

УДК 618.39-07

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD569036>

Протеомные предикторы преждевременных родов

О.В. Пачулия¹, Е.С. Вашукова¹, Р.А. Илларионов^{1, 2}, Т.Б. Постникова¹, А.Р. Мальцева¹,
А.К. Попова¹, Е.А. Корнюшина¹, К.А. Оганян^{1, 2}, О.Н. Беспалова^{1, 2}, А.С. Готов^{1, 2}

¹ Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия;

² Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

На сегодняшний день способы прогнозирования преждевременных родов, основанные на выявлении изолированных биомаркеров малоэффективны, поскольку такие предикторы ассоциированы с каким-либо одним звеном патогенеза без учета другого «сценария» развития патологических событий. Становится все более очевидно, что для улучшения прогнозирования преждевременных родов необходимо применять подход, объединяющий данные о разных биологических уровнях регуляции.

Быстро развивающиеся направления геномики, транскриптомики и метаболомики открывают широкие перспективы для прогнозирования преждевременных родов. Эти методы позволяют не только измерять тысячи биомаркеров в различных биологических образцах при реализации патологии, но и оценивать биологические изменения, предшествующие клиническим проявлениям заболевания. В то же время множество исследований продемонстрировали ведущую роль белков во всех клеточных реакциях организма, что определило одно из наиболее перспективных направлений «-омных» исследований — оценку протеома. Протеомика может давать дополнительную информацию о сложных биохимических процессах на молекулярном уровне. Понимание этих процессов критически важно для прогнозирования различных клинических фенотипов преждевременных родов.

Исследования, представленные в данном обзоре литературы, продемонстрировали многообещающие результаты в отношении изучения протеома материнской крови для определения значимости предикторов преждевременных родов.

Ключевые слова: белки; биомаркеры; масс-спектрометрия; протеом; протеомика; преждевременные роды; предикторы.

Как цитировать

Пачулия О.В., Вашукова Е.С., Илларионов Р.А., Постникова Т.Б., Мальцева А.Р., Попова А.К., Корнюшина Е.А., Оганян К.А., Беспалова О.Н., Готов А.С. Протеомные предикторы преждевременных родов // Журнал акушерства и женских болезней. 2023. Т. 72. № 5. С. 89–104. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD569036>

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD569036>

Proteomic predictors of preterm birth

Olga V. Pachuliia¹, Elena S. Vashukova¹, Roman A. Illarionov^{1,2}, Tatyana B. Postnikova¹, Anastasia R. Maltseva¹, Anastasia K. Popova¹, Ekaterina A. Korniyushina¹, Kristina A. Oganyan^{1,2}, Olesya N. Bespalova^{1,2}, Andrey S. Glotov^{1,2}

¹ The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia;

² St. Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

To date, the methods based on the detection of isolated biomarkers have been ineffective in predicting preterm birth. Probably, a reason for this is that these predictors are associated with any one link in pathogenesis and do not take into account another "scenario" for the pathological events. It is becoming increasingly clear that in order to improve the prediction of preterm birth, it is necessary to apply an approach that shall combine the acquisition of data on different biological levels of regulation.

Thus, the rapidly developing areas of genomics, transcriptomics, and metabolomics open up broad prospects for predicting preterm birth. These methods allow for not only measuring thousands of biomarkers in biological samples during pathology, but also evaluating biological changes that precede clinical manifestations. Meanwhile, a number of studies have demonstrated the leading role of proteins in all cellular reactions of the body, which has determined proteome-wide evaluation as one of the most promising areas of omic research. Proteomics can provide additional information about complex biochemical processes at the molecular level, the understanding of which is critical for predicting the various clinical phenotypes of preterm birth. The studies presented in this literature review have shown promise in examining the maternal blood proteome to identify potentially effective predictors of preterm birth.

Keywords: proteins; biomarkers; mass spectrometry; proteome; proteomics; preterm birth; predictors.

To cite this article

Pachuliia OV, Vashukova ES, Illarionov RA, Postnikova TB, Maltseva AR, Popova AK, Korniyushina EA, Oganyan KA, Bespalova ON, Glotov AS. Proteomic predictors of preterm birth. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2023;72(5):89–104. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD569036>

Received: 04.09.2023

Accepted: 09.10.2023

Published: 31.10.2023

ВВЕДЕНИЕ

Преждевременные роды (ПР) — результат реализации множества патогенетических механизмов различной этиологии [1]. Наиболее ярким доказательством данного утверждения является то, что несмотря на большое количество выявленных в различных исследованиях предикторов, ни один из них не был на 100 % чувствительным или специфичным, что отразилось и на эффективности мер профилактики ПР [2].

На сегодняшний день измерение длины шейки матки является «золотым стандартом» и наиболее экономичным методом прогнозирования ПР в клинической практике [3]. Применяют также экспресс-тесты для обнаружения таких маркеров, как фетальный фибронектин, белок-1, связывающий инсулиноподобный фактор роста, интерлейкин-6 и плацентарный альфа-макроглобулин-1. Тем не менее все они малоэффективны, поскольку относятся к какому-либо одному звену патогенеза без учета другого «сценария» развития патологических событий [4].

В отношении целостной оценки предрасполагающих к ПР факторов открывает новые возможности изучение генетической регуляции патологических процессов при данном заболевании [5]. Быстро развивающиеся направления геномики, транскриптомики, метаболомики и протеомики расширяют перспективы прогнозирования ПР. Эти методы не только позволяют измерять тысячи биомаркеров в различных биологических образцах при реализации патологии, но и оценивать биологические изменения, предшествующие ее клиническим проявлениям, что критически важно для прогнозирования риска спонтанных ПР [6].

Множество фундаментальных и клинических исследований продемонстрировали ведущую роль белков во всех клеточных реакциях организма, что определило одно из наиболее перспективных направлений исследований — оценку протеома. Протеомика относится к новейшему поколению методов анализа биомаркеров. Термин «протеом» введен в 1994 г. и описывает набор всех белков, экспрессируемых определенным геномом, или, более строго, он обозначает совокупность экспрессированных белков в конкретном типе клеток или организме в данный период времени при данных условиях [7]. Расширенное определение подчеркивает, что протеомный состав может различаться в разных клетках, тканях и жидкостях организма, а состав протеома может быть подвержен влиянию широкого спектра различных факторов, в первую очередь, обусловленных патологическими изменениями. Так, проведенные на сегодняшний день протеомные исследования, посвященные изучению всего набора белков и их модификаций в различных органах и системах, значительно улучшили понимание патофизиологии развития различных патологий, а также способствовали обнаружению их ранних биомаркеров [8].

Развитие клинической протеомики связано с внедрением в практику различных высокотехнологичных методов

исследования: иммуноблоттинга, иммуноферментного анализа (ELISA), двумерного гель-электрофореза (2DE), дифференциального электрофореза в геле (DIGE), время-пролетной масс-спектрометрии с усиленной поверхностной лазерной десорбцией/ионизацией (SELDI-TOF-MS), времяпролетной масс-спектрометрии с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI-TOF-MS), многомерной высокоэффективной жидкостной хроматографии — tandemной масс-спектрометрии (LC-MS/MS)[9].

Одним из наиболее перспективных методов идентификации белков на сегодняшний день является масс-спектрометрия. Эта методика основана на ионизации молекул, обычно сопровождающейся их распадом, и анализе всей совокупности образующихся ионов путем их разделения в электрическом и/или магнитном поле в соответствии с массовым числом — отношением массы к заряду. Ионы генерируются при потере или получении заряда нейтральными частицами. После образования ионы направляются в анализатор массы, где разделяются соответственно своему массовому числу и в конечном итоге детектируются. В детекторе ионный ток преобразуется в электрический сигнал, который усиливается и регистрируется. Регистрирующее устройство показывает зависимость интенсивности сигнала от массового числа, то есть масс-спектр. Таким образом, масс-спектрометрия белков позволяет установить их количественный и качественный составы в исследуемом биологическом образце [10].

Протеом в акушерстве можно оценивать в различных биологических средах материнского или плодового организма, таких как цервикальная жидкость [11], пуповинная кровь [12], плацентарная ткань [13], амниотическая жидкость [14] и др. В то же время для поиска предикторов в исследованиях наиболее часто изучают материнскую кровь [15], главным образом потому что ее получение неинвазивно, а образцы можно хранить и транспортировать без особо сложных условий, при этом данный материал наиболее полно отражает состояние материнского организма в конкретный момент времени. Исследователи предполагают, что изменения пептидно-белковых комплексов в исследуемых образцах крови могут отражать реальные колебания концентраций белков и пептидов, напрямую ассоциированных с акушерским осложнением.

Несмотря на все преимущества исследования образцов материнской крови, остается крайне сложным вопрос: использовать для этих целей плазму или сыворотку крови? Безусловно, преимущество сыворотки состоит в том, что она естественным образом лишена материнских факторов свертывания крови, таких как фибриноген, что уменьшает количество нефетальных/плацентарных протеомных сигналов. Однако опасность заключается в сохранении протеолитической активности, способной приводить к деградации белков и изменению протеома.

Это может быть источником экспериментальной неточности, ставящей под сомнение значимость сравнения профилей протеома или пептидома сыворотки крови.

В свою очередь, плазма представляет собой наиболее сложный протеом жидкости человеческого организма. Это в основном связано с большим динамическим диапазоном (более 10 порядков). Десять наиболее распространенных белков плазмы, начиная с альбумина, составляют свыше 90 % общего содержания белков плазмы, что затрудняет идентификацию менее распространенных белков. Удаление очень распространенных белков возможно с использованием методов истощения, однако оно вносит дополнительные отклонения, такие как потеря белков с низким содержанием из-за их связывания с альбумином. Таким образом, у изучения протеома плазмы и сыворотки крови с целью прогнозирования акушерских состояний есть свои недостатки, и их необходимо преодолеть [16].

Несмотря на различные технические и методические сложности, все больше исследований, как зарубежных, так и отечественных, демонстрируют эффективность прогностических моделей, основанных на оценке протеомных предикторов с использованием не только сыворотки и плазмы, но и микрочастиц материнской крови. Первично накопленный опыт в этих исследованиях определяет перспективность изучения данного направления в прогнозировании многих грозных акушерских осложнений, в том числе ПР [17].

В настоящем литературном обзоре проанализированы оригинальные исследования (таблица), включенные в базы данных PubMed, Google Scholar и eLibrary с 2010 по 2023 г. Поиск вели по следующим ключевым словам: «протеом», «протеомные», «предикторы», «биомаркеры», «преждевременные роды». Из обзора исключены систематические обзоры, а также оригинальные исследования с оценкой протеомных предикторов ПР в других биологических жидкостях, таких как цервикагогинальная жидкость, слюна, амниотическая жидкость. Так, в настоящий литературный обзор вошло 12 исследований протеома в материнской крови: 6 — в сыворотке, 3 — в плазме, 3 — в микрочастицах.

ПРОТЕОМ СЫВОРОТКИ МАТЕРИНСКОЙ КРОВИ

M.S. Esplin и соавт. одними из первых в 2011 г. изучили возможность прогнозирования ПР по протеому сыворотки крови. В рамках многоцентрового исследования авторы изучили протеом у 160 беременных при сроках 24 и 28 нед. гестации: 80 женщин родили преждевременно, у 80 — произошли срочные роды. В ходе исследования было идентифицировано 3 пептида в сыворотке крови беременных женщин на обоих сроках, и их содержание было достоверно ниже у женщин, родивших преждевременно. Авторы отметили, что изменения концентрации

выделенных пептидов в 24 и 28 нед. гестации предшествуют ПР в среднем за 8,1 и 4,7 нед. соответственно. Исследователи пояснили, что все 3 идентифицированных пептида получены из одного белка, а именно, богатых пролином областей этого белка, обработанных по-разному. Исходное соединение называется ингибитором тяжелой цепи 4 интер-альфа трипсина, гликопротеином — компонентом острой фазы, чувствительной к калликреину. Известно, что содержание интактного белка увеличивается при воспалительных состояниях, но мало сведений о функции этого белка или его пептидных фрагментов, включая их возможную биологическую активность. Авторы оценили прогностическую значимость выявления данных пептидов: чувствительность метода при комбинации из 3 пептидов была низкой и составила 65,0 %, тем не менее специфичность составила 82,5 %, что дало основание заключить, что эти маркеры могут быть использованы для прогнозирования ПР, в первую очередь, ассоциированных с воспалением [18].

В другом исследовании 2014 г. S. Parry и соавт. с помощью полуколичественного протеомного анализа попытались идентифицировать сывороточные биомаркеры ранних спонтанных ПР. Проанализированы результаты протеомного исследования сыворотки крови 35 женщин, родивших преждевременно, и 35 женщин, родивших срочно, при сроке гестации 19–24 нед., а также 16 пациенток с ПР и 16 женщин со срочными родами при сроке 28–32 нед. В ходе исследования идентифицирован 31 белок-кандидат, по-разному экспрессируемый в образцах сыворотки крови женщин с ПР (до 34 нед.) и срочными родами. Экспрессию белка подтверждали вестерн-блоттингом в плаценте и мембранах плодов. Дальнейший анализ показал, что концентрации только одного белка — серпина В7 (мегсина) достоверно отличались в исследуемых группах. Средняя концентрация серпина В7 в сроке 28–32 нед. была в 1,5 раза выше при ПР, чем при срочных родах, а в сроке 19–24 нед. различия не выявлены. Более высокие уровни серпина В7 в обоих окнах гестационного возраста были связаны с более коротким интервалом до родов, а в 28–32 нед. — с более низким гестационным возрастом при родах. Вестерн-блоттинг идентифицировал серпин В7 в плаценте, амнионе и хорионе как при ПР, так и при срочных родах. Проанализировав возможные причины различий в группах по концентрации серпина В7, авторы сообщили, что данный протеин был идентифицирован в 1998 г. в клубочках человека и является ингибитором сериновой протеиназы. Существуют литературные данные о том, что повышенные уровни серпина В7 могут ингибировать активность протеазы (плазмина), а это в свою очередь приводит к деградации внеклеточного матрикса, что отражается на состоянии шейки матки при беременности и плодных оболочек. Патогенетическая основа выявленного маркера обусловила повышенное внимание к медиаторам деградации внеклеточного матрикса в контексте ПР [19].

Таблица. Исследования протеома материнской крови с целью прогнозирования преждевременных родов
Table. Maternal blood proteome studies to predict preterm birth

Авторы, название, страна, год	Выборка (срок гестации на момент взятия образцов)	Метод	Основные результаты (выделенные биомаркеры)	Пути в патогенезе ПР
M.S. Espiñ и соавт. [18]	40 женщин с СР, 40 — с СР (24 и 28 нед.)	Капиллярная жидкостная хроматография, ионизация электрораспылением, времяпролетная масс-спектрометрия, полужоничественный протеомный анализ (CLC-ESI-TOFMS)	<p>Объект исследования: протеом сыворотки материнской крови</p> <p>В 24 нед. в группах достоверно отличались уровни плацентарного фактора роста и тромбин-антитромбина. В 28 нед. в группах достоверно отличались уровни кортизол-рилизинг фактора, деффензина, ферритина, лактоферрина, тромбин-антитромбина, рецептора-1 фактора некроза опухоли</p>	<p>Авторы не выдвинули предположения относительно того, к каким патогенетическим путям относятся выявленные протеомные биомаркеры</p>
S. Paty и соавт. [19]	35 женщин с СР, 35 — с ПР (19–24 нед.); 16 женщин с СР, 16 — с ПР (28–32 нед.)	Жидкостная хроматография / тандемная масс-спектрометрия в режиме мониторинга множества реакций (LC-MRM/MS)	<p>Выявлен 31 белок-кандидат. Средняя концентрация серпина В7 в 28–32 нед. была в 1,5 раза выше у женщин с последующими СРР на сроке 34 нед. беременности и менее, чем у женщин с СР. В 19–24 нед. гестации достоверные различия в группах не выявлены</p>	<p>Серпин В7 (метсин) является ингибитором сериновой протеиназы. Предположительно его повышенные уровни могут ингибировать активность протеазы (плазмина), что обычно приводит к деградации внеклеточного матрикса, или его содержание возрастает в ответ на такую деградацию</p>
V.O. Gulko и соавт. [20]	10 женщин с СР, 10 — с СР (16–17 нед.)	Времяпролетная тандемная масс-спектрометрия с матрично-ассоциированной лазерной десорбцией-ионизацией (MALDI)	<p>Идентифицированы при ПР: белок 1, связывающий инсулиноподобный фактор роста, бикунин, матриксная металлопротеиназа 8, интерлейкин-6 и -7, фибринолитид В, фактор элонгации транскрипции S-II, ретинол-связывающий белок-2, рибосомный протеин киназа S6 альфа-3, пигментный фактор эпителиального происхождения, липокалин-1. Идентифицированы при срочных родах: трансгелин-2, β2-гликопротеин-1, пероксиредоксин-2, пероксиредоксин-3, тельсолин, фактор роста эндотелия сосудов А, пролактин-индуцируемый белок, с-Jun-N терминальная киназа 2 (фрагмент), плацентарный переносчик фолиевой кислоты, Е-кадгерин, член 8 семейства белков теплового шока 70 кДа, эндоплазмин, аполипопротеин А4</p>	<p>Обнаружены белки с различными регуляторными функциями, отражающие специфические молекулярные профили сыворотки крови при ПР: антиоксидантные ферменты, шапероны, белки цитоскелета, молекулы клеточной адгезии, а также белки, участвующие в процессах ангиогенеза, протеолиза, транскрипции, воспаления, связывания и транспортировки различных лигандов</p>
A.M. D'Silva и соавт. [21]	10 женщин с СР, 10 — с СР (11–13 ^{нед.})	Жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией (LC-MS/MS)	<p>Уровни 30 протеоформ были значительно увеличены или уменьшены в группе СРР, включая 9 фосфопротеинов и 11 гликопротеинов. Повышены при СРР: уровни альфа-1-антрипсина, витронектина, альфа-1 цели Ig C-области, сывороточного альбумина, гаптоглобина, плазмидогена, аполипопротеина А1, комплемента C4-A, тяжелой цепи ингибитора интер-альфа-трипсина Н4. Повышены при СР: уровни белка, связывающего витамин D, антитромбина III, комплемента C3, гликопротеина альфа-1В, серотрансферрина, мю- и гамма-1 цепи Ig C-области</p>	<p>Идентифицированы белки, ассоциированные с несколькими клинически значимыми биологическими процессами, включая взаимосвязанные биологические сети, участвующие в регуляции каскада комплемент-а и путей коагуляции, иммунной модуляции, метаболических процессов и клеточной сигнализации</p>

Продолжение таблицы / Table continuation

Авторы, название, страна, год	Выборка (срок гестации на момент взятия образцов)	Метод	Основные результаты (выделенные биомаркеры)	Пути в патогенезе ПР
J. Huang и соавт. [22]	15 женщин с СПР 15 — с СР (15–20 нед.)	Высокоэффективная жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией	<p>Всего идентифицировано 39 дифференциально экспрессируемых белков: уровни 24 белков были повышены и 15 — подавлены в группе ПР. Повышены при СПР: уровни пуромидин-чувствительной аминопептидазы, виллиноподобного белка, ретикулокальбина-1, аполипопротеинов А и В, каталазы, цепи Ig kappa V–IV региона Lep, пластина-2, цепи фактора свертывания крови XIII A, белка, связанного с гаптоглобином, коллекциона-10, цепи Ig гамма-3 C-области, аполипопротеина А-II, белка, связанного с фактором complemento H 1, L-лактатдегидрогеназы В-цепи, тяжелой цепи Ig V–III региона Z3, фактора свертывания крови XII, тетрапанина-14, калликрейна плазмы, лямбда-цепи Ig V–I региона NEW, тяжелой цепи Ig V–III региона GAL, аполипопротеина М, альфа-2-антиплазмина, ингибитора интер-альфа-трипсина тяжелой цепи H1, компонента компонента (альфа-цепи С8). Понижены при СПР уровни таких маркеров, как сульфгидрилоксидаза 1, трипсин-1, специфический для беременности бета-1-гликопротеин 11, kappa-цепь Ig V–ID региона 16 (фрагмент), рецептор колониестимулирующего фактора 1 макрофагов, kappa-цепь Ig V–I региона Mев и V–I региона Wes, лямбда-цепь Ig V–VI региона WLT, kappa-цепь Ig V–I региона BAN, дизинтегрин и металлопротеиназа с тромбоспондиновыми мотивами 13, актин, альфа-сердечная мышца 1, kappa-цепь Ig V–IV области STH (фрагмент), предполагаемый неохарактеризованный белок C19orf35, анкирин-повторный домен-содержащий белок 17, миелопероксидаза. Обнаружены новые биомаркеры с повышенными уровнями: аполипопротеин A2 и альфа-2-антиплазмин</p>	Выявлены каскадные пути комплемента и коагуляции
G.R. Markenson и соавт. [23]	9 женщин с родами до 32 нед., 838 — после 32 нед. гестации (19 ⁺ и 20 ⁺ нед.)	Жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией	<p>Соотношение уровней инсулиноподобного фактора роста 4 и глобулина, связывающего половые гормоны, было достоверно выше у пациенток, родивших до 32 нед. беременности, чем у женщин, родивших после 32 нед.</p>	<p>Инсулиноподобный фактор роста 4 может быть биомаркером состояний маточно-плацентарной недостаточности. Глобулин, связывающий половые стероиды, регулирует уровни свободных и биологически активных половых стероидов, экспрессируется в плаценте, подавляется провоспалительными цитокинами. Клинически значимое прогнозирование риска СПР подразумевает, чтобы биомаркеры отражали состояние плацентарной дисфункции и воспаления</p>

Объект исследования: протеом плазмы материнской крови

A.M. Lupsh и соавт. [24]	41 женщин с СРР, 88 — с СР (10–15 нед.)	SOMAscan протеомный анализ	Повышенные уровни при ПР обнаружены у таких маркеров, как молекула адгезии эндотелиальных клеток тромбоцитов, Р-компонент сыворотки крови, рецептор фактора роста эндотелия сосудов-2, кателлин Z, рецептор гормона роста. Понижены при ПР уровни белка jagged-1, матричной металлопротеиназы-2, нейrogenного гомолога локуса белка 3 и ангиопоэтина-2	Тремя ведущими путями, связанными с реализацией ПР, были каскады комплемента, иммунной системы и свертывания крови
S. Hong и соавт. [25]	15 женщин с СРР, 15 — с СР (23–33 нед.)	Мембранный микрочип. Шесть потенциальных биомаркеров, представляющих интерес, проверены с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA)	Белки с более высокой экспрессией в группе СРР включали ангиопоэтин-1, хемокин CXCL14/BRAK, эндостатин, фактор роста фибробластов (FGF13), гремлин (GREMLIN), молекулу клеточной адгезии 2 (ICAM-2), липополисахарид-связывающий белок (LBP), фактор детерминирующий право-лево-A (Lefty-A), ассоциированный с функцией лимфоцитов антиген-1 (LFA-1a), фактор ингибирования лейкемии (LIF), белки макрофагов плазмы 1a и 1b, матричную металлопротеиназу-2 (MMP2), молекулу нейрональной клеточной адгезии (Ng2), нейрегулины 2 и 3 (NRG2 и NRG3) и тканевой ингибитор металлопротеиназы-1 (TIMP-1). Белками с более низкой экспрессией были интерлейкин-1 дзета (IL1z), интерлейкин-20 Rb и белок S100, связывающий кальций белков A8 и A9. Обнаружены новые биомаркеры: липополисахарид-связывающий белок, эндостатин и воспалительный белок макрофагов 1-альфа	Низкий уровень белка макрофагов плазмы 1a может быть ассоциирован с неизвестным механизмом ПР, отличным от внутримитохондрической инфекции/воспаления или быть ответом иммунной системы (гиперактивностью) на патогенный процесс, регулирующий сократительную активность матки и последующие ПР
J.E. Lee и соавт. [26]	10 женщин с СРР, 10 — с СР (24–32 нед.)	Количественная масс-спектрометрия без меток (label-free quantitative mass spectrometry). Валидация с помощью иммуноферментного анализа (ELISA)	91 белок был дифференцированно экспрессирован ($p < 0,05$) в образцах плазмы, полученных от пациенток с СРР: уровни 53 (58,2 %) были повышены и 38 (41,8 %) — подавлены по сравнению с контрольными показателями. При ПР отмечены более высокие уровни фактора свертывания крови V и более низкие уровни кальций-связывающего белка S100A9	Наиболее ранжированными путями, связанными с 91 дифференциально экспрессируемым белком, были активация X-рецептора печени / ретиноидного X-рецептора, передача сигналов острой фазовой реакции, активация фарнезоидного/ретиниоидного X-рецептора, система свертывания крови и система комплемента
A.M. Ezgin и соавт. [28]	24 женщины с СРР, 24 — с СР (15–17 нед.)	Жидкостная хроматография и тандемная масс-спектрометрия	Объект исследования: протеом микрочастиц сыворотки материнской крови Идентифицировано 12 биомаркеров СРР и 6 — СР. Повышены при СРР уровни таких маркеров, как альфа-2-макроглобулин, альфа-1-антитрипсин, альфа-1B-гликопротеин, альбумин, аполипопротеин L1, мю1 и мю2 области тяжелой цепи Ig M, аполипопротеин D, цинк-а-2-гликопротеин, гемопексин, антитромбин-III, серотрансферрин. Повышены при СРР уровни таких маркеров, как компоненты комплемента C1r, C3 и C4b, фактор комплемента H, тяжелая цепь Ig A2, легкая цепь Ig G каппа, антимюцин 1	Молекулы, обнаруженные при СРР, представляют белки, связанные с функцией иммунной системы, воспалением и повреждением тканей, причем такие белковые биомаркеры преимущественно ассоциированы с путями ядерного фактора каппа-легкой цепи активированных B-клеток. Напротив, ключевые биомаркеры в когорте с СР были связаны с переносом сигналов от клетки к клетке

Окончание таблицы / End of the Table

Авторы, название, страна, год	Выборка (срок гестации на момент взятия образцов)	Метод	Основные результаты (выделенные биомаркеры)	Пути в патогенезе ПР
D.E. Captonwine и соавт. [29]	25 женщин с ПР до 34 нед. беременности, 50 — с СР (10–12 нед.)	Количественная протомная жидкостная хроматография и масс-спектрометрия	62 белка исходно определены как потенциальные кандидаты, из них выбрано 12 белков. Всего было 20 уникальных белков, сформированных подсети. Несколько парных корреляций (СВРN-TRFE, СРN2TRFE, А1А61-MBL2) были контрольными маркерами, так как они могут быть оценены как протекторные в отношении ПР. Создано 20 прогностических моделей: наиболее часто включаемыми белками в модели были гемопексин, калликреин и серотрансферрин	Идентифицированные белковые биомаркеры, в первую очередь, участвуют во взаимосвязанных биологических сетях, связанных с коагуляцией, фибринолизом, иммуномодуляцией и системой комплемента. Считается, что эти системы, в свою очередь, взаимодействуют с адаптивным иммунитетом и опосредуют воспалительные процессы, необходимые для поддержания успешной беременности
R. Meppol и соавт. [30]	13 женщин с доношенной беременностью до начала родовой деятельности; 11 — с доношенной беременностью и родовой деятельностью (более 37 нед.); 8 женщин с недоношенной беременностью и преждевременным излитием околоплодных вод, 13 — с ПР (34–36 нед.)	Масс-спектрометрия (SWATH-MS) для определения профиля белка в экзосомах, выделенных из плазмы крови. Ingenuity Pathway Analysis использован для определения патогенетических путей, связанных с белковым профилем, идентифицированным в экзосомах	<p>Объект исследования: протеом микроцестии плазмы материнской крови</p> <p>Молекулы, связанные с сигнальными путями холестерина (липопротеины высокой плотности), такие как аполипопротеин М, аполипопротеин А2, аполипопротеин С2 и параоксоназа 1, активировались при СТР, но не при недоношенной беременности с преждевременным излитием околоплодных вод. Предшественник альфа-1-микроглобулина/бикунина, больше активировался при СТР, чем при СР. Белок, связывающий комплемент 4 (С4В), ассоциированный с классическим путем иммунной активации, больше активировался при преждевременном излитии околоплодных вод, чем при СР, но также был активирован при СР с родовой деятельностью больше, чем при ее отсутствии</p>	Окислительный стресс, неспецифическое воспаление и другие функциональные изменения, связанные с родами (острая фаза передачи сигналов, коагуляция, активация комплемента, X-рецептора печени / ретиноидного X-рецептора)

Примечание: ПР — преждевременные роды; СТР — спонтанные преждевременные роды, СР — срочные роды; Ig — иммуноглобулины.

Отечественные исследователи, V.O. Gunko соавт. в 2016 г. для выявления протеомных предикторов ПР провели профилирование сыворотки крови 20 женщин в 16–17 нед. гестации. Авторы идентифицировали изменения в продукции 25 белков (снижение регуляции 13 белков и повышение — 12) в сыворотке крови женщин с ПР. Среди них были выделены белки с различными регуляторными функциями: антиоксидантные ферменты, шапероны, белки цитоскелета, молекулы клеточной адгезии, а также белки, участвующие в ангиогенезе, протеолизе, транскрипции, воспалительных процессах, связывании и транспортировке различных лигандов. Результаты продемонстрировали, что при беременностях, прервавшихся преждевременно, формирование протеомного дисбаланса происходило уже во II триместре. Обнаруженное подавление продукции гелсололина и трансгелина 2, цитоскелетных кальций-регулируемых актин-связывающих белков, участвующих в мышечном сокращении, в свою очередь, может опосредовать повышение сократительной активности матки. Кроме того, пониженная экспрессия шаперонов (эндоплазмина, члена 8 семейства белков теплового шока 70 кДа) в условиях формирующегося окислительного стресса может способствовать накоплению неправильно свернутых белков, что усугубляет нарушения метаболических процессов перед ПР. Белки и полипептиды с высокой продукцией у женщин, реализовавших ПР, включали инсулиноподобный фактор роста, связывающий белок 1 (ILGFBP-1), ретинол-связывающий белок 2, липокалин 1, интерлейкин-6 и -7, пигментный фактор эпителиального происхождения (PEDF), аполипептопротеин A4, бикунин, матриксную металлопротеиназу-8, фактор элонгации транскрипции S-II, рибосомную протеинкиназу S6 и фибринопептид В. Повышение уровня ILGFBP-1 снижает пул свободного инсулиноподобного фактора роста-1, тем самым подавляя его ингибирование выброса плацентарных простагландинов F2 α . Еще одним фактором, приводящим к ПР, может быть высокая экспрессия интерлейкина-6, стимулирующего синтез простагландинов в оболочках плода. PEDF является мощным антиангиогенным компонентом, реализуя свою активность за счет индукции Fas-опосредованного апоптоза клеток в развивающихся сосудах, и предотвращения действия ангиогенных факторов, в первую очередь, фактора роста эндотелия сосудов А (его уровень в сыворотке крови низкий у женщин с ПР). Высокий уровень PEDF на фоне низкого содержания фактора роста эндотелия сосудов А, вероятно, ухудшает процессы ангиогенеза во время второй волны инвазии трофобласта, что способствует нарушению кровотока в системе мать – плод и, как следствие, приводит к формированию плацентарной недостаточности, наблюдаемой при ПР. Так, согласно заключениям авторов дисбаланс спектра белков с важными регуляторными функциями, возникающий во II триместре, создает предпосылки для развития молекулярно-клеточных нарушений в системе мать – плацента – плод и в дальнейшем способствует

преждевременному началу родовой деятельности. Кроме того, по мнению авторов, обнаруженные дифференциально экспрессирующиеся сывороточные белки могут быть рассмотрены в качестве потенциальных ранних биомаркеров ПР и подлежат дальнейшему изучению [20].

Не вызывает сомнения, что наиболее приоритетным направлением в прогнозировании ПР является поиск наиболее ранних предикторов этого осложнения для своевременного принятия превентивных мер. Так, австралийские и канадские ученые А.М. D’Silva и соавт. в 2018 г. с использованием высокоточного нисходящего протеомного аналитического подхода, сочетающего двумерный гель-электрофорез и масс-спектрометрию, оценили дифференциальные профили белков и пост-трансляционные модификации в материнской сыворотке крови в I триместре беременности (в сроке 11⁺⁰–13⁺⁶ нед.). Обнаружено, что уровни 30 протеоформ значительно повышены или понижены в группе спонтанных ПР, включая 9 фосфопротеинов и 11 гликопротеинов. Идентифицированы виды белков, ассоциированные с несколькими клинически значимыми биологическими процессами, включая биологические сети, связанные с регуляцией каскада комплемента и путей коагуляции, иммуномодуляцией, метаболическими процессами и клеточной сигнализацией. Обнаружение измененных протеоформ в материнской сыворотке крови при ПР демонстрирует перспективы их использования в качестве потенциальных ранних биомаркеров ПР, поскольку они лежат основе этиопатогенетических процессов [21].

Не меньшее значение имеет выявление предикторов ПР во II и III триместрах беременности, поскольку некоторые патологические механизмы реализуются позже, что может быть связано с формированием плаценты и нарушениями второй волны инвазии трофобласта. Китайские исследователи J. Huang и соавт. в 2020 г. провели исследование, включившее 30 женщин с одноплодной беременностью, отобранных случайным образом из 12 800 беременных: у 15 — были реализованы спонтанные ПР, 15 — родили в срок. У всех женщин кровь забирали на сроке беременности 15–20 нед. В ходе исследования идентифицировано 39 дифференциально экспрессируемых белков. По сравнению с показателями в группе срочных родов у женщин в группе ПР уровни 24 белков были повышены и 15 белков — понижены. С использованием обогащения пути Киотской энциклопедии генов и геномов 24 белка с повышенным содержанием были значительно обогащены каскадными путями комплемента и коагуляции. Кроме того, дальнейший анализ показал, что аполипептопротеин A2 и альфа-2-антиплазмин (оба с повышенным содержанием) были ключевыми узлами в белок-белковой сети STRING (Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins — база данных и веб-ресурс для поиска информации об известных и предсказанных белок-белковых взаимодействиях, <https://www.string-db.org/>). Авторы предположили, что эти два белка могут быть новыми

маркерами для прогнозирования ПР во II триместре беременности [22].

Другим приоритетным направлением исследований является прогнозирование очень ранних (до 28 нед. гестации) и ранних (до 31 нед.) ПР, так как именно они ассоциированы с наибольшим количеством материнских и перинатальных осложнений. Крупное многоцентровое исследование для выявления предикторов ранних ПР провели G.R. Markenson и соавт. в 2020 г. С помощью масс-спектрометрии авторы проанализировали протеом сывороток крови, полученных на сроке от 17⁺⁰ до 21⁺⁶ нед. беременности, а также протеом сывороток крови случайно выбранной подгруппы беременных, родивших преждевременно, в 19⁺¹ и 20⁺⁶ нед. гестации. Помимо исхода беременности, оценены неонатальные заболеваемость и смертность методом из исследования PREGNANT (номер NCT00615550 на ClinicalTrials.gov, S.S. Hassan и соавт., 2011). Баллы от 0 до 3 отражают увеличение количества заболеваний или продолжительности пребывания новорожденных в отделении интенсивной терапии, а 4 балла — рост перинатальной смертности. Всего в исследование включено 5011 женщин, результаты 847 из них включены в анализ: 9 случаев ПР при сроке гестации менее 32⁺⁷ нед. и 838 родов при сроке беременности 32⁺⁷ нед. и более. При оценке детей у 21 из 847 новорожденных выявлен неонатальный комбинированный индекс заболеваемости и смертности 3 балла и менее, а 4 из 21 новорожденного набрали 4 балла. Отношение белка 4, связывающего инсулиноподобный фактор роста, к количеству глобулинов, связывающих половые гормоны, было значительно выше как при ПР до 32⁺⁷ нед. гестации, так и при тяжелых неонатальных исходах. Это отношение было достоверным предиктором ПР при сроке менее 32⁺⁷ нед. беременности (площадь под кривой составила 0,71; 95 % доверительный интервал 0,55–0,87; $p = 0,016$) и прогнозировало неонатальные исходы с площадями под кривой равной 0,67 (95 % доверительный интервал, 0,57–0,77; $p = 0,005$) и 0,78 (95 % доверительный интервал, 0,63–0,93; $p = 0,026$) для комбинированных показателей неонатальных заболеваемости и смертности 3 балла и менее и 4 балла соответственно. Авторы продемонстрировали, что выявление не только уровней отдельных белков, но и их соотношения может быть полезно для стратификации пациенток и новорожденных группы высокого риска с целью реализации стратегий предотвращения ПР и направления пациенток на соответствующие уровни помощи [23].

ПРОТЕОМ ПЛАЗМЫ МАТЕРИНСКОЙ КРОВИ

Одно из наиболее ранних исследований по оценке протеома в плазме материнской крови с целью прогнозирования ПР провели A.M. Lynch и соавт. в 2016 г. В образцах, полученных в сроке между 10 и 15 нед. беременности

у 41 женщины, было измерено 1129 белков с помощью мультиплексной протеомной технологии на основе аптамеров, разработанной в SomaLogic (США). В ходе исследования выявлено, что факторы комплемента В и Н и факторы свертывания крови IX, IXa и IXb были белками самого высокого ранга, отличающимися случаи ПР от контрольных. Тремя ведущими патогенетическими путями, ассоциированными с реализацией ПР, были каскады системы комплемента, иммунной системы и свертывания крови. Полученные в ходе исследования данные дополнительно подтверждают ассоциацию иммунных и коагуляционных событий на ранних сроках беременности с ПР. Таким образом, профили белков плазмы в 10–15 нед. беременности ассоциированы с развитием ПР на более поздних сроках и могут быть применены для прогнозирования этого осложнения. Однако самым главным выводом исследователей стала возможность применения идентификации данных белков на ранних сроках гестации для определения стратегии терапевтического воздействия с целью профилактики ПР [24].

Корейские исследователи S. Hong и соавт. (2020) использовали другой подход к определению биомаркеров в плазме материнской крови, прогнозирующих спонтанные ПР. С этой целью они использовали микрочип антител, а также разработали комбинированную модель с включением выявленных протеомных биомаркеров в сочетании с клиническими и ультразвуковыми предикторами. В это ретроспективное когортное исследование включены 215 женщин с одноплодной беременностью, сдавших образцы плазмы крови в сроке 23–33 нед. гестации. Плазма крови 15 женщин, реализовавших ПР, и 15 женщин, родивших доношенных детей, была дифференциально профилирована с использованием микроматрицы антител на основе мембраны. Шесть потенциальных биомаркеров, представляющих интерес, были дополнительно проверены с помощью твердофазного ELISA в общей когорте ($n = 215$). Всем пациенткам также произведена ультразвуковая цервикометрия. Первичной конечной точкой была реализация ПР в течение 48 ч после взятия пробы. Двадцать изученных молекул показали значительные межгрупповые различия. Валидация с помощью ELISA подтвердила, что имели место более высокие уровни эндостатина и липополисахарид-связывающего белка в плазме крови женщин, реализовавших ПР в течение 48 ч, по сравнению с показателями у женщин, родивших позднее, чем через 48 ч. В то же время уровни воспалительного белка макрофагов плазмы-1 α были значительно ниже у женщин, родивших в течение 48 ч. Комбинированная модель была разработана для прогнозирования ПР в течение 48 ч с использованием процедуры пошаговой регрессии, включающей уровни эндостатина и липополисахарид-связывающего белка, отсутствие активной родовой деятельности и длину шейки матки (площадь под кривой составила 0,920). Эта модель с порогом оценки риска 0,17 и более имеет хорошее отрицательное прогностическое

значение (97,2 %) для исключения ПР и, таким образом, может служить дополнительным неинвазивным методом для стратификации группы низкого риска по реализации ПР в ближайшие двое суток [25].

В исследовании J.E. Lee и соавт. (2021) анализ протеомных биомаркеров проведен с учетом фенотипа ПР, реализованных в условиях отсутствия интраамниотической инфекции/воспаления. В это ретроспективное когортное исследование включены 104 женщины с одноплодной беременностью при сроке 24–32 нед. гестации. Всем беременным, результаты обследований которых вошли в анализ, проводили амниоцентез, и было установлено отсутствие признаков интраамниотической инфекции/воспаления. Анализ объединенных образцов плазмы крови, собранных у 10 пациенток, реализовавших ПР, и 10 женщин контрольной группы выполнен с использованием количественной масс-спектрометрии без меток для профилирования протеома. Восемь представляющих интерес белков-кандидатов подтверждены анализами на основе ELISA и сгустка в общей когорте. Авторы получили следующие результаты: 91 белок был дифференциально экспрессирован ($p < 0,05$) в образцах плазмы крови, полученных от пациенток с ПР, из них 53 (58,2 %) были активированы, а 38 (41,8 %) были подавлены по сравнению с показателями в контрольных образцах. Проверочное исследование подтвердило, что плазма крови женщин, родивших спонтанно в течение 21 дня после отбора проб, содержала значительно более высокие уровни фактора свертывания крови V и более низкие уровни кальций-связывающего белка S100A9. Патогенетическими путями, связанными с 91 дифференциально экспрессированным белком, были активация X-рецептора печени / ретиноидного X-рецептора, передача сигналов острофазового ответа, активация фарнезоидного/ретиноидного X-рецептора, системы свертывания крови и системы комплемента. Так, протеомный анализ в этом исследовании выявил потенциальные биомаркеры (например, фактор свертывания крови V и S100A9) и определил необходимость изучения новых аспектов в молекулярном патогенезе и терапевтических мишенях, характерных для ПР, не связанных с инфекционно-воспалительными процессами [26].

ПРОТЕОМ МИКРОЧАСТИЦ МАТЕРИНСКОЙ КРОВИ

Согласно существующим представлениям анализ циркулирующих микрочастиц во время беременности обладает революционным потенциалом, поскольку представляет собой биопсию *in vivo* активных тканей плода. Циркулирующие экзосомы в материнской крови во время беременности и родов могут функционировать как коммуникаторы между фето-материнскими системами, перенося физиологический груз плода в ткани матки матери, вызывая иммунную активацию и определяя время родов,

а также подготавливая их к воспалительным изменениям, связанным с родами. Все эти функции повышают потенциал экзосом как биомаркеров связанных с беременностью функций [27].

Одно из первых исследований по изучению протеомных маркеров микрочастиц материнской крови в качестве предикторов ПР провели А.М. Ezrin и соавт. в 2015 г. Они идентифицировали 99 уникальных биомаркеров, ассоциированных с ПР, в микрочастицах крови женщин при сроке гестации 15–17 нед. Из 18 приоритетных маркеров только 3 в литературных источниках до этого исследования были обозначены как потенциальные предикторы ПР (α 1-антитрипсин, антитромбин и α 2-макроглобулин), и ни один из них не был идентифицирован в материнском кровотоке ранее 20-й недели беременности. Это исследование показывает с функциональной точки зрения, что многие из белковых маркеров, идентифицированных в когорте женщин с ПР, попали в профиль, связанный с презентацией антигена, гуморальными иммунными и воспалительными путями. Эти антигены непосредственно вовлечены в механизмы ответа ядерного фактора каппа-легкой цепи активированных В-клеток (NF- κ B) на повреждение. С учетом того, что беременность характеризуется сложным взаимодействием воспалительных событий, неудивительно, что модуляция NF- κ B, ключевой детерминанты родов, выступила в качестве ключевого признака в этом исследовании. Таким образом, подавление функции NF- κ B авторы предложили считать неотъемлемым путем, необходимым для поддержания нормальной беременности, и предположили, что преждевременная или aberrантная активация NF- κ B способствует ПР. Таким образом, белки пути NF- κ B могут быть полезными маркерами дисфункции, приводящей к ПР, необходимыми для понимания патофизиологии этого осложнения. Кроме того, данное исследование подтверждает эффективность использования мультиплексной протеомики на образцах, полученных из циркулирующих микрочастиц, для определения новых белковых биомаркеров. Ограничением исследования было то, что открытый (а не валидационный) протеом позволил оценить белки с высоким и средним содержанием, связанным с материнскими циркулирующими микрочастицами. В области микрочастиц остается неясным, являются ли эти белки интернализированным грузом, или они захвачены агрегацией везикул. Несмотря на это отмечена четкая дифференциация исследуемой когорты, статистически значимо отличающая группу ПР от группы срочных родов с помощью потенциально многочисленных механизмов [28].

D.E. Cantonwine и соавт. в 2016 г. оценивали протеом микрочастиц материнской плазмы крови, полученной при сроке 10–12 нед. беременности. В анализ включено 25 случаев спонтанных ПР на сроке 34 нед. и менее и 50 случаев срочных родов. Циркулирующие микрочастицы выделены из образцов крови женщин, полученных в I триместре беременности, и проанализированы

с помощью масс-спектрометрии с мониторингом множественных реакций на потенциальные белковые биомаркеры. Маркеры с надежной одномерной корреляцией со спонтанными ПР были дополнительно оценены на предмет их биологической значимости (с помощью комбинированного анализа функционального профиля/пути) и многомерной эффективности. В ходе исследования авторы получили следующие результаты: среди 132 оцененных белков 62 продемонстрировали устойчивую способность детектировать спонтанные ПР. Сетевой анализ дифференциальной зависимости выявил спонтанные паттерны коэкспрессии, связанные с ПР и ассоциированные с биологическими процессами воспаления и каскадом коагуляции. Линейное моделирование спонтанных ПР с использованием мультиплекса биомаркеров-кандидатов с фиксированной чувствительностью 80 % показало специфичность 83 % при медиане площади под кривой 0,89. Эти результаты указывают на большой потенциал разработки многомерных моделей на основе протеома микрочастиц крови для информативной стратификации риска ПР [29].

В работе австралийских и чилийских исследователей R. Menon и соавт. 2019 г. изучены изменения содержания протеомики экзосом материнской плазмы крови при ПР с учетом клинического фенотипа заболевания. Образцы собраны у женщин с доношенной беременностью без родовой деятельности ($n = 13$), с доношенной беременностью в момент родовой деятельности ($n = 11$), с преждевременным разрывом плодных оболочек при недоношенной беременности ($n = 8$) и с ПР ($n = 13$). Экзосомы, выделенные из плазмы крови центрифугированием в дифференциальной плотности с последующей эксклюзионной хроматографией характеризовали по морфологии (с помощью электронной микроскопии), количеству и размеру (с помощью анализа отслеживания наночастиц) и маркерам (с помощью вестерн-блоттинга). Количественный, независимый от информации подход [последовательное оконное получение всех теоретических масс-спектров (SWATH-MS)] использован для определения профиля белка в экзосомах. Ingenuity Pathway Analysis позволил выявить патогенетические пути, ассоциированные с белковым профилем, идентифицированным в экзосомах. Экзосомы материнской плазмы крови были сферическими, со средним диаметром 120 нм и положительными по экзосомальным белкам CD63 и TSG101 независимо от статуса беременности. Никаких отчетливых изменений в количестве экзосом в материнском кровотоке в группах не наблюдали. С помощью SWATH-MS идентифицировано 72 статистически значимо различавшихся белка в исследуемых группах. Биоинформатический анализ показал, что белки экзосом при реализации родовой деятельности как при ПР, так и при срочных родах в основном связаны с воспалительными и метаболическими сигналами. Полученные данные продемонстрировали, что гомеостатический дисбаланс, а также специфические воспалительные и эндокринные сигналы могут приводить к родовой

деятельности на любом сроке гестации. Таким образом, отражение физиологических изменений в экзосомах показывает перспективность их изучения в качестве биомаркеров и индикаторов клеточных функций при ПР [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования, представленные в данном обзоре литературы, продемонстрировали многообещающие результаты в отношении использования возможностей протеомики для определения потенциально действенных предикторов ПР. При поиске биомаркеров, в первую очередь, свою эффективность показали исследования материнской крови (сыворотки, плазмы, микрочастиц сыворотки или плазмы), поскольку на сегодняшний день получено множество данных о том, что изменения пептидно-белковых комплексов в образцах крови могут отражать реальные колебания концентраций белков и пептидов, напрямую ассоциированных с заболеванием. Еще одним немаловажным достоинством материнской крови является ее доступность для получения и изучения, так как она является наиболее распространенным в медицинской практике первичным клиническим образцом.

В то же время есть исследования, продемонстрировавшие возможность и эффективность изучения протеома и других биологических жидкостей беременной, таких как моча, амниотическая жидкость, цервикальная слизь, вагинальные выделения и слюна. В качестве альтернативы для поиска белковых маркеров также изучены образцы ткани (например, ткани шейки матки). В ходе данных исследований были получены данные о том, что биоптат ткани может более точно отражать патологический процесс. Однако несмотря на то что такой способ изучения может быть действенным, биомаркеры, найденные в ткани, в отличие от маркеров биологических жидкостей трудно использовать для рутинного клинического теста. Кроме того, исследователи отмечают, что в протеомах тканей преобладают структурные клеточные белки, подлежащие удалению до анализа, что может приводить к аналитическим ошибкам в дальнейшем. Таким образом, для успешного протеомного анализа необходимы тщательный выбор первичного образца, соответствующая пробоподготовка, а также скрупулезный подход к аналитическому и постаналитическому этапам, что также продемонстрировали приведенные в обзоре исследования.

Несмотря на то что подходы в данных работах не лишены недостатков, а полученные результаты подлежат дальнейшему изучению, выявленные в исследованиях неинвазивные биомаркеры являются патогенетически обоснованными и их анализ позволяет лучше понять молекулярные механизмы патогенеза акушерских осложнений. Экстраполирование новых данных на практику может быть реализовано в определении прогноза и способов профилактики в зависимости от различных клинических фенотипов развития ПР.

Таким образом, протеомика наряду с геномикой, транскриптомикой, метаболомикой и другими «-омными» технологиями является перспективным направлением для исследований и применения в акушерстве. В будущем будет важно изучить, поможет ли акушерам подход, объединяющий разные биологические уровни, прогнозировать развитие ПР на наиболее ранних этапах доклинического проявления и определять персонализированные стратегии «адаптированного» ведения беременности для каждой женщины и ее плода.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках гранта Российского научного фонда «Изучение в динамике транскриптомных и протеомных маркеров риска тяжелых осложнений беременности, приводящих к преждевременным родам» № 19–75–20033–П.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. *О.В. Пачулия* — концепция исследования, подбор и анализ статей, написание текста; *Е.С. Вашукова* — концепция исследования, написание текста; *Р.А. Илларионов, Т.Б. Постникова, А.Р. Мальцева, А.К. Попова, Е.А. Корнюшина, К.А. Оганян* — подбор и анализ статей, написание текста; *О.Н. Беспалова* — концепция исследования, редактирование текста, внесение окончательной правки; *А.С. Глотов* — концепция исследования, привлечение финансирования, научное руководство, редактирование текста.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Daskalakis G., Psarris A., Koutras A. et al. Maternal infection and preterm birth: from molecular basis to clinical implications // *Children*. 2023. Vol. 10. No. 5. P. 907. DOI: 10.3390/children10050907
2. Манухин И.Б., Фириченко С.В., Микаилова Л.У. и др. Прогнозирование и профилактика преждевременных родов: современное состояние проблемы // *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2016. № 3. С. 9–15. DOI: 10.17116/rosakush20161639-15
3. Риццо Д., Маппа И., Бицадзе В.О., и др. Прогнозирование преждевременных родов: оценка ультразвукового исследования шейки матки и цервикально-влагалищных биомаркеров // *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2020. Т. 75. № 4. С. 269–277. DOI: 10.15690/vramn1275
4. Oskovi Kaplan Z.A., Ozgu-Erdinc A.S. Prediction of preterm birth: maternal characteristics, ultrasound markers, and biomarkers: an updated overview // *J. Pregnancy*. 2018. Vol. 2018. DOI: 10.1155/2018/8367571
5. Wadon M., Modi N., Wong H.S. et al. Recent advances in the genetics of preterm birth // *Ann. Hum. Genet.* 2020. Vol. 84. No. 3. P. 205–213. DOI: 10.1111/ahg.12373
6. Gupta J.K., Alfirevic A. Systematic review of preterm birth multi-omic biomarker studies // *Expert. Rev. Mol. Med.* 2022. Vol. 24. P. 1–24. DOI: 10.1017/erm.2022.13
7. Никитина Н.А., Кирьянова М.А., Агеев М.Б. Современные протеомные технологии в изучении презкламписии // *Вопросы гине-*

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Этическое утверждение. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ АГиР им. Д.О. Отта (протокол № 97 от 27.06.2019).

ADDITIONAL INFORMATION

Funding. The study has been supported by a grant Russian Scientific Foundation “Study of the dynamics of transcriptomic and proteomic markers of the risk of severe pregnancy complications leading to premature birth” No. 19–75–20033–P.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Author contributions. *O.V. Pachuliia* — research concept, selection and analysis of articles, text writing; *E.S. Vashukova* — research concept, text writing; *R.A. Illarionov, T.B. Postnikova, A.R. Maltseva, A.K. Popova, E.A. Korniyushina, K.A. Oganyan* — selection and analysis of articles, text writing; *O.N. Bespalova* — research concept, editing text, making final edits; *A.S. Glatov* — research concept, fundraising, scientific supervision, text editing.

Thereby, all authors confirm that their authorship complies with the international ICMJE criteria (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, research, and preparation of the article, as well as read and approved the final version before its publication).

Ethics approval. The study was approved by the local Ethics Committee of the Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott (protocol No. 97 of 27.06.2019).

- кологии, акушерства и перинатологии. 2022. Т. 21. № 6. С. 86–92. DOI: 10.20953/1726-1678-2022-6-86-92
8. Kacerovsky M., Lenco J., Musilova I., et al. Proteomic biomarkers for spontaneous preterm birth: a systematic review of the literature // *Reprod. Sci.* 2014. Vol. 21. No. 3. P. 283–295. DOI: 10.1177/1933719113503415
9. Zhang Z., Wu S., Stenoien D.L., et al. High-throughput proteomics // *Annu. Rev. Anal. Chem.* 2014. Vol. 7. P. 427–454. DOI: 10.1146/annurev-anchem-071213-020216
10. Сазонова Н.Г., Макаренко Т.А., Оловяникова Р.Я., и др. Методики протеомного анализа и их роль в диагностике акушерской и гинекологической патологии // *Журнал акушерства и женских болезней*. 2019. Т. 68. № 1. С. 69–82. DOI: 10.17816/JOWD68169-82
11. Lo J.O., Reddy A.P., Wilmarth P.A., et al. Proteomic analysis of cervical vaginal fluid proteins among women in recurrent preterm labor // *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* 2014. Vol. 27. No. 12. P. 1183–1188. DOI: 10.3109/14767058.2013.852172
12. Chien C.W., Lo Y.S., Wu H.Y., et al. Transcriptomic and proteomic profiling of human mesenchymal stem cell derived from umbilical cord in the study of preterm birth // *Proteomics Clin. Appl.* 2020. Vol. 14. No. 1. DOI: 10.1002/prca.201900024
13. Tiensuu H., Haapalainen A. M., Tissarinen P., et al. Human placental proteomics and exon variant studies link AAT/SERPINA1 with

spontaneous preterm birth // *BMC Med.* 2022. Vol. 20. No. 1. P. 141. DOI: 10.1186/s12916-022-02339-8

14. Romero R., Espinoza J., Rogers W.T., et al. Proteomic analysis of amniotic fluid to identify women with preterm labor and intra-amniotic inflammation/infection: the use of a novel computational method to analyze mass spectrometric profiling // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2008. Vol. 21. No. 6. P. 367–388. DOI: 10.1080/14767050802045848

15. Gomes J., Au F., Basak A., et al. Maternal blood biomarkers and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis // *Crit. Rev. Toxicol.* 2019. Vol. 49. No. 6. P. 461–478. DOI: 10.1080/10408444.2019.1629873

16. Klein J., Buffin-Meyer B., Mullen W., et al. Clinical proteomics in obstetrics and neonatology // *Expert Rev. Proteomics.* 2014. Vol. 11. No. 1. P. 75–89. DOI: 10.1586/14789450.2014.872564

17. Hornaday K.K., Wood E.M., Slater D.M. Is there a maternal blood biomarker that can predict spontaneous preterm birth prior to labour onset? A systematic review // *PLoS One.* 2022. Vol. 17. No. 4. DOI: 10.1371/journal.pone.0265853

18. Esplin M.S., Merrell K., Goldenberg R., et al. Proteomic identification of serum peptides predicting subsequent spontaneous preterm birth // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011. Vol. 204. No. 5. P. 391–398. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.09.021

19. Parry S., Zhang H., Biggio J., et al. Maternal serum serpin B7 is associated with early spontaneous preterm birth // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2014. Vol. 211. No. 6. P. 678.e1–678.e12. DOI: 10.1016/j.ajog.2014.06.035

20. Gunko V.O., Pogorelova T.N., Linde V.A. Proteomic profiling of the blood serum for prediction of premature delivery // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2016. Vol. 161. No. 6. P. 829–832. DOI: 10.1007/s10517-016-3522-z

21. D'Silva A.M., Hyett J.A., Coorssen J.R. Proteomic analysis of first trimester maternal serum to identify candidate biomarkers potentially predictive of spontaneous preterm birth // *J. Proteomics.* 2018. Vol. 178. P. 31–42. DOI: 10.1016/j.jprot.2018.02.002

22. Huang J., Yang Y., He P. Serum apolipoprotein A-II and alpha-2-antiplasmin levels in midtrimester can be used as predic-

tors of preterm delivery // *J. Int. Med. Res.* 2020. Vol. 48. No. 9. DOI: 10.1177/0300060520952280

23. Markenson G.R., Saade G.R., Laurent L.C. et al. Performance of a proteomic preterm delivery predictor in a large independent prospective cohort // *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM.* 2020. Vol. 2. No. 3. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2020.100140

24. Lynch A.M., Wagner B.D., Deterding R.R., et al. The relationship of circulating proteins in early pregnancy with preterm birth // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016. Vol. 214. No. 4. P. 517.e1–517.e8. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.11.001

25. Hong S., Park K.H., Kim Y.M., et al. A protein microarray analysis of plasma proteins for the prediction of spontaneous preterm delivery in women with preterm labor // *Reprod. Sci.* 2020. Vol. 27. No. 5. P. 1187–1196. DOI: 10.1007/s43032-019-00114-4

26. Lee J.E., Park K.H., Kim H.J., et al. Proteomic identification of novel plasma biomarkers associated with spontaneous preterm birth in women with preterm labor without infection/inflammation // *PLoS One.* 2021. Vol. 16. No. 10. DOI: 10.1371/journal.pone.0259265

27. Bai K., Li X., Zhong J., et al. Placenta-derived exosomes as a modulator in maternal immune tolerance during pregnancy // *Front. Immunol.* 2021. Vol. 12. DOI: 10.3389/fimmu.2021.671093

28. Ezrin A.M., Brohman B., Willmot J., et al. Circulating serum-derived microparticles provide novel proteomic biomarkers of spontaneous preterm birth // *Am. J. Perinatol.* 2015. Vol. 32. No. 6. P. 605–614. DOI: 10.1055/s-0035-1547322

29. Cantonwine D.E., Zhang Z., Rosenblatt K., et al. Evaluation of proteomic biomarkers associated with circulating microparticles as an effective means to stratify the risk of spontaneous preterm birth // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016. Vol. 214. No. 5. P. 631.e1–631.e11. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.02.005

30. Menon R., Dixon C.L., Sheller-Miller S., et al. Quantitative proteomics by SWATH-MS of maternal plasma exosomes determine pathways associated with term and preterm birth // *Endocrinology.* 2019. Vol. 160. No. 3. P. 639–650. DOI: 10.1210/en.2018-00820

REFERENCES

1. Daskalakis G, Psarris A, Koutras A, et al. Maternal infection and preterm birth: from molecular basis to clinical implications. *Children.* 2023;10(5):907. DOI: 10.3390/children10050907

2. Manukhin IB, Firichenko SV, Mikailova LU, et al. Prediction and prevention of preterm birth: state-of-the-art. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2016;(3):9–15. (In Russ.) DOI: 10.17116/rosakush20161639-15

3. Rizzo G, Mappa I, Bitsadze VO, et al. Prediction of preterm birth: the role cervical assessment by ultrasound and cervico-vaginal biomarkers. *Annals of the Russian academy of medical sciences.* 2020;75(4):269–277. (In Russ.) DOI: 10.15690/vramn1275

4. Oskovi Kaplan ZA, Ozgu-Erdinc AS. Prediction of preterm birth: maternal characteristics, ultrasound markers, and biomarkers: an updated overview. *J Pregnancy.* 2018;2018. DOI: 10.1155/2018/8367571

5. Wadon M, Modi N, Wong HS, et al. Recent advances in the genetics of preterm birth. *Ann Hum Genet.* 2020;84(3):205–213. DOI: 10.1111/ahg.12373

6. Gupta JK, Alfirevic A. Systematic review of preterm birth multi-omic biomarker studies. *Expert Rev Mol Med.* 2022;24:1–24. DOI: 10.1017/erm.2022.13

7. Nikitina NA, Kiryanova MA, Ageev MB. Modern proteomic technologies in the study of pre-eclampsia. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2022;21(6):86–92. (In Russ.) DOI: 10.20953/1726-1678-2022-6-86-92

8. Kacerovsky M, Lenco J, Musilova I, et al. Proteomic biomarkers for spontaneous preterm birth: a systematic review of the literature. *Reprod Sci.* 2014;21(3):283–295. DOI: 10.1177/1933719113503415

9. Zhang Z, Wu S, Stenoien DL, et al. High-throughput proteomics. *Annu Rev Anal Chem.* 2014;7:427–454. DOI: 10.1146/annurev-anchem-071213-020216

10. Sazonova NG, Makarenko TA, Olovyannikova RY, et al. Proteomic analysis methods and their role in the diagnosis of obstetric and gynecological pathology. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2019;68(1):69–82. (In Russ.) DOI: 10.17816/JOWD68169-82

11. Lo JO, Reddy AP, Wilmarth PA, et al. Proteomic analysis of cervical vaginal fluid proteins among women in recurrent preterm labor. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27(12):1183–1188. DOI: 10.3109/14767058.2013.852172

12. Chien CW, Lo YS, Wu HY, et al. Transcriptomic and proteomic profiling of human mesenchymal stem cell derived from umbilical cord in the study of preterm birth. *Proteomics Clin Appl.* 2020;14(1). DOI: 10.1002/prca.201900024

13. Tiensuu H, Haapalainen AM, Tissarinen P, et al. Human placental proteomics and exon variant studies link AAT/SERPINA1 with spontaneous preterm birth. *BMC Med.* 2022;20(1):141. DOI: 10.1186/s12916-022-02339-8
14. Romero R, Espinoza J, Rogers WT, et al. Proteomic analysis of amniotic fluid to identify women with preterm labor and intra-amniotic inflammation/infection: the use of a novel computational method to analyze mass spectrometric profiling. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2008;21(6):367–388. DOI: 10.1080/14767050802045848
15. Gomes J, Au F, Basak A, et al. Maternal blood biomarkers and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Toxicol.* 2019;49(6):461–478. DOI: 10.1080/10408444.2019.1629873
16. Klein J, Buffin-Meyer B, Mullen W, et al. Clinical proteomics in obstetrics and neonatology. *Expert Rev Proteomics.* 2014;11(1):75–89. DOI: 10.1586/14789450.2014.872564
17. Hornaday KK, Wood EM, Slater DM. Is there a maternal blood biomarker that can predict spontaneous preterm birth prior to labour onset? A systematic review. *PLoS One.* 2022;17(4). DOI: 10.1371/journal.pone.0265853
18. Esplin MS, Merrell K, Goldenberg R, et al. Proteomic identification of serum peptides predicting subsequent spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(5):391–398. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.09.021
19. Parry S, Zhang H, Biggio J, et al. Maternal serum serpin B7 is associated with early spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(6):678.e1–678.e12. DOI: 10.1016/j.ajog.2014.06.035
20. Gunko VO, Pogorelova TN, Linde VA. Proteomic profiling of the blood serum for prediction of premature delivery. *Bull Exp Biol Med.* 2016;161(6):829–832. DOI: 10.1007/s10517-016-3522-z
21. D'Silva AM, Hyett JA, Coorssen JR. Proteomic analysis of first trimester maternal serum to identify candidate biomarkers potentially predictive of spontaneous preterm birth. *J Proteomics.* 2018;178:31–42. DOI: 10.1016/j.jprot.2018.02.002
22. Huang J, Yang Y, He P. Serum apolipoprotein A-II and alpha-2-antiplasmin levels in midtrimester can be used as predictors of preterm delivery. *J Int Med Res.* 2020;48(9). DOI: 10.1177/0300060520952280
23. Markenson GR, Saade GR, Laurent LC, et al. Performance of a proteomic preterm delivery predictor in a large independent prospective cohort. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020;2(3). DOI: 10.1016/j.ajogmf.2020.100140
24. Lynch AM, Wagner BD, Deterding RR, et al. The relationship of circulating proteins in early pregnancy with preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(4):517.e1–517.e8. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.11.001
25. Hong S, Park KH, Kim YM, et al. A protein microarray analysis of plasma proteins for the prediction of spontaneous preterm delivery in women with preterm labor. *Reprod Sci.* 2020;27(5):1187–1196. DOI: 10.1007/s43032-019-00114-4
26. Lee JE, Park KH, Kim HJ, et al. Proteomic identification of novel plasma biomarkers associated with spontaneous preterm birth in women with preterm labor without infection/inflammation. *PLoS One.* 2021;16(10). DOI: 10.1371/journal.pone.0259265
27. Bai K, Li X, Zhong J, et al. Placenta-derived exosomes as a modulator in maternal immune tolerance during pregnancy. *Front Immunol.* 2021;12. DOI: 10.3389/fimmu.2021.671093
28. Ezrin AM, Brohman B, Willmot J, et al. Circulating serum-derived microparticles provide novel proteomic biomarkers of spontaneous preterm birth. *Am J Perinatol.* 2015;32(6):605–614. DOI: 10.1055/s-0035-1547322
29. Cantonwine DE, Zhang Z, Rosenblatt K, et al. Evaluation of proteomic biomarkers associated with circulating microparticles as an effective means to stratify the risk of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(5):631.e1–631.e11. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.02.005
30. Menon R, Dixon CL, Sheller-Miller S, et al. Quantitative proteomics by SWATH-MS of maternal plasma exosomes determine pathways associated with term and preterm birth. *Endocrinology.* 2019;160(3):639–650. DOI: 10.1210/en.2018-00820

ОБ АВТОРАХ

* **Ольга Владимировна Пачулия**, канд. мед. наук;
адрес: Россия, 199034, Санкт-Петербург,
Менделеевская линия, д. 3;
ORCID: 0000-0003-4116-0222;
eLibrary SPIN: 1204-3160;
e-mail: for.olga.kosyakova@gmail.com

Елена Сергеевна Вашукова, канд. биол. наук;
ORCID: 0000-0002-6996-8891;
eLibrary SPIN: 2811-8730;
e-mail: vi_lena@list.ru

Роман Арионович Илларионов;
ORCID: 0000-0003-2711-748X;
eLibrary SPIN: 6901-3640;
e-mail: r.a.illarionov@gmail.com

Татьяна Борисовна Постникова;
ORCID: 0000-0002-8227-2629;
eLibrary SPIN: 5354-4640;
e-mail: ptb20@mail.ru

AUTHORS INFO

* **Olga V. Pachuliia**, MD, Cand. Sci. (Med.);
address: 3 Mendeleevskaya Line,
Saint Petersburg, 199034, Russia;
ORCID: 0000-0003-4116-0222;
eLibrary SPIN: 1204-3160;
e-mail: for.olga.kosyakova@gmail.com

Elena S. Vashukova, Cand. Sci. (Biol.);
ORCID: 0000-0002-6996-8891;
eLibrary SPIN: 2811-8730;
e-mail: vi_lena@list.ru

Roman A. Illarionov;
ORCID: 0000-0003-2711-748X;
eLibrary SPIN: 6901-3640;
e-mail: r.a.illarionov@gmail.com

Tatyana B. Postnikova, MD;
ORCID: 0000-0002-8227-2629;
eLibrary SPIN: 5354-4640;
e-mail: ptb20@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ОБ АВТОРАХ

Анастасия Романовна Мальцева;

ORCID: 0000-0002-5647-6783;

eLibrary SPIN: 9514-5746;

e-mail: nastya.chentsova@gmail.com

Анастасия Константиновна Попова;

ORCID: 0009-0008-3512-2557;

e-mail: stassi1997@mail.ru

Екатерина Амировна Корнюшина, канд. мед. наук;

eLibrary SPIN: 5844-1975;

e-mail: hapacheva@yandex.ru

Кристина Альбертовна Оганян, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0002-1206-6029;

eLibrary SPIN: 6276-4279;

e-mail: 2743856@mail.ru

Олеся Николаевна Беспалова, д-р мед. наук;

ORCID: 0000-0002-6542-5953;

eLibrary SPIN: 4732-8089;

e-mail: shiggerra@mail.ru

Андрей Сергеевич Глотов, д-р биол. наук;

ORCID: 0000-0002-7465-4504;

eLibrary SPIN: 1406-0090;

e-mail: anglotov@mail.ru

AUTHORS INFO

Anastasia R. Maltseva;

ORCID: 0000-0002-5647-6783;

eLibrary SPIN: 9514-5746;

e-mail: nastya.chentsova@gmail.com

Anastasia K. Popova;

ORCID: 0009-0008-3512-2557;

e-mail: stassi1997@mail.ru

Ekaterina A. Korniyushina, MD, Cand. Sci. (Med.);

eLibrary SPIN: 5844-1975;

e-mail: hapacheva@yandex.ru

Kristina A. Oganyan, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: 0000-0002-1206-6029;

eLibrary SPIN: 6276-4279;

e-mail: 2743856@mail.ru

Olesya N. Bepalova, MD, Dr. Sci. (Med.);

ORCID: 0000-0002-6542-5953;

eLibrary SPIN: 4732-8089;

e-mail: shiggerra@mail.ru

Andrey S. Glotov, Dr. Sci. (Biol.);

ORCID: 0000-0002-7465-4504;

eLibrary SPIN: 1406-0090;

e-mail: anglotov@mail.ru