

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.180.01,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАУЧНО-
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ОБЩЕЙ ПАТОЛОГИИ И
ПАТОФИЗИОЛОГИИ», ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ
СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 23 января 2025 г., №1

О присуждении Зиганшиной Марине Михайловне, гражданке Российской Федерации, ученой степени доктора биологических наук.

Диссертация «Иммунопатогенетическая концепция развития гликопатологии в системе мать-плацента-плод» по специальностям 3.3.3. Патологическая физиология и 3.2.7. Иммунология, принята к защите 21 октября 2024 года, протокол № 6, диссертационным советом 24.1.180.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», 125315 Москва, ул. Балтийская, д. 8; приказ Минобрнауки РФ №105/нк от 11 апреля 2012 г.

Соискатель Зиганшина Марина Михайловна, родилась 14.05.1970 г.

В 1992 году соискатель окончила Московскую Медицинскую Академию имени И.М. Сеченова, по специальности «фармация».

В 2016 г. в диссертационном совете Д 208.072.05, созданном на базе ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.29 – клиническая иммунология, аллергология на тему «Аутоантитела и молекулы клеточной адгезии при беременности, осложненной преэклампсией» (диплом кандидата биологических наук КНД №020886).

В настоящее время работает в лаборатории клинической иммунологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в должности ведущего научного сотрудника.

Диссертационная работа «Иммунопатогенетическая концепция развития гликопатологии в системе мать-плацента-плод» выполнена в лаборатории клинической иммунологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные консультанты:

Сухих Геннадий Тихонович – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, генеральный директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Бовин Николай Владимирович – доктор химических наук, профессор, руководитель отдела химической биологии гликанов и липидов Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Государственный Научный Центр Российской Федерации Институт биоорганической химии имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» Российской академии наук.

Официальные оппоненты:

Назаров Сергей Борисович – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, заведующий лабораторией клинической биохимии и генетики Федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

Филатов Александр Васильевич – доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией иммунохимии Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства России,

Заморина Светлана Анатольевна – доктор биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории клеточной иммунологии и нанобиотехнологии Института экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Пермский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук»

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в своем положительном заключении, подписанном профессором кафедры патофизиологии и клинической патофизиологии Института биологии и патологии человека, доктором медицинских наук, профессором Паниной Мариной Ивановной и профессором кафедры иммунологии медико-биологического факультета, доктором медицинских наук, профессором Ганковской Людмилой Викторовной, указывает, что диссертация М.М. Зиганшиной представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, в которой на основании выполненных автором исследований и разработок, решена актуальная научная проблема – «разработка новой концепции, основанной на выявлении нарушений гликан-зависимых механизмов иммунологической толерантности к плоду при плацента-ассоциированных осложнениях беременности, что расширяет представления об их патогенезе и способствует повышению эффективности диагностики и прогноза перинатальных осложнений, и имеет важное научно-практическое значение для патологической физиологии и иммунологии».

Диссертация соответствует пунктам 9–14 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года (в последующих редакциях Постановлений Правительства Российской Федерации), а её автор, Зиганшина Марина Михайловна, заслуживает присуждения степени доктора биологических наук по специальностям 3.3.3. Патологическая физиология, 3.2.7. Иммунология. Отзыв заслушан, обсужден и одобрен на совместном заседании кафедры патофизиологии и клинической патофизиологии Института биологии и патологии человека, и кафедры иммунологии медико-биологического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, протокол № 3, от 10 декабря 2024 г.

Соискатель имеет 118 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 61 работа, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 27 работ, общим объемом 256 страниц, в которых изложены основные результаты проведенных исследований. Все публикации написаны в соавторстве, что обосновано комплексным характером проведенных исследований. В 17 статьях Зиганшина Марина Михайловна является первым автором. В остальных статьях авторский вклад Зиганшиной Марины Михайловны, отраженный в соответствующих разделах статей, допускает использование опубликованного материала для защиты диссертации. Недостоверные сведения о работах, опубликованных соискателем ученой степени, в диссертации отсутствуют. Сведения об опубликованных работах представлены в диссертации.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Sukhikh G.T., **Ziganshina M.M.**, Nizyaeva N.V., Kulikova G.V., Volkova J.S., Yarotskaya E.L., Kan N.E., Shchyogolev A.I., Tyutyunnik V.L. Differences of glycocalyx composition in the structural elements of placenta in preeclampsia. Placenta. – 2016. – V. 43. – P.69-76. (Q1)
2. Игнатьева Н.В., **Зиганшина М.М.**, Шилова Н.В., Хасбиуллина Н.Р., Бовин Н.В., Тютюнник В.Л., Сухих Г.Т. Выделение иммуноглобулинов класса G, ассоциированных с тканью плаценты человека. Бюллетень

- экспериментальной биологии и медицины. 2019. Т. 167. № 1. С. 129-132.
(K1)
3. **Ziganshina M.M.**, Kulikova G.V., Fayzullina N.M., Yarotskaya E.L., Shchegolev A.I., Le Pendu Ja., Breiman A., Shilova N.V., Khasbiullina N.R., Bovin N.V., Kan N.E., Tyutyunnik V.L., Khodzhaeva Z.S., Sukhikh G.T. Expression of fucosylated glycans in endothelial glycocalyxes of placental villi at early and late fetal growth restriction. *Placenta*. 2020. Т. 90. P. 98-102. (Q1)
 4. **Ziganshina M.M.**, Yarotskaya E.L., Bovin N.V., Pavlovich S.V., Sukhikh G.T. Can endothelial glycocalyx be a major morphological substrate in pre-eclampsia? *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. 21(9), 3048. (Q1)
 5. Обухова П.С., Качанов А.В., Позднякова Н.А., **Зиганшина М.М.** Межгрупповой АВ0-конфликт матери и плода: роль анти-гликановых антител в развитии гемолитической болезни новорожденных. *Медицинская иммунология*. 2021. Т.23. №1. С.7-24. (K1)
 6. **Ziganshina M.M.**, Shilova N.V., Khasbiullina N.R., Terentyeva A.V., Dolgopolova E.L., Nokel A.Y., Yarotskaya E.L., Shmakov R.G., Sukhikh G.T., Bovin N.V. Repertoire of glycan-binding placenta-associated antibodies in healthy pregnancy and in pre-eclampsia. *Scandinavian Journal of Immunology*. 2022. Т. 95. № 6. С. e13157. (Q1)

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

на диссертацию: отзыв ведущей организации – Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отзыв положительный, замечаний и вопросов не содержит;

отзывы на автореферат прислали:

1. **Сельков Сергей Алексеевич**, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник отдела иммунологии и межклеточных взаимодействий Федерального

государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»;

2. **Сапожников Александр Михайлович**, доктор биологических наук, профессор, руководитель лаборатории клеточных взаимодействий отдела иммунологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Государственный Научный Центр Российской Федерации Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» Российской академии наук;
3. **Головнева Елена Станиславовна**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры нормальной физиологии имени академика Ю.М. Захарова Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
4. **Левкович Марина Аркадьевна**, доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник отдела аллергических и аутоиммунных заболеваний Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
5. **Чистякова Гузель Нуховна**, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующая отделом иммунологии, клинической микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Все отзывы положительные, принципиальных замечаний не содержат; в отзывах отмечается актуальность и новизна исследования, хороший методический уровень работы, практическая значимость, достоверность

результатов, полное соответствие полученных выводов цели и поставленным задачам диссертационной работы.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается высоким уровнем их профессиональной компетентности, наличием публикаций в обозначенной сфере исследования, достижениями и широкой известностью в рассматриваемой области медико-биологических наук, а также профилем выполненной диссертационной работы:

Назаров Сергей Борисович – специалист в области патофизиологии системы мать-плацента-плод при патологии беременности различного генеза. Научные интересы связаны с исследованием патофизиологических механизмов, в том числе иммунных, развития осложнений беременности, формированием перинатальной патологии, изучением механизмов органических нарушений, в том числе гемодинамических, обусловленных эндотелиальной дисфункцией и системным воспалительным ответом у новорожденных от матерей с осложненной беременностью, поиском диагностических и прогностических маркеров осложнений беременности и неблагоприятных перинатальных исходов.

Филатов Александр Васильевич – иммунолог, специалист в области физиологии и патофизиологии иммунной системы человека. Областью научных интересов являются: изучение дифференцировочных антигенов лейкоцитов человека; исследование фенотипических и функциональных особенностей малых субпопуляций В-клеток человека; изучение структурных особенностей О-полисахаридов бактерий; исследование специфичности антител, в том числе естественных антител к гликанам; разработка диагностических наборов для оценки иммунного статуса человека, а также для типирования лимфом и лейкозов и создание на основе полученных антител новых терапевтических препаратов.

Заморина Светлана Анатольевна – иммунолог, специалист в области иммунологии репродукции. Областью научных интересов является: иммунорегуляция процесса гестации, изучение механизмов развития иммунологической толерантности к плоду и особенности их нарушений при

развитии патологии беременности, иммунорегуляторные свойства фетоплацентарных белков с акцентом на их гликозилировании; роль различных субпопуляций клеток врожденного и адаптивного иммунитета в иммунорегуляции беременности и при развитии патологии беременности; экспериментальные исследования влияния фетоплацентарных белков на свойства и функции клеток иммунной системы.

Научная работа кафедры патофизиологии и клинической патофизиологии института биологии и патологии человека и кафедры иммунологии медико-биологического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Пироговский университет) соответствует профилю диссертационной работы Зиганшиной М.М., поскольку на обеих кафедрах проводятся многоплановые научно-практические исследования проблем иммунопатологии, в том числе и при патологии беременности, а также у новорожденных.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана научная концепция гликопатологии в системе мать-плацента-плод при плацента-ассоциированных осложнениях беременности, основанная на формировании в структурах плацентарного барьера гликопаттернов, которые распознаются иммунной системой как чужеродные, и активируют иммунную систему матери и плода, в рамках которой продемонстрированы особенности гликан-опосредованных реакций и содержания иммуно-гормональных факторов, регулирующих гликозилирование в системе мать-плацента-плод, что, в совокупности, можно характеризовать как нарушения периферической и центральной толерантности при патологически протекающей беременности;

доказано, что ткань плаценты пациенток с плацента-ассоциированными осложнениями беременности, в отличие от плаценты

здоровых беременных, содержит гликопаттерны, в составе которых выявляются гликаны, структурно схожие с бактериальными гликанами и ксеноантигенами углеводной природы, а также установлена их различная локализация в компартментах клеток и структурах патологической плаценты;

описаны общие гликаны-эпитопы для иммунорегуляторных углевод-связывающих белков двух типов – антигликановых антител и галектинов человека, что предполагает их конкурирование в иммунных гликан-опосредованных реакциях на локальном и системном уровнях;

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказаны нарушения толерантности в системе мать-плацента-плод, проявляющиеся в изменении гликан-опосредованных взаимодействий между гликанами и их лигандами – углевод-связывающими белками при патологии беременности;

представлен сравнительный анализ репертуара антигликановых антител у пациенток при гипертензивных расстройствах во время беременности и уточнены данные о репертуаре антигликановых антител у беременных с преэклампсией и задержкой роста плода;

описаны закономерности изменений Т-, В- и NK-клеток регуляторных и активированных фенотипов и дана детальная характеристика В-клеточного звена: В1; В2; В-клеток памяти и В-клеток с фенотипом регуляторных у матерей с преэклампсией и их новорожденных, в результате продемонстрированы значительные изменения клеточного звена иммунной системы: у матерей изменения затрагивают В-клетки наивных фенотипов и В-клетки памяти; у новорожденных – активированные Т-хелперы и Т-клетки с фенотипом регуляторных;

расширены представления о физиологических механизмах регуляции воспалительной реакции в плаценте с участием анти-Neu5Ac β антител, снижающих экспрессию поздних маркеров воспаления клетками эндотелия, и патофизиологическом снижении содержания этих антител в ткани плаценты при преэклампсии, что является индикатором потери контроля за воспалительной реакцией.

Применительно к цели диссертационной работы результативно использован следующий спектр современных методов исследования: иммуногистохимия, лектиновая гистохимия, метод тканевых матриц, многоцветная проточная цитометрия, ИФА, ОТ-ПЦР, культуральный метод, аффинная хроматография, а также использованы высокопредставительные гликановые эрреи для исследования АгАТ и галектинов. Результаты получены и проанализированы с помощью современных методов статистической обработки данных. Для обсчета результатов по АгАТ был использован метод нормализации данных и введена поправка на множественность, поскольку совокупно было проанализировано более 800 антител.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработаны и внедрены положения о гликопатологии системы мать-плацента-плод при плацента-ассоциированных осложнениях беременности:

– *в учебный процесс* на кафедре микробиологии, вирусологии и иммунологии имени академика А.А. Воробьева Института общественного здоровья имени Ф.Ф. Эрисмана ФГАОУ ВО Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет); на кафедре иммунологии медико-биологического факультета и патологической физиологии лечебного факультета ФГБОУ ВО Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова Минздрава России; в аспирантуре ГНЦ института биорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН;

– *в научный экспериментально-исследовательский процесс* в лабораторной практике ООО «Семиотик»;

– *в практическую работу* первого акушерского отделения патологии беременности ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России;

определены перспективы практического использования результатов диссертационной работы в виде рекомендаций по ведению пациенток с гипертензивными расстройствами во время беременности;

предложен способ оценки функциональной активности аффинного выделенных антигликановых антител в трех вариантах экспериментальной модели *in vitro* активации эндотелиальных клеток EA *hy* 926.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

результаты получены с использованием современного сертифицированного оборудования и расходных материалов, в строгом соответствии с рекомендуемыми и разработанными методиками; выбор методов обоснован спецификой исследования и соответствует цели и поставленным задачам; при выполнении диссертационного исследования соблюдалась этапность, каждый последующий этап логически связан с предшествующим; в клинические группы было включено достаточное число пациентов, объем патоморфологического материала и число повторов в экспериментальных наблюдениях достаточен; дизайн исследования и методы статистического анализа выбраны и использованы адекватно; исследование прошло этическую экспертизу, имеет ее одобрение и соответствует международным и российским этическим нормам;

теория построена на проверяемых данных и фактах, свидетельствующих об особенностях патогенеза, в частности, нарушениях иммунологической толерантности к плоду при плацента-ассоциированных осложнениях беременности, и согласуется с современными взглядами на эту проблему;

идея работы базируется на данных, представленных в литературе и анализе собственных клинических и экспериментальных данных;

концепция о ведущем влиянии гликопаттернов плаценты, содержащих гликаны – «образы опасности», подтверждена большим объемом клинических и экспериментальных наблюдений;

использованы сравнение авторских данных и данных, полученных ранее по рассматриваемой тематике, и **установлено** отсутствие

противоречий авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике;

основные положения и выводы диссертационной работы получены с использованием современных методов статистической обработки данных и базируются на анализе результатов, их обобщении, аргументированном сравнении с данными российских и зарубежных исследователей, представленными в литературных источниках.

Личный вклад соискателя состоит в том, что:

автором сформулирована общая концепция диссертационной работы, самостоятельно проведен аналитический анализ литературы по научной проблеме, сформулирована цель и задачи исследования, разработан дизайн и выбрана методология и определены методы исследования;

основная часть экспериментов выполнены лично автором, часть – в соавторстве, но с ведущей ролью автора в исследовании, самостоятельно проведены анализ и интерпретация полученных результатов, сформулированы научная новизна, выводы и практические рекомендации;

автору принадлежит ведущая роль в написании научных публикаций по теме диссертации; результаты исследования представлены лично автором в докладах на российских и международных конгрессах и конференциях.

В ходе защиты диссертации критических замечаний не было. Соискателю были заданы вопросы дискуссионного характера, на которые были даны исчерпывающие ответы, полностью удовлетворившие членов совета.

На заседании 23 января 2025 года диссертационный совет **принял решение:**

за решение научной проблемы по выявлению гликан-опосредованных нарушений механизмов иммунорегуляции процесса гестации, разработку иммунопатогенетической концепции развития гликопатологии в системе мать-плацента-плод и создание диагностических и прогностических моделей на основе сигнатур антигликановых антител для клинической практики, присудить Зиганшиной Марине Михайловне ученую степень доктора

биологических наук по специальностям 3.3.3. Патологическая физиология и 3.2.7. Иммунология

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, из них 16 докторов наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология, и 4 докторов наук по специальности 3.2.7. Иммунология, участвовавших в заседании (из 21 человека, постоянно входящих в состав совета, и 4 человек, дополнительно введенных на разовую защиту – всего 25 человек), проголосовали: за – 20, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Заместитель председателя
диссертационного совета 24.1.180.01
доктор медицинских наук,
профессор, член-корреспондент РАН



Морозов Сергей Георгиевич

Ученый секретарь
диссертационного совета 24.1.180.01
доктор биологических наук,
доцент

Панкова Наталия Борисовна

23 января 2025 г.