

УТВЕРЖДАЮ

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

В.В. Тарасов



29 октября 2025 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

на основании решения заседания учебно-методической конференции кафедры акушерства и гинекологии № 1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Диссертация «Протеомный профиль плаценты и крови женщин с физиологическим течением беременности и преэклампсией, его клиническое значение» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена на базе кафедры акушерства и гинекологии № 1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Кириянова Марина Андреевна, 1995 года рождения, гражданство Российская Федерация, окончила федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения

Российской Федерации в 2019 году по направлению подготовки 31.05.01. Лечебное дело.

В 2021 году зачислена в число аспирантов 1-го курса на заочную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе высшего образования - программе подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по специальности 31.06.01. Клиническая медицина. Отчислена из аспирантуры в 2025 году в связи с окончанием обучения.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 2167/Аз выдана в ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

С 2024 года работает в должности врача ультразвуковой диагностики в государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева Департамента здравоохранения города Москвы» по настоящее время.

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 МГМУ 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 «Протеомный профиль плаценты и крови женщин с физиологическим течением беременности и преэклампсией, его клиническое значение», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Выполненная работа представляет собой законченную, самостоятельную научно-квалификационную работу, объединенную общей идеей, которой присущи признаки внутреннего смыслового единства, направленную на

решение актуальной задачи прогнозирования преэклампсии с использованием современных научных технологий.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Проблема преэклампсии (ПЭ) в современном акушерстве по-прежнему не теряет своей актуальности: ежегодно во всем мире она является причиной смерти 76 тыс. женщин и 500 тыс. 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 все еще 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. Выброс из плаценты в кровотоки матери большого числа повреждающих факторов приводит к развитию 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.п.), 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. Ранняя ПЭ ассоциирована с признаками плацентарной мальперфузии и высокой частотой ЗРП, поздняя - с дисфункцией материнской сердечно-сосудистой системы и вторичным повреждением плаценты.

Однако плацентарная ишемия на фоне поверхностной инвазии цитотрофобласта является общим механизмом развития помимо ПЭ и других акушерских синдромов, таких как задержка роста плода (ЗРП), самопроизвольный выкидыш, преждевременные роды, преждевременная отслойка плаценты, поэтому данное состояние может рассматриваться как фактор риска развития ПЭ, причем именно ее раннего фенотипа, который составляет всего 5-20 % от всех случаев ПЭ. Также остается крайне важной проблема изучения патогенеза поздней ПЭ (более 80 % всех случаев), не связанной с недостаточностью инвазии цитотрофобласта и ЗРП. Кроме того, известные в настоящее время биомаркеры более эффективны в отношении прогноза ПЭ с ранним, чем с поздним дебютом.

Последние публикации постулируют, что аномальная плацентация на ранних сроках беременности (ранняя ПЭ) и неспособность плаценты поддерживать адекватное кровоснабжение на более поздних сроках (поздняя ПЭ) имеют общее конечное патогенетическое звено – «стресс» синцитиотрофобласта, при котором имеют место нарушение функций митохондрий и стресс эндоплазматического ретикулума, активация апоптоза,

аутофагии, некроз клеток, а также повышенный выброс в кровотоки матери внеклеточных везикул (экзосом, микровезикул и апоптотических телец), способных специфически влиять на клетки-мишени.

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

Крайне перспективной альтернативой классическим исследованиям, основанным на уже имеющихся гипотезах заболеваний или осложнений, являются омиксные технологии, включающие геномику, транскриптомику, протеомику, метаболомику и др. Перспективным, активно развивающимся широкомасштабным методом исследования молекулярных механизмов развития ПЭ, является протеомика, позволяющая идентифицировать и количественно оценивать совокупность всех белков, экспрессируемых в различных биологических жидкостях и тканях (протеом).

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

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

Кирьянова М.А. принимала участие в выборе темы научно-квалификационной работы (НКР), выполнила поиск актуальной информации, соответствующей содержанию темы НКР, анализ и систематизацию найденных литературных данных. Для ретроспективного этапа исследования

Кирьянова М.А. подготовила выборку документации пациенток, осуществила обработку и систематизацию клинико-anamnestических и лабораторно-инструментальных данных в электронном виде, провела статистический анализ всех полученных сведений. При проведении проспективного этапа были отобраны женщины для основной и контрольной групп в соответствии с критериями включения и исключения. Диссертант лично принимала участие в ведении и родоразрешении большей части пациенток, проводила забор биологического материала (забор крови осуществлялся при поступлении беременных в родильный дом до начала медицинских манипуляций, забор ткани плаценты сразу после родоразрешения пациенток), его подготовку (проводилось центрифугирование образцов крови с получением плазмы с последующим замораживанием биобразца, а также промывание ткани плаценты 0,9% раствором хлорида натрия, просушивание стерильной марлей с последующей заморозкой) и транспортировку (в специальном медицинском контейнере с хладоэлементом) 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.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Достоверность результатов исследования подтверждается разработанной методологией и научным обоснованием каждого из этапов работы, математически рассчитанным необходимым объемом когорты обследованных пациенток и репрезентативностью выборки на всех этапах исследования, а также применяемыми современными методами изучения протеома биологических жидкостей и тканей, включающими в себя жидкостную хроматографию в сочетании с масс-спектрометрией высокого разрешения. Полученные результаты проанализированы с помощью новейших достижений биоинформационного анализа, включая доступные онлайн ресурсы (компьютерная программа MaxQuant 2.0.3.1, Perseus 2.0.3.1., база Swiss-Prot и онлайн сервис DAVID), с соблюдением требований, предъявляемых к

статистической обработке данных научных. Результаты работы опубликованы в рецензируемых научных изданиях, доложены на научно-практических конференциях и форумах, в том числе международных.

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

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 с последующим биоинформационным анализом. 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 %).

- **Практическая значимость проведенных исследований**

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 (в том числе раннего фенотипа) 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.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

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 (в том числе раннего фенотипа) 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 способствует снижению тяжёлых осложнений у матери и неблагоприятных перинатальных и неонатальных исходов.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Кирьяновой М.А. внедрены в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии № 1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) при изучении дисциплины «Акушерство и гинекология», читаемой студентам, ординаторам по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология (акт № 689 от 02.06.2025), а также в лечебный процесс клинико-диагностического отделения № 1 Сеченовского центра материнства и детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (акт № 679 от 02.06.2025).

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

Постановили: одобрить исследование в рамках диссертационной работы «Протеомный профиль плаценты и крови женщин с физиологическим течением беременности и преэклампсией, его клиническое значение» (исполнитель – Кирьянова Марина Андреевна). Выписка из протокола № 22-21 очередного заседания Локального этического комитета от 09.12.2021.

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Область исследований, результаты которых отражены в диссертации, соответствует пункту 2 «Физиологические и осложненные беременность, роды и послеродовой период у женщины» и пункту 4 «Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний» Паспорта научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

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

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.

Научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России:

1) Дисрегуляция системы комплемента при развитии преэклампсии / И. С. Сидорова, Н. А. Никитина, М. Б. Агеев, А. А. Кокин, М. А. Кирьянова // 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 / Н. А. Никитина, И. С. Сидорова, Р. Х. Зиганшин, М. А. Кирьянова, М. Б. Агеев // Акушерство и гинекология. – 2023. – № 5. – С. 37-49. – DOI: 10.18565/aig.2023.15

3) Новые технологии в решении проблем преэклампсии / Н. А. Никитина, И. С. Сидорова, М. Б. Агеев, С. А. Тимофеев, М. А. Кирьянова, Е. А. Морозова // Акушерство и гинекология. – 2022. – № 10. – С. 5-13. – DOI: 10.18565/aig.2022.10.5-13

Иные публикации по теме диссертационного исследования:

1) Н.А. Никитина, Современные протеомные технологии в изучении преэклампсии / Н. А. Никитина, М. А. Кирьянова, М. Б. Агеев// Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2022. – Т. 21. – № 6. – С. 86–92. – DOI: 10.20953/1726-1678-2022-6-86-92

Материалы конференций по теме диссертационного исследования:

1) М. А. Кирьянова, Перспективы изучения особенностей протеомного профиля плазмы крови беременных в диагностике преэклампсии / М. А. Кирьянова, 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.

2) М. А. Кирьянова, Особенности протеомного профиля плазмы крови у беременных с преэклампсией / М. А. Кирьянова, 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.

3) М. А. Кирьянова, Особенности протеомного профиля плазмы крови беременных при преэклампсии / М. А. Кирьянова, 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 «НИИАГиР им. Д.О. Отта» – С. 18-19.

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 № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Кирьяновой Марины Андреевны «Протеомный профиль плаценты и крови женщин с физиологическим течением беременности и преэклампсией, его клиническое значение» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

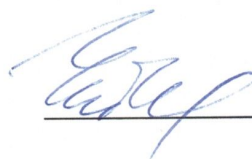
Заключение принято на заседании учебно-методической конференции кафедры акушерства и гинекологии № 1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 25 человек.

Результаты голосования: «за» – 25 человек, «против» – 0 человек, «воздержалось» – 0 человек, протокол № 2 от 17.09.2025.

Председательствующий на заседании

Доктор медицинских наук, доцент,
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)


Р.А. Чилова