

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2025 • том 19 • № 5

OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2025 Vol. 19 No 5

<https://gynecology.ru>

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 544-54-95; эл. почта: info@irbis-4.ru.



Раннее моделирование риска преждевременных родов на платформе биобанкирования образцов беременных, созданной на разных сроках гестации согласно стратегии «лонгитюдное биобанкирование»

О.В. Пачулия, Т.Е. Лазарева, В.В. Халенко, Р.А. Илларионов, Е.С. Вашукова,
Т.Б. Постникова, А.Р. Мальцева, Ю.П. Милютина, Е.А. Корнюшина,
О.Н. Беспалова, А.С. Глотов

ФБГНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»;
Россия, 199034 Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3

Для контактов: Ольга Владимировна Пачулия, e-mail: for.olga.kosyakova@gmail.com

Резюме

Цель: на платформе биобанкирования образцов беременных, созданной согласно стратегии «лонгитюдное биобанкирование», разработать алгоритм раннего моделирования высокого риска преждевременных родов (ПР) на основе клинических, протеомных и транскриптомных данных.

Материалы и методы. Проведено проспективное когортное исследование. Из биобанкирования были отобраны образцы сыворотки и плазмы крови, полученные в динамике в I и II триместрах гестации от 18 беременных с высоким риском ПР, реализовавших истмико-цервикальную недостаточность (ИЦН), и от 18 женщин с низким риском ПР, беременность которых не была осложнена ИЦН на любом сроке гестации. Проведен анализ клинико-анамнестических предикторов, определен уровень сывороточного релаксина и эластин, маркерных микроРНК (hsa-miR-432-5p, hsa-miR-134-5p, hsa-miR-431-5p, hsa-miR-122-5, hsa-miR-34a-5p).

Результаты. На основе наиболее значимых клинико-анамнестических предикторов, протеомного предиктора (уровень сывороточного релаксина), транскриптомных предикторов (экспрессия маркерных микроРНК) с использованием метода опорных векторов (англ. support vector machine, SVM) разработана прогностическая модель, высокая эффективность которой подтверждается ROC-кривыми (AUC = 0,83 при обучении и 0,67 в кросс-валидации), что позволяет использовать разработанный классификатор в качестве инструмента для оценки риска ПР.

Заключение. Биобанкирование образцов беременных, сформированные согласно стратегии «лонгитюдное биобанкирование», могут являться эффективной платформой для разработки технологий раннего прогнозирования риска акушерских осложнений.

Ключевые слова: биобанкирование, биобанкирование, релаксин, эластин, микроРНК, преждевременные роды, ПР, протеомные предикторы, транскриптомные предикторы

Для цитирования: Пачулия О.В., Лазарева Т.Е., Халенко В.В., Илларионов Р.А., Вашукова Е.С., Постникова Т.Б., Мальцева А.Р., Милютина Ю.П., Корнюшина Е.А., Беспалова О.Н., Глотов А.С. Раннее моделирование риска преждевременных родов на платформе биобанкирования образцов беременных, созданной на разных сроках гестации согласно стратегии «лонгитюдное биобанкирование». *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2025;19(5):691–704. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.686>.

Early modeling of preterm birth risk using a biocollection of pregnancy samples created at different gestational stages according to the "longitudinal biobanking" strategy

Olga V. Pachuliya, Tatyana E. Lazareva, Vladislava V. Khlenko, Roman A. Illarionov, Elena S. Vashukova, Tatiana B. Postnikova, Anastasia R. Maltseva, Yulia P. Milyutina, Ekaterina A. Korniyushina, Olesya N. Beshpalova, Andrey S. Glotov

Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology; 3 Mendeleevskaya Liniya, Saint Petersburg 199034, Russia

Corresponding author: Olga V. Pachuliya, e-mail: for.olga.kosyakova@gmail.com

Abstract

Aim: to develop an algorithm for early modeling of preterm birth (PB) high risk using a biocollection of pregnancy samples created according to the "longitudinal biobanking" strategy, based on clinical, proteomic, and transcriptomic data.

Materials and Methods. A prospective cohort study was conducted. Serum and plasma samples were retrieved dynamically from a biocollection during the first and second trimesters of gestation from 18 pregnant women with PB high risk developed cervical insufficiency (CI), and from 18 pregnant women with PB low risk not complicated by CI at any stage of gestation. Clinical and anamnestic predictors were analyzed, and serum relaxin and elastin levels, as well as marker microRNAs (hsa-miR-432-5p, hsa-miR-134-5p, hsa-miR-431-5p, hsa-miR-122-5, and hsa-miR-34a-5p) were quantitated.

Results. Based on the most significant clinical and anamnestic predictors, a proteomic predictor (serum relaxin level), and transcriptomic predictors (marker microRNAs expression) using a support vector machine (SVM), a predictive model was developed, which high efficiency was confirmed by ROC curves (AUC = 0.83 during training and 0.67 in cross-validation). This allows the developed classifier to be used as a tool for assessing PB risk.

Conclusion. Biocollections of pregnant women's samples, formed according to the "longitudinal biobanking" strategy, can serve as an effective platform for developing technologies for early predicted PB risk of obstetric complications.

Keywords: biobanking, biocollections, relaxin, elastin, microRNA, preterm birth, PB, proteomic predictors, transcriptomic predictors

For citation: Pachuliya O.V., Lazareva T.E., Khlenko V.V., Illarionov R.A., Vashukova E.S., Postnikova T.B., Maltseva A.R., Milyutina Yu.P., Korniyushina E.A., Beshpalova O.N., Glotov A.S. Early modeling of preterm birth risk using a biocollection of pregnancy samples created at different gestational stages according to the "longitudinal biobanking" strategy. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2025;19(5):691–704. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.686>.

Введение / Introduction

Биобанкирование и коллекции / Biobanking and collections

В последние годы биобанки становятся современной платформой для разработки новых технологий прогнозирования, диагностики и лечения, обеспечивающей доступ к коллекциям высококачественных образцов, стандартизованных на всех этапах их получения. В то же время для реализации различных научных задач профессиональным сообществам предстоит выработать подходы к формированию коллекций биообразцов во всех областях медицинской науки [1].

В акушерстве нами впервые были предложены стратегии формирования биобанков, одной из которых является «лонгитюдное биобанкирование» [2]. Согласно данному подходу, сбор биообразцов коллекции происходит в течение ограниченного исследователем вре-

мени (в акушерстве – в течение беременности). «Лонгитюдное биобанкирование» включает одно из таких направлений как «динамическое биобанкирование» – сбор биообразцов с определением контрольных «точек» (к примеру, сбор образцов у одной беременной в I, II, III триместрах). Такой принцип создания коллекции является наиболее сложным ввиду длительности формирования коллекции, необходимости поддержки длительного контакта с участниками проектов научного биобанкирования, больших затрат и потери ресурсов, в первую очередь ассоциированные с отказом доноров от продолжения участия в проекте. Тем не менее по сравнению со стратегией «единовременное биобанкирование», предполагающее однократное получение биоматериала, может давать значимое преимущество – возможность разрабатывать инструменты раннего моделирования акушерских рисков. В рамках проекта научного биобанкирования нами была создана коллекция

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Становление «Биобанкирования», нового направления биомедицины, обуславливает смену парадигмы в подходах и методологиях проведения научных исследований, которые могут быть проведены на платформе биокolleкций. Биокolleкции представляют собой систематизированное собрание высококачественных образцов различного типа биоматериалов пациентов для долговременного хранения.
- ▶ Во всех областях медицинской науки подходы к созданию исследовательских биокolleкций только формируются, и их эффективность предстоит только оценить. В работе авторами оценивается возможность применения биокolleкции, созданной авторами согласно стратегии «лонгитюдное биобанкирование», в качестве платформы для раннего моделирования риска акушерских осложнений.

Что нового дает статья?

- ▶ Несмотря на сложность «лонгитюдного» подхода, коллекционирование биообразцов как на ранних сроках гестации, так и в контрольных «точках» на протяжении беременности позволяет оценивать динамику показателей, а также, что наиболее значимо, определять уровни предикторов на ранних сроках гестации до реализации осложнений.
- ▶ Включение в структуру коллекции различных типов высококачественных биообразцов позволяет оценивать различные биомаркеры в разных биологических средах с применением наиболее современных лабораторных методов, таких как секвенирование нового поколения. Сохранение широкого спектра клинических данных, ассоциированных с биообразцами, позволяет выявлять клиничко-анамнестические предикторы осложнений.
- ▶ Разработка алгоритма раннего моделирования высокого риска преждевременных родов с учетом клинических, транскриптомных и протеомных данных на основе биокolleкции, созданной согласно стратегии «лонгитюдное биобанкирование», позволяет заключить об эффективности применения биокolleкции как платформы для поиска инструментов раннего прогнозирования риска акушерских осложнений.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Появление новых инструментов раннего прогнозирования риска акушерских осложнений позволит клиницистам при ведении беременности выбирать наилучшие стратегии риск-менеджмента и определять наиболее эффективные подходы к профилактике реализации тяжелых акушерских осложнений.

образцов беременных, полученных в динамике у одной женщины в трех «точках» – в каждом триместре гестации. Характеристики коллекции были представлены в публикации О.В. Пачулия с соавт. (2022) [3]. С целью оценки эффективности созданной биокolleкции в качестве платформы было проведено настоящее исследование по разработке технологии моделирования раннего риска преждевременных родов (ПР).

Преждевременные роды / Preterm birth

Преждевременные роды выбраны в качестве патологии для моделирования ввиду того, что они являются одной из наиболее значимых проблем акушерства,

Highlights

What is already known about this subject?

- ▶ Biobanking represents an emerging biomedical field that transforms research paradigms by enabling studies through systematic biocollections. These platforms contain diverse, high-quality patient biospecimens designed for long-term storage and future research applications across multiple medical disciplines.
- ▶ Across all fields of medical science, approaches to creating research biocollections are still being developed, and their effectiveness remains to be assessed. In this article, we evaluate the feasibility of using a biocollection created by the authors according to the "longitudinal biobanking" strategy as a platform for early modeling of obstetric complication risks.

What are the new findings?

- ▶ Despite inherent complexity, "longitudinal" biospecimen collection during early gestation and predetermined monitoring timepoints enables dynamic parameter assessment throughout pregnancy. This methodology allows predictive biomarker measurement in early gestational stages, before clinical complication manifestation.
- ▶ Diverse biospecimen types within collections facilitate biomarker evaluation across biological matrices using advanced methods such as next-generation sequencing. Associated clinical data repositories enable identification of significant clinical and anamnestic predictors for obstetric complications.
- ▶ Algorithm development for early preterm birth prediction, integrating clinical, transcriptomic and proteomic data retrieved from pregnancy biobanks, demonstrates the platform's effectiveness. This validates biocollections as valuable resources for developing early warning systems for obstetric complications.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ The advent of novel early prediction tools for obstetric complications may empower clinicians to implement optimal risk management strategies during pregnancy and establish effective preventive measures against severe obstetric outcomes.

которая в настоящее время не имеет тенденции к снижению. ПР обозначены в 2018 г. на Конгрессе Международной федерации акушерства и гинекологии (англ. International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) как не только нерешенная, но и не решаемая современными методами проблема, так как отсутствие научных основ не только этиологии, но и патогенеза ПР не позволяет достичь практических результатов ни в профилактике, ни в лечении этого осложнения беременности [4].

Значимость проблемы ПР обусловлена тем, что они обуславливают до 70 % перинатальной смертности: риск смерти недоношенных детей в 25–35 раз выше,

чем доношенных. И на сегодняшний день ПР являются главной причиной детской заболеваемости и инвалидности, в то время как тяжесть осложнений, связанных с недоношенностью, обратно пропорциональна гестационному сроку. Таким образом, поиск новых подходов к раннему прогнозированию ПР с целью принятия своевременных мер по их профилактике является важной и актуальной задачей.

Прогнозирование риска / Risk prediction

Для разработки инструмента прогнозирования ПР в работе был применен неклассический подход: за первичную конечную точку принят не исход беременности (преждевременные или срочные роды), а истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН), осложнившая течение беременности у пациенток основной группы. Применение такого подхода обусловлено несколькими наиболее важными аспектами: мультифакторной этиологией ПР; патогенезом, определяющим, как минимум, 2 клинических сценария реализации ПР; проведением сохраняющей терапии с разной эффективностью применяемых современных методов.

Согласно концепции, предложенной в 2009 г. G.C. Di Renzo, ПР являются большими акушерскими синдромами, которые в первую очередь характеризуются полиэтиологичностью [5]. Как известно, ИЦН является ведущим фактором риска реализации спонтанных ПР.

Другим значимым аспектом является то, что ПР клинически развиваются как минимум по двум сценариям: со схваток или с преждевременного излития околоплодных вод. Второй клинический фенотип ПР в подавляющем большинстве реализуется у бессимптомных пациенток с ИЦН. Согласно данным, представленным Н.Ю. Катковой с соавт. (2017), на долю ПР, начавшихся с преждевременного разрыва плодных оболочек, при отсутствии родовой деятельности приходится около 50–60 % всех случаев ПР [6].

И третьим важным аспектом является то, что при наличии у беременной каких-либо признаков угрожающих ПР по этическим соображениям всегда проводится сохраняющая терапия или коррекция шейки матки при ИЦН для профилактики ПР, применение которых в ряде случаев демонстрирует значимую эффективность. Согласно данным О.Н. Беспаловой и Г.С. Саргсян (2017), установка акушерского пессария в сроки гестации 18–22 недели позволяет снизить частоту ПР в 3 раза. Авторы продемонстрировали, что максимальное пролонгирование беременности после установки акушерского пессария было в группе срочных родов и составило 18,4 недели [7].

Так, при проведении научного исследования по типу «случай-контроль», основанного на определении исхода родов как «случай», в одной группе срочных родов могут быть как женщины с физиологическим течением беременности и срочными родами, так и женщины, чью беременность удалось сохранить до доношенной

благодаря колоссальным усилиям команды врачей. В связи со значимостью такого конфаундера, при выборе факта реализации ПР в качестве конечной точки адекватно оценить факторы риска их реализации не представляется возможным. Таким образом, нами поставлена цель по поиску подходов к раннему моделированию риска реализации ИЦН – выбора контингентной модели пациенток для профилактики одного из клинических фенотипов ПР.

Потенциальные биомаркеры / Potential biomarkers

Ряд исследователей сходятся во мнении, что этиология ИЦН на сегодняшний день остается неуточненной, и это определяет дискуссионный характер подходов к диагностике и лечению данного осложнения беременности. В настоящее время прогнозирование ИЦН в основном основано на данных репродуктивного анамнеза женщины и результатах ультразвукового исследования (ширины раскрытия шейки матки, длины шейки матки). R.F. Lamont с соавт. (2020) высказали консолидированную точку зрения, что для дальнейшего поиска инструментов прогнозирования ПР может потребоваться сочетание биофизических, биохимических, иммунологических, микробиологических данных, данных фетальных клеток, экзосом или внеклеточной РНК на разных сроках беременности, интегрированное в многофакторную предикторную модель [8].

Клинико-анамнестические предикторы / Clinical and anamnestic predictors

В то же время, несмотря на расширяющиеся возможности современной науки, многофакторные исследования демонстрируют, что анамнестические данные остаются одним из ключевых аспектов в стратификации риска ПР. На сегодняшний день сформирована убедительная доказательная база в отношении ассоциации таких клинико-анамнестических факторов, как поздние выкидыши или ПР в анамнезе с реализацией риска ИЦН, и следовательно, данные предикторы включены в протоколы скрининга. Однако исследователи расходятся во мнении относительно важности ряда других анамнестических факторов, особенно в отношении факторов, ассоциированных с реализацией ИЦН у первородящих и повторнородящих женщин [9]. Тем не менее для прогнозирования раннего риска реализации осложнений значимо большую эффективность демонстрируют комплексные прогностические модели, включающие клинико-анамнестические предикторы.

Протеомные предикторы / Proteomic predictors

Исследования последних лет, посвященные поиску предикторов ПР, позволили выделить ряд протеомных биомаркеров с высоким прогностическим потенциалом, среди которых интерес представляют релаксин и эластин [10]. Внимание к данным белкам обуслов-

лено наличием данных о их роли в ремоделировании шейки матки при беременности.

Релаксин – это полипептидный гормон, расслабляющий связки, размягчающий фиброзную ткань и эластические волокна. Согласно имеющимся данным, при ИЦН экспрессируются высокие уровни релаксина, что приводит к патологическому раскрытию и расслаблению шейки матки. Эластин – важнейший тканевой белок эластичных волокон соединительной ткани. Снижение его содержания может способствовать разрыву фиброзной ткани, что приводит к нарушению гомеостаза тканей шейки матки. Результаты единичных исследований демонстрируют, что у беременных с ИЦН экспрессия сывороточного релаксина повышена, в то время как экспрессия эластина снижена, однако эти данные требуют дополнительного уточнения. Анализ отечественной и зарубежной литературы показал, что на сегодняшний день существует ограниченное количество исследований, посвященных анализу связи между уровнями релаксина и эластина с реализацией ИЦН.

МикроРНК / *miRNA*

Исследования последних лет показали, что некодирующие РНК могут быть перспективными биомаркерами различных осложнений беременности. Данные по профилированию микроРНК (англ. *microRNA*, *miRNA*) при ПР продемонстрировали многообещающие результаты. В одной из первых работ М.А. Elovitz с соавт. (2014) определили профиль экспрессии микроРНК в клетках шейки матки у беременных с ПР [11]. В другой работе Е.Е. Winger с соавт. (2020) показали различия в профиле микроРНК периферической крови беременных в I триместре гестации [12]. Тем не менее ряд исследований по изучению микроРНК демонстрируют противоречивые результаты и требуют дальнейшего изучения возможности их применения для прогнозирования риска ПР.

Цель: на платформе биобанка образцов беременных, созданной согласно стратегии «лонгитюдное биобанкирование», разработать алгоритм раннего моделирования высокого риска ПР на основе клинических, протеомных и транскриптомных данных.

Материалы и методы / *Materials and Methods*

Дизайн исследования / *Study design*

Биоколлекция образцов / *Specimen biocollection*

Уникальная пополняемая биоколлекция образцов беременных создана на базе биобанка «Генофонд» ФГБНУ НИИ АГиР им. Д.О. Отта (начало формирования – 2019 г.). По состоянию на 01.09.2025 в коллекцию включено 22497 образцов (аликвот) от 542 беременных. Сбор биоматериала для коллекции осуществлялся у беременных в динамике в каждом триместре

гестации, в подавляющем большинстве на сроках проводимого пренатального скрининга: I триместр (11–14 недель), II триместр (19–21 недель), III триместр (30–34 недели). Особенности создания и алгоритм формирования биобанка представлены в публикации Р.А. Илларионова с соавт. (2020) [13].

Отбор образцов для исследования / *Selection of specimens for study*

Для исследования из биобанка были отобраны образцы сыворотки и плазмы крови, полученные в динамике в I и II триместрах гестации от 18 беременных с высоким риском преждевременных родов (врПР), реализовавших ИЦН во II триместре беременности (основная группа), и 18 женщин, течение беременности которых не было осложнено ИЦН на любом сроке гестации (контрольная группа).

Диагноз ИЦН у беременных был установлен во II триместре в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России «Истмико-цервикальная недостаточность» (пересмотр 2024 г.): укорочение длины шейки матки ≤ 25 мм и/или дилатация цервикального канала ≥ 10 ранее 37 недель беременности без клинической картины угрожающего выкидыша/ПР [14].

Критерии включения: возраст 18–39 лет; одноплодная беременность; информированное согласие.

Критерии исключения: многоплодная беременность; гемоконтактные инфекции (гепатиты, ВИЧ); отказ от участия.

Клиническая характеристика коллекции / *Clinically profiled collection*

На основании медицинских данных, полученных при включении беременных в исследование, была дана клинико-анамнестическая характеристика биоресурсной коллекции по следующим основным параметрам: общие и анамнестические данные, гинекологические и экстрагенитальные заболевания, материнские и фетальные осложнения беременности, родов, часть из которых может быть отнесена к потенциальным рискам ПР [3].

Проведен сравнительный анализ групп по ряду клинико-анамнестических параметров; однако, учитывая низкую эффективность поиска прогностических факторов при малых выборках, нами проведен анализ публикаций, оценивающих предиктивность клинико-анамнестических факторов риска ПР. Для включения в комплексную прогностическую модель нами были выбраны факторы, значимость которых была показана в метаанализах, крупных когортных исследованиях или популяционных исследованиях по типу «случай-контроль» (табл. 1). Определение статистической значимости по выбранным параметрам между контрольной и основной группами было осуществлено с использованием теста Уилкоксона с помощью программы RStudio и языка программирования R v.4.4.2.

Раннее моделирование риска преждевременных родов на платформе биобанкирования образцов беременных, созданной на разных сроках гестации согласно стратегии «лонгитюдное биобанкирование»

Таблица 1. Предикторы преждевременных родов (ПР) по данным литературы.

Table 1. Predictors of preterm birth (PB) according to literature data.

Фактор риска Risk factor	Источник References	Тип исследования Study type	Выборка Samples	Риск ПР PB risk ОШ [95 % ДИ] OR [95 % CI]
Индекс массы тела > 25 Body mass index > 25	Cnattingius S. et al., 2013 [15]	Популяционное когортное исследование Population-based cohort study	n = 77034	1,26 [1,15–1,37]
Гипотиреоз Hypothyroidism	Maraka S. et al., 2016 [16]	Систематический обзор и метаанализ Systematic review and meta-analysis	n = 3995	1,43 [1,04–1,95]
Аутоиммунный тиреоидит Autoimmune thyroiditis	Korevaar T. et al., 2019 [17]	Систематический обзор и метаанализ Systematic review and meta-analysis	n = 47045	1,33 [1,2–1,56]
Наследственная тромбофилия (FV Leiden) Hereditary thrombophilia (FV Leiden)	Hiltunen L. et al., 2011 [18]	Популяционное исследование «случай-контроль» Population-based case-control study	n = 1402	2,4 [1,3–4,6]
Антифосфолипидный синдром Antiphospholipid syndrome	lordache O. et al., 2019 [19]	Систематический обзор Systematic review	n = 2935	1,29 [1,18–6,20]
Инфекция мочевых путей Urinary tract infection	Wang E. et al., 2024 [20]	Систематический обзор и метаанализ Systematic review and meta-analysis	n = 249810	1,92 [1,62–2,27]
Беременность в результате ЭКО Pregnancy resulting from IVF	Qin J. et al., 2016 [21]	Метаанализ когортных исследований Meta-analysis of cohort studies	n = 161370	2,12 [1,73–2,59]
Невынашивание беременности в анамнезе History of miscarriage	Wu C. et al., 2022 [22]	Систематический обзор и метаанализ Systematic review and meta-analysis	n = 58766	1,60 [1,45–1,78]
Аборты в анамнезе History of abortion	Yu J. et al., 2023 [23]	Ретроспективное когортное исследование Retrospective cohort study	n = 2985	1,65 [1,23–2,21]
Преждевременные роды в анамнезе History of preterm birth	Lin D. et al., 2024 [24]	Систематический обзор и метаанализ Systematic review and meta-analysis	n = 18174	5,72 [3,44–9,50]
Внутриутробные вмешательства в анамнезе History of intrauterine interventions	Lemmers M. et al., 2016 [25]	Систематический обзор и метаанализ Systematic review and meta-analysis	n = 71231	1,29 [1,2 –1,42]
Ретрохориальная гематома Retrochorial hematoma	Qin Z. et al., 2022 [26]	Систематический обзор и метаанализ Systematic review and meta-analysis	n = 1132	1,83 [1,37–2,43]

Примечание: ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Note: IVF – in vitro fertilization; OR – odds ratio; CI – confidence interval.

Оценка уровня релаксина и эластана / Relaxin and elastin level assessment

Количественное определение концентраций релаксина 1 (англ. relaxin 1, RLN1) и эластана (англ. elastin, ELN) в материнской сыворотке крови проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием коммерчески доступных наборов в соответствии с инструкциями производителей. Для определения релаксина 1 использован набор Human Relaxin ELISA Kit (Cat. No. CEB216Hu, Cloud-Clone Corp.), преимущественно распознающий изоформу RLN1. Концентрация эластана определялась с помощью набора Human Elastin ELISA Kit (Cat. No. E-EL-H1163, Elabscience®). Для оценки различий в уровне релаксина и эластана между исследуемыми группами был проведен статистический анализ (тест Уилкоксона) и построены графики с использованием языка программирования R v.4.4.2 и пакета для визуализации данных ggplot2 v.3.5.2.

Оценка уровня экспрессии микроРНК / MicroRNA expression assessment

Ранее на платформе биобанкирования было проведено исследование, в результате которого с применением секвенирования нового поколения (англ. next generation sequencing, NGS) у пациенток с врПР было обнаружено 1499 микроРНК в I триместре и 1556 микроРНК во II триместре. В I триместре 15 микроРНК имели дифференциальную экспрессию (3 с повышенным уровнем экспрессии – hsa-miR-122-5p, hsa-miR-34a-5p, hsa-miR-34c-5p и 12 с пониженной регуляцией – hsa-miR-487b-3p, hsa-miR-493-3p, hsa-miR-432-5p, hsa-miR-323b-3p, hsa-miR-369-3p, hsa-miR-134-5p, hsa-miR-431-5p, hsa-miR-485-5p, hsa-miR-382-5p, hsa-miR-369-5p, hsa-miR-485-3p, hsa-miR-127-3p; log₂ Fold Change (логарифмированное изменение кратности уровня экспрессии) ≥ 1,5; p_{скорр} ≤ 0,05) в основной группе с врПР по сравнению с контрольной группой. Для дальнейшего анализа в рамках настоящего ис-

следования были выбраны микроРНК, которые показали дифференциальную экспрессию, имели большее число прочтений в I триместре между исследуемыми группами при проведении РНК-секвенирования и были выделены методом количественной полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) (табл. 2).

Количественная полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией / Quantitative reverse transcription polymerase chain reaction

Для выделения микроРНК из плазмы использовали набор miRNeasy Serum/Plasma Advanced Kit (Qiagen, Германия) согласно стандартному протоколу произво-

дителя. Синтез комплементарной ДНК осуществляли с помощью набора TaqMan™ Advanced miRNA cDNA Synthesis Kit (Applied Biosystems, США). Условия реакции соответствовали рекомендациям производителя. Для реакции обратной транскрипции использовали 2 мкл образца РНК. Измерение уровня экспрессии микроРНК проводили методом количественной ОТ-ПЦР в реальном времени с использованием коммерческих праймеров TaqMan Advanced miRNA Assay (Applied Biosystems, США), набора реагентов TaqMan Fast Advanced Master Mix (Applied Biosystems, США). ПЦР-амплификация проводилась в формате 96-луночного планшета в двух повторях на приборе Applied Biosystems 7500 (Applied Biosystems, США). Для рас-

Таблица 2. Дифференциально экспрессируемые микроРНК в плазме крови в I триместре.

Table 2. Differentially expressed blood plasma microRNAs in the first trimester.

МикроРНК MicroRNA	Логарифмированное изменение кратности уровня экспрессии log ₂ Fold Change	Скорректированное р-значение Adjusted p-value (FDR)	Возможная роль в патогенезе преждевременных родов Potential role in preterm birth
hsa-miR-432-5p	-1,91	0,012	МикроРНК относятся к C14MC – «плацента-специфичному» кластеру микроРНК, который осуществляет контроль пролиферации, дифференцировки и инвазии трофобласта: таргетирует гены, участвующие в клеточном цикле, апоптозе и миграции [27, 28] Belong to C14MC, a "placenta-specific" microRNA cluster that controls trophoblast proliferation, differentiation, and invasion by targeting the genes involved in the cell cycle, apoptosis, and migration [27, 28]
hsa-miR-134-5p	-1,67	0,02	
hsa-miR-431-5p	-1,63	0,02	
hsa-miR-122-5p	1,81	0,046	miR-122-5p регулирует апоптоз, секрецию воспалительных факторов и цитотоксичность НК-клеток, может способствовать иммунной толерантности в системе «мать-плод», воздействуя на фактор транскрипции T-bet. У пациенток с привычным невынашиванием беременности установлено снижение экспрессии miR-122-5p в натуральных киллерах децидуальной оболочки (dNK-клетках) [29] miR-122-5p regulates apoptosis, secretion of inflammatory factors, and NK cell cytotoxicity, and may promote immune tolerance in the maternal-fetal interface by affecting the transcription factor T-bet. Lowered miR-122-5p expression in decidual natural killer cells (dNK cells) was found in patients with recurrent miscarriage [29]
hsa-miR-34a-5p	1,94	0,004	Сверхэкспрессия miR-34a в клетках трофобласта JEG-3 ингибировала пролиферацию, миграцию и инвазию клеток. Вероятно, miR-34a подавляет инвазию трофобласта, напрямую воздействуя на MYC [30] Overexpressed miR-34a in JEG-3 trophoblast cells inhibited cell proliferation, migration, and invasion. miR-34a likely suppresses trophoblast invasion by directly targeting MYC [30]

Примечание: log₂ Fold Change (логарифмированное изменение кратности уровня экспрессии) – способ оценки дифференциальной экспрессии генов или транскриптов; FDR (коэффициент ложных открытий) – контроль ожидаемой доли ложных отклонений нулевой гипотезы; C14MC – микроРНК-кластер, представляющий собой группу генов, кодирующих микроРНК и расположенных близко друг к другу в геноме; НК-клетки (натуральные киллеры) – тип цитотоксических лимфоцитов, участвующих в функционировании врожденного иммунитета; JEG-3 – линия раковых клеток человека, которая происходит из хориокарциномы плаценты; MYC – фактор транскрипции, который у человека кодируется геном MYC и регулирует экспрессию до 15 % всех генов.

Note: log₂ Fold Change – denotes differential gene or transcript expression assessment; FDR (False Discovery Rate) – control of the expected proportion of false rejections of the null hypothesis; C14MC – microRNA cluster that represents a group of microRNA-encoding genes, located close to each other in the genome; NK cells (Natural Killer cells) – type of cytotoxic lymphocyte involved in innate immune response; JEG-3 – human cancer cell line derived from placental choriocarcinoma; MYC – transcription factor encoded in human by the MYC gene and regulating the expression of up to 15 % of all genes.

чета значений количественной оценки экспрессии использовалось значение относительного изменения экспрессии гена $\Delta\Delta Ct$ (англ. Delta-Delta Ct). В качестве эндогенного контроля использовалась микроРНК hsa-miR-26a-5p.

Построение прогностической модели / Predictive model development

Возможность использования клиничко-лабораторных параметров для прогнозирования риска ПР была протестирована с использованием модели опорных векторов (англ. support vector machine, SVM). В модель были включены 5 микроРНК, полученные с помощью метода количественной ОТ-ПЦР в I триместре; значения уровня релаксина в I триместре; клиничко-анамнестические предикторы. Образцы (18 врПР/18 контрольных) были случайным образом распределены на обучающий ($n = 28$) и тестовый ($n = 8$) набор данных. Площадь под кривой ROC/AUC (англ. receiver operating characteristic/area under curve) использовалась для оценки производительности модели. Модель была построена и оценена с использованием пакета scikit-learn языка программирования Python (v.3.12). Для поиска лучших параметров в фиксированной сетке возможных значений гиперпараметров модели был использован GridSearchCV. Для оценки информативности выбранных параметров был применен метод SelectKBest.

Результаты / Results

Клиническая характеристика групп / Group clinical characteristics

Средний возраст беременных, образцы которых были включены в исследование, составил $33,4 \pm 2,7$ лет в основной группе (врПР) и $32,7 \pm 5,0$ лет в контрольной группе, различия статистически незначимы ($p = 0,7989$). Возраст, индекс массы тела (ИМТ) и число родов также не показали статистически значимых различий между группами. В **таблице 3** приведено сравнение групп по основным клиничко-анамнестическим факторам, ассоциированным с риском ПР по данным литературы.

Анализ клиничко-анамнестических данных выявил значимые различия между исследуемыми группами как по факторам риска ПР, так и по исходам беременности и родов. В основной группе количество беременностей было статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой: 3,5 [2,0; 4,0] против 2,0 [1,0; 3,0] ($p = 0,034$). Выявлены различия по срокам и структуре родов: в основной группе средний срок родоразрешения был ниже по сравнению с группой контроля – 38 [36,5; 39,0] недель против 40 [39; 40] недель ($p = 0,002$), при этом спонтанные ПР встречались исключительно в основной группе у 5 женщин с высоким риском ПР (27,8 % против 0 %; $p = 0,045$).

Таблица 3. Клиничко-анамнестические предикторы преждевременных родов (ПР).

Table 3. Clinical and anamnestic predictors of preterm birth (PB).

Параметр Parameter	Высокий риск ПР High risk of PB n (%)	Контрольная группа Control group n (%)	p
Индекс массы тела > 25 / Body mass index > 25	3 (16,7)	4 (22,2)	0,6949
Субклинический гипотиреоз / Subclinical hypothyroidism	2 (11,1)	2 (11,1)	1,0
Аутоиммунный тиреоидит / Autoimmune thyroiditis	2 (11,1)	1 (5,6)	0,5744
Высокий риск наследственной тромбофилии High risk of hereditary thrombophilia	1 (5,6)	0	0,3449
Умеренный риск наследственной тромбофилии Moderate risk of hereditary thrombophilia	2 (11,1)	1 (5,6)	0,5744
Антифосфолипидный синдром / Antiphospholipid syndrome	3 (16,7)	0	0,0799
Инфекция нижних мочевых путей / Lower urinary tract infection	3 (16,7)	1 (5,6)	0,1618
Беременность в результате ЭКО / Pregnancy resulting from IVF	5 (27,8)	0	0,0188
Неудачные попытки ЭКО / Failed IVF attempts	3 (16,7)	0	0,0803
Невынашивание в анамнезе (неразвивающиеся беременности) History of miscarriage (non-viable pregnancies)	12 (66,7)	6 (33,3)	0,0072
Невынашивание в анамнезе (выкидыши на раннем сроке) History of miscarriage (early miscarriages)	7 (38,9)	3 (16,7)	0,1478
Аборты в анамнезе / History of abortions	4 (22,2)	0	0,0395
Спонтанные ПР в анамнезе / History of spontaneous PB	2 (11,1)	0	0,163
Внутриутробные вмешательства / Intrauterine interventions	6 (33,3)	3 (16,7)	0,2638
Ретрохориальная отслойка / Retrochorial abruption	8 (44,4)	1 (5,6)	0,0084

Примечание: ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение; выделены значимые различия.

Note: IVF – in vitro fertilization; significant differences are highlighted in bold.

В основной группе частота оперативного родоразрешения была в половине всех случаев родов (55,6 % против 11,1 %; $p = 0,012$). Новорожденные от женщин в исследуемых группах не различались по массе тела на момент рождения, однако в основной группе был достоверно меньший рост (50,0 [48,25; 51,75] см против 52,0 [50,25; 53,0] см; $p = 0,014$) и более низкие баллы по шкале Апгар (8,0 [7,0; 8,0] баллов против 8,0 [8,0; 8,0] баллов; $p = 0,022$) по сравнению с контрольной группой.

Исследуемые группы отличались по 4 клинико-анамнестическим параметрам, которые могут выступать предикторами ПР. В основной группе (врПР) значимо чаще были случаи невынашивания беременности в анамнезе по типу неразвивающийся беременности (66,7 % против 33,3 %; $p = 0,007$), аборт в анамнезе (22,2 % против 0 %; $p = 0,039$); также случаи зачатия в результате экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) (27,8 % против 0 %; $p = 0,045$) были только в основной группе. Достоверно чаще в основной группе беременность осложнялась угрожающим выкидышем – ретрохориальной отслойкой (44,4 % против 5,6 %; $p = 0,018$).

Также было отмечено, что имели тенденцию к большей частоте в основной группе, но не достигли статистической значимости, вероятно, в виду недостаточности выборки, такие факторы риска ПР, как антифосфолипидный синдром (16,7 % против 0 %; $p = 0,08$) и неудачные попытки ЭКО (16,7 % против 0 %; $p = 0,08$).

Протеомные предикторы / Proteomic predictors

Анализ динамики протеомных маркеров продемонстрировал их различное поведение в течение беременности (рис. 1). Релаксин демонстрирует более стабиль-

ные тренды показателей в I и II триместрах гестации в обеих группах. В основной группе (врПР) в I триместре отмечены статистически значимо более высокие уровни релаксина по сравнению с контролем; при этом ко II триместру концентрация релаксина у большинства пациенток с высоким риском ПР снижалась и приближалась к значениям контрольной группы.

В обеих группах эластин демонстрировал выраженный рост концентрации ко II триместру беременности. При этом в контрольной группе динамика была более равномерной, значения оставались в умеренном диапазоне, лишь у отдельных пациенток фиксировались более высокие показатели. В основной группе наблюдалась значительно большая вариабельность: у части женщин прирост эластина был выражен минимально, у других достигал очень высоких значений. Несмотря на общий тренд к увеличению, межгрупповые различия оставались статистически незначимыми.

Проведен анализ различий в уровнях релаксина и эластина между исследуемыми группами. В I триместре уровень релаксина у женщин, беременность которых в последующем осложнилась ИЦН (основная группа с врПР), был статистически значимо выше ($p = 0,034$) по сравнению с женщинами контрольной группы: $69,12 \pm 132,23$ пг/мл и $36,67 \pm 18,58$ пг/мл, соответственно (рис. 2). Во II триместре уровни релаксина оставались сопоставимыми: $36,54 \pm 15,87$ пг/мл в контрольной группе против $53,02 \pm 61,33$ пг/мл у пациенток основной группы с врПР ($p = 0,134$).

Содержание эластина в I триместре достоверно не различалось между группами: $5,87 \pm 5,92$ нг/мл в контрольной группе и $5,75 \pm 4,24$ нг/мл в основной ($p > 0,05$). Во II триместре концентрация эластина увеличивалась как у женщин контрольной группы

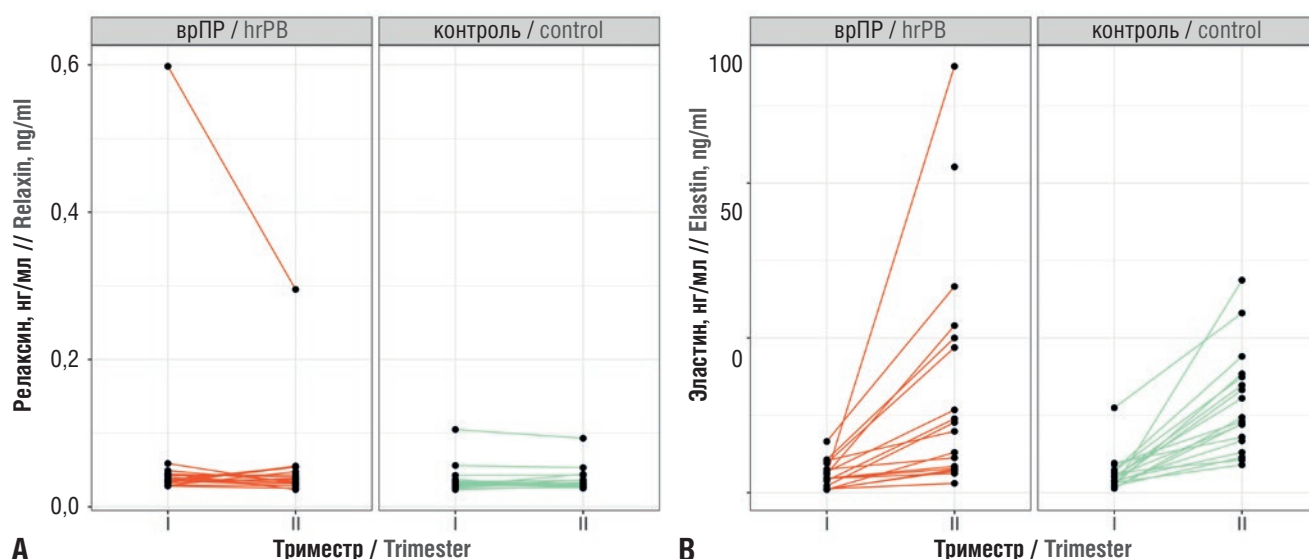


Рисунок 1. Тренды динамики уровня релаксина (А) и эластина (В) в I и II триместрах беременности в группе высокого риска преждевременных родов (врПР) и в контрольной группе (контроль).

Figure 1. Trends in the dynamics of relaxin (A) and elastin (B) levels in high-risk preterm birth (hrPB) group and in control group (control).

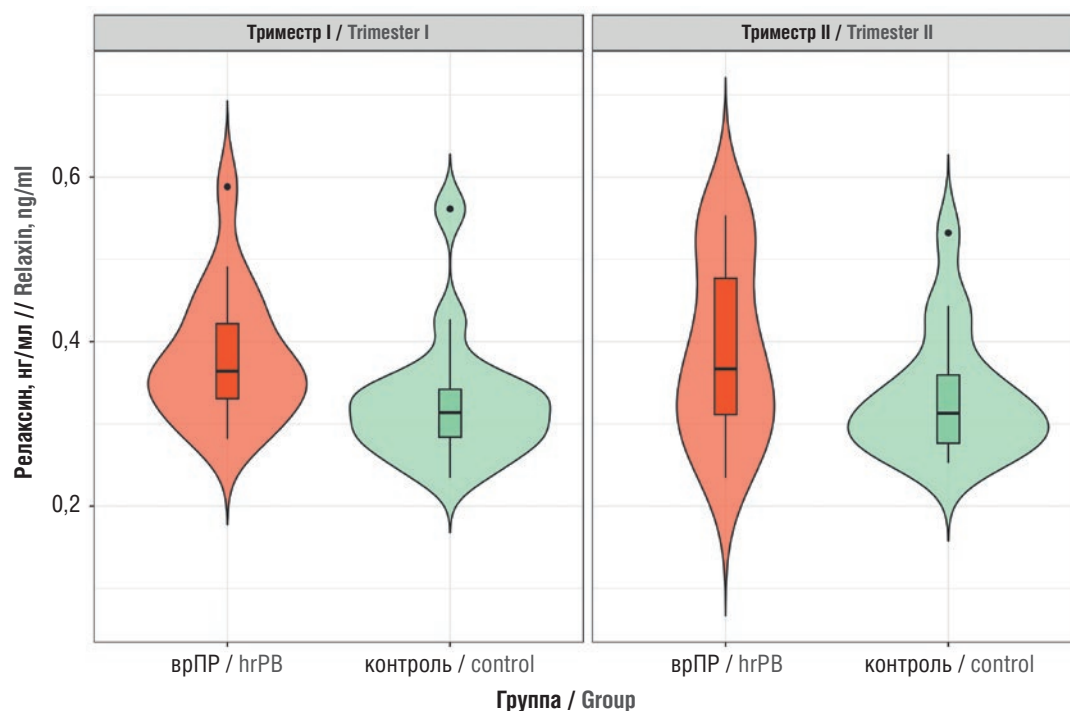


Рисунок 2. Уровни сывороточного релаксина в группе высокого риска преждевременных родов (врПР) и в контрольной группе (контроль).

Примечание: на скрипичном графике, представляющем сочетание диаграммы размаха и графика плотности, боксы в центре – межквартильные размахи, исходящие из них тонкие черные линии – доверительные интервалы с 95%-ной вероятностью, поперечные линии – медианы, точками обозначены выбросы.

Figure 2. Serum relaxin levels in high-risk preterm birth (hrPB) group and in control group (control).

Note: in a violin plot, which combines a box plot and a density plot, the boxes represent the interquartile range, the thin black lines extending from the boxes show the 95 % confidence intervals; the horizontal lines show the median, and the dots represent the outliers.

($28,62 \pm 16,40$ нг/мл), так и у пациенток с врПР ($34,33 \pm 37,30$ нг/мл), однако различия также не достигли статистической значимости ($p > 0,05$).

Соотношение уровней релаксин/эластин не демонстрировало значимых межгрупповых различий ($p = 0,6837$ и $0,4812$ для I и II триместра соответственно), несмотря на выраженные индивидуальные колебания. При дополнительном корреляционном анализе выявлены умеренные связи: концентрация эластина в I триместре отрицательно коррелировала с уровнем релаксина в I триместре ($p = -0,324$; $p = 0,05$) и во II триместре ($p = -0,352$; $p = 0,039$).

Таким образом, полученные данные указывают, что повышение уровня релаксина в I триместре может рассматриваться как потенциальный прогностический маркер риска формирования ИЦН, тогда как во II триместре различия нивелируются. Эластин демонстрирует выраженные изменения между триместрами в обеих группах, что отражает его чувствительность к фазам

ремоделирования шейки матки при беременности, однако полученные результаты не позволяют использовать его в качестве предиктора. В связи с этим в комплексную прогностическую модель были включены значения релаксина в I триместре беременности.

Транскриптомные предикторы / Transcriptomic predictors

На платформе биокolleкции ранее был проведен I этап исследования, в результате которого у пациенток с высоким риском ПР с применением NGS было обнаружено 15 дифференциально экспрессируемых микроРНК в I триместре. Для дальнейшего анализа в рамках настоящего исследования было выбрано 5 маркерных микроРНК (табл. 4).

При дополнительном корреляционном анализе в основной группе с врПР выявлены сильные положительные связи между изученными транскриптомными и протеомными маркерами: между miR-432 и miR-134

Таблица 4. Нормализованные показатели уровня экспрессии микроРНК ($\Delta\Delta Ct$), полученные методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией.

Table 4. Normalized microRNA expression levels ($\Delta\Delta Ct$) obtained by reverse transcription polymerase chain reaction.

Группа / Group	hsa-miR-432-5p	hsa-miR-134-5p	hsa-miR-431-5p	hsa-miR-122-5p	hsa-miR-34a-5p
Основная / Main	$0,97 \pm 0,88$	$1,06 \pm 1,27$	$0,68 \pm 0,62$	$16,9 \pm 54,30$	$3,00 \pm 5,90$
Контрольная / Control	$4,80 \pm 10,10$	$2,31 \pm 3,65$	$0,81 \pm 0,80$	$1,98 \pm 3,00$	$1,06 \pm 0,97$

($r = 0,877$; $p < 0,001$), miR-122 и miR-431 ($r = 0,596$; $p = 0,009$), между miR-134 и эластином ($r = 0,719$; $p < 0,001$), между miR-432 и эластином ($r = 0,725$; $p < 0,001$), что может указывать на тесную взаимосвязь молекулярных маркеров ремоделирования внеклеточного матрикса и микроРНК-регуляторов.

Модель оценки риска преждевременных родов / A model for assessing the preterm birth risk

Мы проанализировали возможность создания комплексной модели раннего прогнозирования высокого риска ПР. На основе наиболее значимых клинико-анамнестических предикторов, протеомного предиктора (уровень сывороточного релаксина), транскриптомных предикторов (экспрессия 5 маркерных микроРНК) мы обучили классификатор с использованием метода опорных векторов (SVM). **Рисунок 3** демонстрирует высокую эффективность прогностической модели, которая подтверждается ROC-кривой ($AUC = 0,83$ при обучении и $0,67$ в кросс-валидации), что потенциально позволяет использовать разработанный классификатор в составе совокупного инструмента оценки риска ПР.

Обсуждение / Discussion

На современном этапе успешное ведение беременности определяется корректным выбором стратегии риск-менеджмента, основанной на предикции реализации акушерских осложнений. Такой подход не только позволяет дифференцировать частоту антенатального наблюдения, объем медицинских исследований, своевременно выявлять клинические проявления, но и профилировать их развитие. Для выбора персонализированной стратегии необходимо применение инструментов прогнозирования осложнений, в первую очередь, предиктивных шкал и моделей.

На сегодняшний день большинство применяемых инструментов прогнозирования ПР являются недо-

статочно эффективными, так как основываются на изолированном применении клинических, инструментальных или лабораторных предикторов. Большинство экспертов сходятся во мнении, что дальнейшие успехи в прогнозировании ПР могут быть достигнуты внедрением в практику консолидированных методов, основанных на сочетанном применении биофизических, биохимических, иммунологических, микробиологических данных, данных фетальных клеток, экзосом или внеклеточной РНК, интегрированных в многофакторную предикторную модель.

Для разработки таких сложных прогностических инструментов требуются современные платформы, обеспечивающие доступ к высококачественному биоматериалу, стандартизованному на всех этапах получения образцов. Биобанки различных типов образцов, формируемые в рамках проектов биобанкирования, могут выступать в качестве такой платформы, однако их эффективность требует изучения. Таким образом, целью настоящего исследования стала разработка алгоритма раннего моделирования высокого риска ПР на основе клинико-лабораторных данных на платформе уникальной биобанки образцов беременных, созданной согласно стратегии «лонгитюдное биобанкирование».

Результаты настоящего исследования показали, что достаточность наполнения сформированной биобанки позволила отобрать образцы женщин, реализовавших осложнение беременности (ИЦН), ассоциированное с ПР, частота которого не превышает 1,0 % в популяции. Коллекционирование биообразцов, полученных как на ранних сроках гестации, так и в контрольных «точках» на протяжении беременности, позволило не только оценить динамику показателей, но и, что наиболее значимо, оценить уровни предикторов на ранних сроках гестации до реализации осложнения. Включение в структуру коллекции различных типов биообразцов позволило оценить уровни

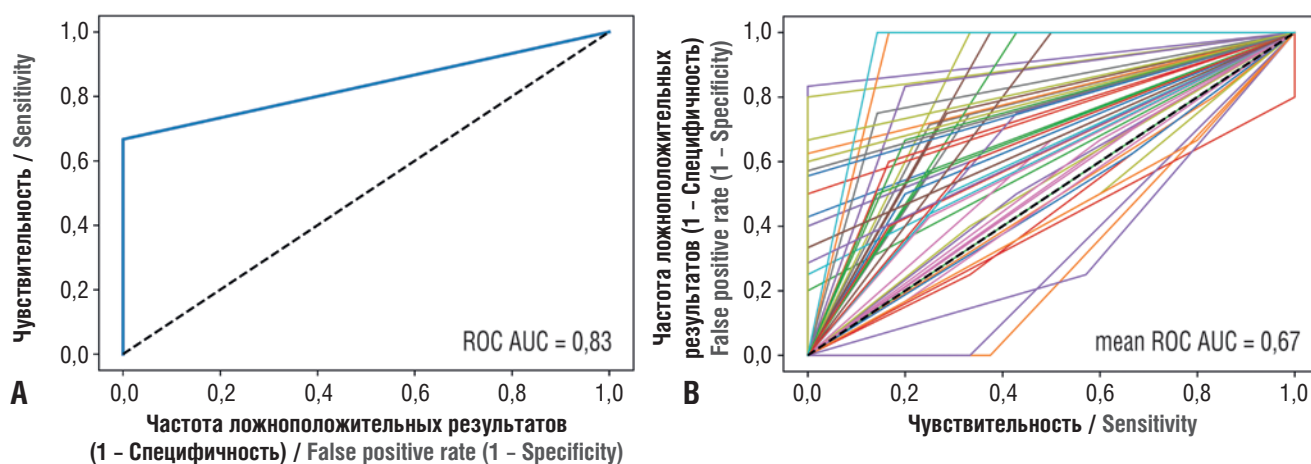


Рисунок 3. ROC-кривые, показывающие эффективность комплексной модели в прогнозировании высокого риска преждевременных родов: **А** – обучение, **В** – кросс-валидация.

Figure 3. ROC curves depicting the effectiveness of the integrated model for predicting high risk preterm birth: **A** – training, **B** – cross-validation.

Раннее моделирование риска преждевременных родов на платформе биобанкирования образцов беременных, созданной на разных сроках гестации согласно стратегии «лонгитюдное биобанкирование»

транскриптомных и протеомных предикторов в разных биологических средах: сыворотке и плазме крови. Возможность оценки молекулярных маркеров с применением наиболее современных лабораторных методов, таких как секвенирование нового поколения (NGS), в частности РНК-секвенирование, и ОТ-ПЦР, говорит о высоком качестве хранимых образцов, получаемых с соблюдением требований стандартных операционных процедур на преаналитическом этапе, в первую очередь при пробоподготовке. Сохранение широкого спектра клинических данных, ассоциированных с образцами коллекции, позволило в исследуемых группах оценить факторы риска ПР, включенных в разработанный классификатор.

Заключение / Conclusion

Анализ клинико-анамнестических, протеомных и транскриптомных данных, полученных на платформе коллекции с применением современных статистических и биоинформатических методов, позволил разработать комплексную модель раннего прогнозирования высокого риска ПР. Результаты исследования позволяют заключить, что коллекции биобразцов беременных, сформированные согласно стратегии «лонгитюдное биобанкирование», могут являться эффективной платформой для разработки инструментов раннего прогнозирования риска акушерских осложнений.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 25.09.2025. В доработанном виде: 07.10.2025. Принята к печати: 16.10.2025. Опубликована онлайн: 20.10.2025.	Received: 25.09.2025. Revision received: 07.10.2025. Accepted: 16.10.2025. Published online: 20.10.2025.
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных.	All authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.	The authors declare no relationships, activities, or interests involving third parties (commercial or non-commercial) that could be influenced by the content of this article.
Финансирование	Funding
Исследование поддержано грантом Российского научного фонда № 197520033-П.	The study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 19-75-20033-П.
Согласие пациентов	Patient consent
Получено.	Obtained.
Этические аспекты	Ethics declarations
Исследование проводилось в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИ АГиР им. Д.О. Отта, протокол № 97 от 27.06.2019.	The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. The study was approved by the Local Ethics Committee of Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Protocol No. 97 dated of June 27, 2019.
Раскрытие данных	Data sharing
Данные об отдельных участниках, лежащие в основе результатов, протокол исследования, план статистического анализа, принципы анализа, представленные в этой статье, будут доступны после деидентификации (текст, таблицы, рисунки и приложения) по запросу спустя 3 месяца и до 3 лет после публикации статьи. Для этого будет необходимо предоставить обоснование для осуществления метаанализа индивидуальных данных участников. Предложения должны быть направлены на почтовый ящик for.olga.kosyakova@gmail.com. Чтобы получить доступ, лица, запрашивающие данные, должны будут подписать соглашение о доступе к данным.	The data on individual participants that are the basis of the results, the research Protocol, the statistical analysis plan, and the principles of analysis presented in this article will be available after de-identification (text, tables, figures, and appendices) on request 3 months and up to 3 years after the publication of the article. To do this, it will be necessary to provide a justification for conducting a meta-analysis of individual data of participants. Offers must be sent to the mailbox for.olga.kosyakova@gmail.com. To get access, data requesters will need to sign a data access agreement.
Комментарий издателя	Publisher's note
Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство ИРБИС снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации.	The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS Publishing disclaims any responsibility for any injury to peoples or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content.
Права и полномочия	Rights and permissions
ООО «ИРБИС» обладает исключительными правами на эту статью по Договору с автором (авторами) или другим правообладателем (правообладателями). Использование этой статьи регулируется исключительно условиями этого Договора и действующим законодательством.	IRBIS LLC holds exclusive rights to this paper under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s). Usage of this paper is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

1. Покровская М.С., Борисова А.Л., Киселева А.В. и др. Роль биобанкирования в развитии персонализированной медицины в России и в мире. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(11):6–16. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2024-4214>.
2. Пачулия О.В., Илларионов Р.А., Вашукова Е.С. и др. Стратегии создания биоресурсных коллекций в акушерстве: опыт Биобанка "Генофонд". *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(11):4193. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2024-4193>.
3. Пачулия О.В., Илларионов Р.А., Вашукова Е.С. и др. Характеристика биоресурсной коллекции биообразцов от беременных женщин на разных сроках гестации для поиска ранних биомаркеров осложнений беременности и перспективы ее научного использования. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(11):51–9. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3399>.
4. Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А., Савенкова И.В. и др. Преждевременные роды – нерешенная проблема XXI века. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020;27(4):27–37. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-4-27-37>.
5. Di Renzo G.C. The great obstetrical syndromes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009;22(8):633–5. <https://doi.org/10.1080/14767050902866804>.
6. Каткова Н.Ю., Бодрикова О.И., Безрукова И.М. и др. Клинико-анамнестические особенности различных типов преждевременных родов (ретроспективный обзор). *Эффективная фармакотерапия*. 2017;26(3):70–6. <https://doi.org/10.17116/rosakush20202001154>.
7. Беспалова О.Н., Сарсян Г.С. Эффективность применения акушерского пессария при угрожающих преждевременных родах и короткой шейке матки. *Медицинский совет*. 2017;(13):118–26. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-13-118-126>.
8. Lamont F., Richardson L.S., Boniface J.J. et al. Commentary on a combined approach to the problem of developing biomarkers for the prediction of spontaneous preterm labor that leads to preterm birth. *Placenta*. 2020;98:13–23. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.05.007>.
9. Meng L., Öberg S., Sandström A. et al. Identification of risk factors for incident cervical insufficiency in nulliparous and parous women: a population-based case-control study. *BMC Med*. 2022;20(1):348. <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02542-7>.
10. Shao M., Wang Sh., Ji T. et al. Study on the significance of serum relaxin and elastin expression in pregnant women with cervical insufficiency and its value in evaluating pregnancy outcomes. *Progress in Modern Biomedicine*. 2023;23(23):4596–600. <https://doi.org/10.13241/j.cnki.pmb.2023.23.039>.
11. Elovitz M.A., Anton L., Bastek J., Brown A.G. Can microRNA profiling in maternal blood identify women at risk for preterm birth? *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(6):782.e1–5. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.01.023>.
12. Winger E.E., Reed J.L., Ji X. et al. MicroRNAs isolated from peripheral blood in the first trimester predict spontaneous preterm birth. *PLoS One*. 2020;15(8):e0236805. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236805>.
13. Илларионов Р.А., Косьякова О.В., Вашукова Е.С. и др. Особенности создания коллекции образцов беременных женщин на разных сроках гестации для поиска ранних биомаркеров преждевременных родов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(6):2708. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2708>.
14. Клинические рекомендации – Истмико-цервикальная недостаточность – 2024-2025-2026 (03.09.2024). М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2024. 26 с. Режим доступа: <https://base.garant.ru/409612135>. [Дата обращения: 05.09.2025].

1. Pokrovskaya M.S., Borisova A.L., Kiseleva A.V. et al. Role of biobanking in the development of personalized medicine in Russia and the world. [Rol' biobankirovaniya v razvitiy personalizirovannoy meditsiny v Rossii i v mire]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2024;23(11):6–16. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2024-4214>.
2. Pachulia O.V., Illarionov R.A., Vashukova E.S. et al. Strategies for bioresource collection in obstetrics: the experience of the "Genofund" biobank. [Strategii sozdaniya bioresursnykh kolektsiy v akusherstve: opyt Biobanka "Genofond"]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2024;23(11):4193. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2024-4193>.
3. Pachulia O.V., Illarionov R.A., Vashukova E.S. et al. Bioresource collection

15. Nattatingius S., Villamor E., Johansson S. et al. Maternal obesity and risk of preterm delivery. *JAMA*. 2013;309(22):2362–70. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.6295>.
16. Maraka S., Ospina N.M.S., O'Keeffe D.T. et al. Subclinical hypothyroidism in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid*. 2016;26(4):580–90. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0418>.
17. Consortium on Thyroid and Pregnancy – Study Group on Preterm Birth; Korevaar T.I.M., Derakhshan A., Taylor P.N. et al. Association of thyroid function test abnormalities and thyroid autoimmunity with preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2019;322(7):632–41. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.10931>.
18. Hiltunen L.M., Laivuori H., Rautanen A. et al. Factor V Leiden as a risk factor for preterm birth: a population-based nested case-control study. *J Thromb Haemost*. 2011;9(1):71–8. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.04104.x>.
19. Iordache O., Anastasiu D.M., Kakarla M. et al. Influence of antiphospholipid antibody-associated thrombophilia on the risk of preterm birth: a systematic review. *J Clin Med*. 2023;12(16):5316. <https://doi.org/10.3390/jcm12165316>.
20. Wang E., Tang P., Chen C. Urinary tract infections and risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2024;66:e54. <https://doi.org/10.1590/S1678-9946202466054>.
21. Qin J., Liu X., Sheng X. et al. Assisted reproductive technology and the risk of pregnancy-related complications and adverse pregnancy outcomes in singleton pregnancies: a meta-analysis of cohort studies. *Fertil Steril*. 2016;105(1):73–85.e1–6. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.09.007>.
22. Wu C.Q., Nichols K., Carwana M. et al. Preterm birth after recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2022;117(4):811–9. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.01.004>.
23. Yu J.Y., Jiang B., Zhang X.J. et al. History of induced abortion and the risk of preterm birth: a retrospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2023;36(1):2207114. <https://doi.org/10.1080/14767058.2023.2207114>.
24. Lin D., Fan D., Wu S. et al. Risk factors for premature rupture of membranes in pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2024;14(3):e077727. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-077727>.
25. Saccone G., Perriera L., Berghella V. Prior uterine evacuation of pregnancy as independent risk factor for preterm birth: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(5):572–91. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.12.044>.
26. Qin Z.J., Xu Y., Du Y. et al. Intrauterine hematoma in the first trimester and pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis. *Front Med*. 2022;9:892146. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.892146>.
27. Morales-Prieto D.M., Chaiwangyen W., Ospina-Prieto S. et al. MicroRNA expression profiles of trophoblastic cells. *Placenta*. 2012;33(9):725–34. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2012.06.007>.
28. Murrieta-Coxca J.M., Barth E., Fuentes-Zacarias P. et al. Identification of altered miRNAs and their targets in placenta accreta. *Front Endocrinol*. 2023;14:1021640. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1021640>.
29. Liu Y., Li L., Feng T. et al. Abnormal miR-122-5p expression in decidual NK cells and its impact on trophoblast behavior: insights into unexplained recurrent pregnancy loss. *Int J Med Sci*. 2024;21(14):2824–36. <https://doi.org/10.7150/ijms.101865>.
30. Sun M., Chen H., Liu J. et al. MicroRNA-34a inhibits human trophoblast cell invasion by targeting MYC. *BMCR Cell Biol*. 2015;16:21. <https://doi.org/10.1186/s12860-015-0068-2>.

of biosamples from pregnant women at different gestational ages for the search for early biomarkers of pregnancy complications and potential for its use in research. [Характеристика биосурснoй кoллекции биoбразцoв oт беремeнныx жeнщин на рaзныx срoкax гeстaции для пoискa рaнних биoмaркeтoв oслoжнeний берeмeннoсти и пeрспeктив ee нaучнoгo испoлзoвaния]. *Кардиoвaскyлярная тeрaпия и прoфилaктикa*. 2022;21(11):51–9. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3399>.

4. Radzinsky V.E., Orazmuradov A.A., Savenkova I.V. et al. Preterm labour – an open problem of the XXI century. [Prezhdevremennyye rody – nereshennaya problema XXI veka]. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2020;27(4):27–37. (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-4-27-37>.

5. Di Renzo G.C. The great obstetrical syndromes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009;22(8):633–5. <https://doi.org/10.1080/14767050902866804>.
6. Katkova N.Yu., Bodrikova O.I., Bezrukova I.M. et al. Clinical and anamnestic features of various types of preterm birth (a retrospective review). [Kliniko-anamnesticheskie osobennosti razlichnyh tipov prezhdvremennykh rodov (retrospektivnyy obzor)]. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2017;26(3):70–6. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/rosakush20202001154>.
7. Bepalova O.N., Sargsyan G.S. The effectiveness of the obstetric pessary for threatening preterm birth and short cervix. [Effektivnost' primeneniya akusherskogo pessariya pri ugrozhayushchih prezhdvremennykh rodah i korotkoj shejke matki]. *Medicinskij covet.* 2017;(13):118–26. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-13-118-126>.
8. Lamont F., Richardson L.S., Boniface J.J. et al. Commentary on a combined approach to the problem of developing biomarkers for the prediction of spontaneous preterm labor that leads to preterm birth. *Placenta.* 2020;98:13–23. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.05.007>.
9. Meng L., Öberg S., Sandström A. et al. Identification of risk factors for incident cervical insufficiency in nulliparous and parous women: a population-based case-control study. *BMC Med.* 2022;20(1):348. <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02542-7>.
10. Shao M., Wang Sh., Ji T. et al. Study on the significance of serum relaxin and elastin expression in pregnant women with cervical insufficiency and its value in evaluating pregnancy outcomes. *Progress in Modern Biomedicine.* 2023;23(23):4596–600. <https://doi.org/10.13241/j.cnki.pmb.2023.23.039>.
11. Elovitz M.A., Anton L., Bastek J., Brown A.G. Can microRNA profiling in maternal blood identify women at risk for preterm birth? *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(6):782.e1–5. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.01.023>.
12. Winger E.E., Reed J.L., Ji X. et al. MicroRNAs isolated from peripheral blood in the first trimester predict spontaneous preterm birth. *PLoS One.* 2020;15(8):e0236805. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236805>.
13. Illarionov R.A., Kosyakova O.V., Vashukova E.S. et al. Collection of samples from women at different stages of pregnancy to search for early biomarkers of preterm birth. [Osobennosti sozdaniya kolleksii obraztsov beremennykh zhenshchin na raznykh srokakh gestatsii dlya poiska rannikh biomarkerov prezhdvremennykh rodov]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* 2020;19(6):2708. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2708>.
14. Clinical guidelines – Isthmic-cervical insufficiency – 2024-2025-2026 (03.09.2024). [Klinicheskie rekomendacii – Istmiko-cervikal'naya nedostatochnost' – 2024-2025-2026 (03.09.2024)]. *Moscow: Ministerstvo zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii.* 2024. 26 p. (In Russ.). Available at: <https://base.garant.ru/409612135>. [Accessed: 05.09.2025].
15. Cnattingius S., Villamor E., Johansson S. et al. Maternal obesity and risk of preterm delivery. *JAMA.* 2013;309(22):2362–70. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.6295>.
16. Maraka S., Ospina N.M.S., O'Keeffe D.T. et al. Subclinical hypothyroidism in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid.* 2016;26(4):580–90. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0418>.
17. Consortium on Thyroid and Pregnancy – Study Group on Preterm Birth; Korevaar T.I.M., Derakhshan A., Taylor P.N. et al. Association of thyroid function test abnormalities and thyroid autoimmunity with preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2019;322(7):632–41. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.10931>.
18. Hiltunen L.M., Laivuori H., Rautanen A. et al. Factor V Leiden as a risk factor for preterm birth: a population-based nested case-control study. *J Thromb Haemost.* 2011;9(1):71–8. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.04104.x>.
19. Iordache O., Anastasiu D.M., Kakarla M. et al. Influence of antiphospholipid antibody-associated thrombophilia on the risk of preterm birth: a systematic review. *J Clin Med.* 2023;12(16):5316. <https://doi.org/10.3390/jcm12165316>.
20. Wang E., Tang P., Chen C. Urinary tract infections and risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2024;66:e54. <https://doi.org/10.1590/S1678-9946202466054>.
21. Qin J., Liu X., Sheng X. et al. Assisted reproductive technology and the risk of pregnancy-related complications and adverse pregnancy outcomes in singleton pregnancies: a meta-analysis of cohort studies. *Fertil Steril.* 2016;105(1):73–85.e1–6. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.09.007>.
22. Wu C.Q., Nichols K., Carwana M. et al. Preterm birth after recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2022;117(4):811–9. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.01.004>.
23. Yu J.Y., Jiang B., Zhang X.J. et al. History of induced abortion and the risk of preterm birth: a retrospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2023;36(1):2207114. <https://doi.org/10.1080/14767058.2023.2207114>.
24. Lin D., Fan D., Wu S. et al. Risk factors for premature rupture of membranes in pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2024;14(3):e077727. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-077727>.
25. Saccone G., Perriera L., Berghella V. Prior uterine evacuation of pregnancy as independent risk factor for preterm birth: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(5):572–91. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.12.044>.
26. Qin Z.J., Xu Y., Du Y. et al. Intrauterine hematoma in the first trimester and pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis. *Front Med.* 2022;9:892146. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.892146>.
27. Morales-Prieto D.M., Chaiwangyen W., Ospina-Prieto S. et al. MicroRNA expression profiles of trophoblastic cells. *Placenta.* 2012;33(9):725–34. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2012.06.007>.
28. Murrieta-Coxa J.M., Barth E., Fuentes-Zacarias P. et al. Identification of altered miRNAs and their targets in placenta accreta. *Front Endocrinol.* 2023;14:1021640. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1021640>.
29. Liu Y., Li L., Feng T. et al. Abnormal miR-122-5p expression in decidual NK cells and its impact on trophoblast behavior: insights into unexplained recurrent pregnancy loss. *Int J Med Sci.* 2024;21(14):2824–36. <https://doi.org/10.7150/ijms.101865>.
30. Sun M., Chen H., Liu J. et al. MicroRNA-34a inhibits human trophoblast cell invasion by targeting MYC. *BMC Cell Biol.* 2015;16:21. <https://doi.org/10.1186/s12860-015-0068-2>.

Сведения об авторах / About the authors:

Пачулия Ольга Владимировна, к.м.н. / **Olga V. Pachuliya**, MD, PhD in Medicine. E-mail: for.olga.kosyakova@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4116-0222>. Scopus Author ID: 57299197900. WoS ResearcherID: Q-7819-2018. eLibrary SPIN-code: 1204-3160.

Лазарева Татьяна Евгеньевна / **Tatyana E. Lazareva**, MD. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8990-4748>. Scopus Author ID: 58027876600. WoS ResearcherID: JED-3900-2023. eLibrary SPIN-code: 1536-5510.

Халенко Владислава Валерьевна / **Vladislava V. Khlenko**, MD. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5313-2259>. Scopus Author ID: 57225139689. WoS ResearcherID: JQW-2024-2023. eLibrary SPIN-code: 9694-3758.

Илларионов Роман Арионович / **Roman A. Illarionov**, MD. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2711-748X>. Scopus Author ID: 57222092111. WoS ResearcherID: ABC-7970-2020. eLibrary SPIN-code: 6901-3640.

Вашукова Елена Сергеевна, к.б.н. / **Elena S. Vashukova**, MD, PhD in Biology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6996-8891>. Scopus Author ID: 56140637500. WoS ResearcherID: D-3422-2017. eLibrary SPIN-code: 2811-8730.

Постникова Татьяна Борисовна / **Tatiana B. Postnikova**, MD. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8227-2629>. Scopus Author ID: 57299011900. WoS ResearcherID: AGO-5589-2022. eLibrary SPIN-code: 5354-4640.

Мальцева Анастасия Романовна / **Anastasia R. Maltseva**, MD. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5647-6783>. eLibrary SPIN-code: 9514-5746.

Милютин Юлия Павловна, д.б.н. / **Yulia P. Milyutina**, MD, Dr Sci Biol. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1951-8312>. Scopus Author ID: 24824836300. WoS ResearcherID: AAE-6182-2019. eLibrary SPIN-code: 6449-5635.

Корнюшина Екатерина Амировна, к.м.н. / **Ekaterina A. Korniyushina**, MD, PhD in Medicine. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-5918-2697>. Scopus Author ID: 57209398656. WoS ResearcherID: K-4891-2018. eLibrary SPIN-code: 5844-1975.

Беспалова Олеся Николаевна, д.м.н. / **Olesya N. Bepalova**, MD, Dr Sci Med. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6542-5953>. Scopus Author ID: 57189999252. WoS ResearcherID: D-3880-2018. eLibrary SPIN-code: 4732-8089.

Глотов Андрей Сергеевич, д.б.н. / **Andrey S. Glotov**, MD, Dr Sci Biol. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7465-4504>. Scopus Author ID: 7004340255. WoS ResearcherID: E-8525-2015. eLibrary SPIN-code: 1406-0090.