздней ПЭ были выявлены отличающиеся особенности клинической картины и исходов беременности, что указывает на возможные различия в патогенетических механизмах развития ранней и поздней форм заболевания. Полученные данные подтверждают необходимость дифференцированного подхода к ведению беременности у женщин с ПЭ в зависимости от сроков манифестации и степени тяжести.

2. Глобальный анализ протеома плазмы крови у здоровых беременных и беременных с ПЭ позволил идентифицировать значительное число дифференциально экспрессируемых белков. Были выявлены белки, уровни которых статистически значимо изменяются при развитии ПЭ, что свидетельствует о нарушении различных биологических процессов в

организме матери при данном осложнении беременности. Среди наиболее значимых дифференциально экспрессируемых белков были обнаружены белки, участвующие в регуляции

ангиогенеза, иммунного ответа, свертывания крови, окислительного стресса и метаболизма липидов. Полученные данные согласуются с современными представлениями о патогенезе ПЭ и указывают на ключевую роль дисфункции эндотелия, нарушения баланса про- и антиангиогенных факторов, активации иммунной системы и окислительного стресса в развитии данного осложнения. Идентификация дифференциально экспрессируемых белков в плазме крови открывает перспективы для разработки новых методов ранней диагностики и прогнозирования ПЭ, а также для выявления потенциальных терапевтических мишеней.

3. На основании кластерного анализа значимо измененных при ПЭ белков плазмы крови был выявлен широкий спектр молекулярных механизмов, вовлеченных в развитие и прогрессирование данного осложнения беременности, в том числе при раннем и позднем фенотипе. Анализ кластеров выявил различные сигнальные пути и биологические процессы, дисрегуляция которых ассоциирована с ПЭ. Установлено, что при раннем фенотипе ПЭ преобладают нарушения, связанные с дисфункцией плаценты и нарушением ангиогенеза, в то время как при позднем фенотипе более выражены изменения, отражающие системное воспаление и эндотелиальную дисфункцию. Данные результаты подчеркивают наличие патогенетических различий между ранней и поздней ПЭ, что требует усовершенствования подходов к предикции, профилактике и лечению.

4. Глобальное исследование протеома плаценты у женщин с ПЭ и при неосложненном течении беременности с последующим кластерным анализом значимо измененных белков. Выявлены белки, экспрессия которых в плаценте существенно отличается при ПЭ, что указывает на нарушение функционирования этого органа при данном осложнении беременности. Кластерный анализ показал, что при ПЭ в плаценте нарушаются процессы клеточной адгезии, дифференцировки и апоптоза, а также изменяется экспрессия белков, участвующих в транспорте питательных веществ и регуляции иммунного ответа. Полученные данные позволяют получить более полное представление о молекулярных механизмах плацентарной дисфункции при ПЭ и выявить потенциальные мишени для воздействия на плаценту с целью улучшения исходов беременности.

5. На основании выявленных протеомных предикторов разработан алгоритм прогнозирования и ранней диагностики ПЭ. В алгоритм включены уровни наиболее значимых дифференциально экспрессируемых белков в плазме крови, а также клинические и анамнестические данные пациенток. Проведенные исследования показали, что разработанный алгоритм обладает достаточной чувствительностью и специфичностью для прогнозирования

развития ПЭ на ранних сроках гестации, что позволит своевременно начать профилактические мероприятия и улучшить исходы беременности. Дальнейшая валидация алгоритма в крупных клинических исследованиях позволит определить его место в клинической практике и оценить его эффективность в снижении частоты неблагоприятных исходов, связанных с ПЭ.

Таким образом, проведенное комплексное протеомное исследование плаценты и крови у беременных с ПЭ позволило получить новые данные о молекулярных механизмах развития данного осложнения беременности, выявить потенциальные биомаркеры для ранней диагностики и прогнозирования ПЭ, а также определить терапевтические мишени для разработки новых методов лечения. Результаты исследования вносят вклад в понимание патогенеза ПЭ и могут быть использованы для улучшения медицинской помощи беременным женщинам и снижения материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, связанных с этим серьезным осложнением. Дальнейшие исследования в данной области представляются перспективными и необходимыми для совершенствования методов управления беременностью при ПЭ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Независимо от результатов I пренатального скрининга, при регистрации транзиторной артериальной гипертензии, отеков, эпизодической протеинурии, признаков нарушения маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока по данным доплерометрии в сроки после 20-22 недель беременности пациентки должны быть отнесены в группу высокого риска для дообследования и предикции вероятности развития ПЭ.

2. Для прогнозирования вероятности развития ПЭ может быть использована бинарная модель логистической регрессии с определением Fibronectin (FN1) и Programmed cell death protein 6 (PDCD6) в плазме крови беременной (чувствительность 92,5%, специфичность – 95%):

$$P = 1 / (1 + e^{-z}),$$

где $z = 639,9 - 15,9702X_1 - 8,97184X_2$

X_1 – уровень экспрессии **PDCD6**

X_2 – уровень экспрессии **FN1**

При $0 \leq P \leq 0,5$ вероятность развития ПЭ низкая, при $0,5 < P \leq 1,0$ вероятность развития ПЭ высокая.

3. Для прогнозирования вероятности развития ранней ПЭ в сроки до 34 недель беременности может быть использована бинарная модель логистической регрессии с определением Fibronectin (FN1) и Pregnancy-specific beta-1-glycoprotein 6 (PSG6) в плазме крови беременной (чувствительность 95%, специфичность – 95%):

$$P = 1 / (1 + e^{-z}),$$

где $z = 0,134 - 11,4654X_1 + 12,2X_2$

X_1 – уровень экспрессии **FN1**

X_2 – уровень экспрессии **PSG6**

При $0 \leq P \leq 0,5$ вероятность развития ранней ПЭ низкая, при $0,5 < P \leq 1,0$ вероятность развития ПЭ высокая.

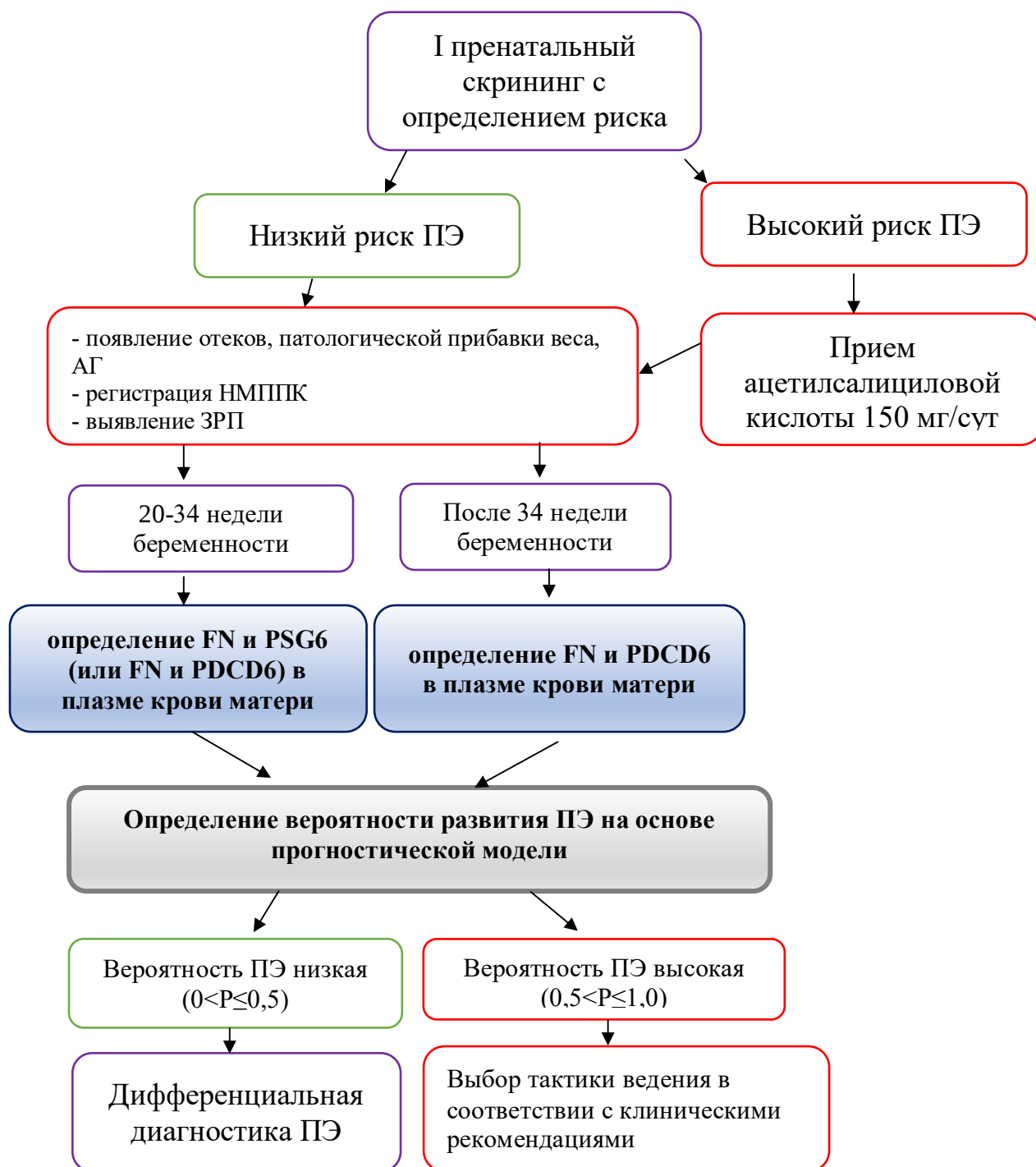


Схема 1 – Алгоритм ведения беременных и группы риска ПЭ

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Дисрегуляция системы комплемента при развитии преэклампсии / Сидорова И. С., Никитина Н. А., Агеев М. Б., Кокин А. А., **Кириянова М. А.** // **Акушерство и гинекология.** – 2022. – № 2. – С. 46-58. – DOI: 10.18565/aig.2022.2.46-58
2. Кластерный анализ протеома плазмы крови у беременных с преэклампсией / Никитина Н. А., Сидорова И. С., Зиганшин Р. Х., **Кириянова М. А.**, Агеев М. Б. // **Акушерство и гинекология.** – 2023. – № 5. – С. 37-49. – DOI: 10.18565/aig.2023.153
3. Новые технологии в решении проблем преэклампсии / Никитина Н. А., Сидорова И. С., Агеев М. Б., Тимофеев С. А., **Кириянова М. А.**, Морозова Е. А. // **Акушерство и гинекология.** – 2022. – № 10. – С. 5-13. – DOI: 10.18565/aig.2022.10.5-13
4. Современные протеомные технологии в изучении преэклампсии / Никитина Н. А., **Кириянова М. А.**, Агеев М. Б. // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.** – 2022. – № 21 (6). – С. 86–92. – DOI: 10.20953/1726-1678-2022-6-86-92
5. **М.А. Кириянова**, Перспективы изучения особенностей протеомного профиля плазмы крови беременных в диагностике преэклампсии / М.А. Кириянова, Н. А. Никитина, М. Б. Агеев. — Текст: непосредственный / IV Национальный конгресс с международным участием «ЛАБРИН — 2022» Лабораторные Технологии в Репродуктивной Медицине и Неонатологии: «Цифровая трансформация: современный тренд в лабораторной диагностике» / ЛАБРИН — 2022 : Сборник тезисов конгресса. — Москва: «МЕДИ Экспо», 2022 — С. 71-72.
6. **М. А. Кириянова**, Особенности протеомного профиля плазмы крови у беременных с преэклампсией / М. А. Кириянова, Н. А. Никитина, М. Б. Агеев. Текст: непосредственный // XXIII Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и дитя — 2022». / Сборник тезисов под общей редакцией Г. Т. Сухих — Москва: «МЕДИ Экспо», 2022. — С. 38-39.
7. **М. А. Кириянова**, Особенности протеомного профиля плазмы крови беременных при преэклампсии / М. А. Кириянова, Н. А. Никитина, М. Б. Агеев. Текст: непосредственный // IV Общероссийская научно-практическая конференция акушеров-гинекологов «Оттовские чтения» — 2022». / Тезисы IV Общероссийской научно-практической конференции акушеров-гинекологов «Оттовские чтения» под редакцией журнала StatusPraesens — г. Санкт-Петербург: ФГБНУ «I-ИИИАГиР им. Д.О. Отта» — С. 18-19.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ДИ – доверительный интервал

ЗРП – задержка роста плода

ОШ – отношение шансов

ПЭ – преэклампсия

РДС – респираторный дистресс-синдром

ХАГ – хроническая артериальная гипертензия

CARS1 – Cysteine-tRNA ligase, cytoplasmic

C4BPA – C4b-binding protein alpha

COL6A1 – Collagen alpha-1 (VI)

DE – дифференциально экспрессируемые (белки)

ER – эндоплазматический ретикулум

F5 – Coagulation factor V

FN – Fibronectin

FTL – Ferritin light chain

GANAB – Neutral alpha-glucosidase AB

GAPDH – Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase

HECTD3 – E3 ubiquitin-protein ligase

ITIH4 – Inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain H4

LDHA – Lactate dehydrogenase A

MQ – программа MaxQuant 2.0.3.1

PDCD6 – Programmed cell death protein 6

PRKCSH – Glucosidase 2 subunit beta

PSG6 – Pregnancy-specific beta-1-glycoprotein 6

SERPINA5 – плазменный ингибитор протеина C

SIRS – чрезмерный провоспалительный ответ

TIMP2 – Metalloproteinase inhibitor 2

TMED2 – Transmembrane emp24 domain-containing protein 2