

Характеристика биоресурсной коллекции биообразцов от беременных женщин на разных сроках гестации для поиска ранних биомаркеров осложнений беременности и перспективы ее научного использования

Пачулия О. В.¹, Илларионов Р. А.^{1,2}, Вашукова Е. С.¹, Мальцева А. Р.¹,
Постникова Т. Б.^{1,3}, Насыхова Ю. А.¹, Беспалова О. Н.¹, Глотов А. С.¹

¹ФГБНУ "НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта". Санкт-Петербург; ²ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный университет". Санкт-Петербург; ³СПб ГБУЗ "Родильный дом № 10". Санкт-Петербург, Россия

Цель. Клинико-анамнестическая характеристика биоресурсной коллекции биообразцов от беременных женщин на разных сроках гестации.

Материал и методы. Протопоподготовка биообразцов различного типа биоматериала для долгосрочного хранения; статический анализ клинико-анамнестических характеристик женщин, образцы которых включены в коллекцию.

Результаты. По состоянию на 01.09.2022г коллекция состоит из 16625 биообразцов различного типа биоматериала от 355 беременных женщин. Представлена клинико-анамнестическая характеристика женщин, образцы которых представлены в коллекции.

Заключение. Полученные высококачественные биообразцы могут быть использованы в различных фундаментальных и прикладных научных исследованиях по изучению как физиологического, так и патологического течения беременности. Особо перспективной представляется возможность поиска на платформе биоколлекции наиболее ранних биомаркеров осложнений гестации до возникновения акушерских осложнений и при развитии их клинических проявлений. В связи с этим важно иметь полные клинико-анамнестические данные, ассоциированные с биообразцами коллекции, для расширения возможностей применения коллекции и повышения качества проводимых исследований.

Ключевые слова: биобанкирование, беременность, биомаркеры осложнений беременности, биоресурсная коллекция.

Отношения и деятельность. Исследование поддержано грантом РНФ № 19-75-20033. Часть работ выполнена на базе РЦ "Центр Биобанк" Научного парка СПбГУ.

Поступила 06/09-2022

Рецензия получена 05/10-2022

Принята к публикации 13/10-2022



Для цитирования: Пачулия О. В., Илларионов Р. А., Вашукова Е. С., Мальцева А. Р., Постникова Т. Б., Насыхова Ю. А., Беспалова О. Н., Глотов А. С. 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):3399. doi:10.15829/1728-8800-2022-3399. EDN NCKBTW

Bioresource collection 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

Pachulia O. V.¹, Illarionov R. A.^{1,2}, Vashukova E. S.¹, Maltseva A. R.¹, Postnikova T. B.^{1,3}, Nasykhova Yu. A.¹, Bepalova O. N.¹, Glotov A. S.¹

¹D. O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology. Saint-Petersburg; ²Saint Petersburg State University. Saint-Petersburg; ³Maternity Hospital № 10. Saint-Petersburg, Russia

Aim. Clinical and anamnestic characterization of the bioresource collection of biosamples from pregnant women at different gestational ages.

Material and methods. Preparation of biosamples of various biomaterial types for long-term storage; static analysis of clinical and anamnestic characteristics of women whose samples are included in the collection.

Results. As of September 1, 2022, the collection consists of 16625 biosamples of various biomaterial types from 355 pregnant women. The clinical and anamnestic characteristics of women, samples of which are presented in the collection, are presented.

Conclusion. The resulting high-quality biosamples can be used in various basic and applied research to study both the physiological and pathological course of pregnancy. Particularly promising is the possibility of searching for the earliest biomarkers of gestational complications before the onset of obstetric complications. In this regard, it is important to have complete clinical and anamnestic data on biosamples of the collection in order to expand the possibilities of its use and improve the quality of ongoing research.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: r.a.illarionov@gmail.com

[Пачулия О. В. — врач акушер-гинеколог медико-генетического центра, ORCID: 0000-0003-4116-0222, Илларионов Р. А. — инженер-исследователь Биобанка "Генофонд", специалист РЦ "Центр Биобанк" Научного парка, ORCID: 0000-0003-2711-748X, Вашукова Е. С. — к.б.н., н.с. лаборатории геномики с группой биоресурсной коллекции отдела геномной медицины, ORCID: 0000-0002-6996-8891, Мальцева А. Р. — лаборант-исследователь лаборатории геномики с группой биоресурсной коллекции отдела геномной медицины, ORCID: 0000-0002-5647-6783, Постникова Т. Б. — м.н.с. отдела акушерства и перинатологии, врач акушер-гинеколог Женской консультации № 26, ORCID: 0000-0002-8227-2629, Насыхова Ю. А. — к.б.н., зав. лабораторией геномики с группой биоресурсной коллекции отдела геномной медицины, ORCID: 0000-0002-3543-4963, Беспалова О. Н. — д.м.н., зам. директора по научной работе, ORCID: 0000-0002-6542-5953, Глотов А. С. — д.б.н., руководитель отдела геномной медицины, ORCID: 0000-0002-7465-4504].

Keywords: biobanking, pregnancy, biomarkers of pregnancy complications, bioresource collection.

*Corresponding author:
r.a.illarionov@gmail.com

Relationships and Activities. The study was supported by Russian Science Foundation grant № 19-75-20033. Part of the work was carried out on the basis of the Bio-Bank Center of the Research Park of St. Petersburg State University.

Received: 06/09-2022

Revision Received: 05/10-2022

Accepted: 13/10-2022

Pachulia O. V. ORCID: 0000-0003-4116-0222, Illarionov R. A. * ORCID: 0000-0003-2711-748X, Vashukova E. S. ORCID: 0000-0002-6996-8891, Maltseva A. R. ORCID: 0000-0002-5647-6783, Postnikova T. B. ORCID: 0000-0002-8227-2629, Nasykhova Yu. A. ORCID: 0000-0002-3543-4963, Bespalova O. N. ORCID: 0000-0002-6542-5953, Glotov A. S. ORCID: 0000-0002-7465-4504.

For citation: Pachulia O. V., Illarionov R. A., Vashukova E. S., Maltseva A. R., Postnikova T. B., Nasykhova Yu. A., Bespalova O. N., Glotov A. S. Bioresource collection 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. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(11):3399. doi:10.15829/1728-8800-2022-3399. EDN NCKBTW

АФС — антифосфолипидный синдром, ГСД — гестационный сахарный диабет, ИМТ — индекс массы тела, ИЦН — истмико-цервикальная недостаточность, микроРНК — микро-рибонуклеиновая кислота, НГЭ — наружный генитальный эндометриоз, ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция, пиРНК — РНВ-рибонуклеиновая кислота ПМП — предполагаемая масса плода, ПР — преждевременные роды, РНК — рибонуклеиновая кислота, УЗИ — ультразвуковое исследование, ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение, COVID-19 — COrona Virus Disease 2019 (новая коронавирусная инфекция).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Биобанки являются современной платформой, обеспечивающей доступ к высококачественному биоматериалу, стандартизованному на всех этапах получения образцов.
- Коллекция биообразцов полученных от беременных женщин на разных сроках гестации, и наличие данных анамнеза, клинико-лабораторного, инструментального обследований и данных об исходе беременности позволят обеспечить системный подход в различных исследованиях.

Что добавляют результаты исследования?

- Создана и охарактеризована уникальная биоресурсная коллекция биообразцов от беременных женщин на разных сроках гестации для поиска ранних биомаркеров осложнений беременности. Представлены клинико-анамнестические данные беременных женщин.
- Биоресурсная коллекция может быть использована в фундаментальных и прикладных научных исследований, валидационных экспериментах.

Key messages

What is already known about the subject?

- Biobanks are a modern platform that provides access to high-quality biomaterial, standardized at all stages of obtaining samples.
- A collection of biosamples obtained from pregnant women at different gestational ages, and the availability of anamnesis, clinical and paraclinical data and information on the outcome of pregnancy will ensure a systematic approach in various studies.

What might this study add?

- A unique bioresource collection of biosamples from pregnant women at different gestational ages was created and characterized to search for early biomarkers of pregnancy complications. Clinical and anamnestic data of pregnant women are presented.
- Bioresource collection can be used in basic and applied research, validation experiments.

Введение

В настоящее время происходит смена парадигм в подходах и методологиях проведения клинических и научных исследований. Одной из причин таких изменений является появление и развитие нового направления — биобанкирования образцов различного типа биоматериала. Биобанки уже сегодня являются современной платформой, обеспечивающей доступ к высококачественному биоматериалу, стандартизованному на всех этапах получения образцов. Основным преимуществом биобанков является возможность многократно-

го применения биоматериала в различных исследованиях [1]. Особенно это важно при получении уникального биоматериала от сложных когорт исследуемых, к которым, в первую очередь, относятся беременные [2, 3].

Для обеспечения современных потребностей проведения фундаментальных и прикладных научных исследований в области акушерства, гинекологии и неонатологии была создана "Коллекция биообразцов от беременных женщин на разных сроках гестации для поиска ранних биомаркеров осложнений беременности", не имеющая аналогов

в Российской Федерации. В настоящее время существуют лишь отдельные коллекции биообразцов, собираемые в интересах выполнения конкретных научных работ. Сбор биологического материала происходит по различным протоколам, без единой стандартизации, а также зачастую после проведения исследования хранится в ненадлежащих условиях, что сокращает возможность его использования в других исследованиях.

Созданная биоресурсная коллекция включает в себя образцы венозной крови (цельная кровь, плазма и сыворотка крови), мочи, пуповинной крови (цельная кровь) и биоптатов плацентарной ткани женщин с различной акушерской патологией (преэклампсия, гестационный сахарный диабет (ГСД), задержка развития плода и др.) и с неосложненным течением беременности. Сбор биологического материала проводится в соответствии с разработанными стандартными операционными процедурами, что позволяет значительно повысить его качество и снизить частоту ошибок в исследовании, связанных с преаналитическим этапом. Непосредственно сбор биологических образцов совмещается с плановыми диагностическими мероприятиями (взятие крови на анализ и т.п.), которые проводятся в стационарных условиях и не доставляют больших неудобств беременной женщине. Выполняемые систематизация и проверка качества, а также наличие низкотемпературных холодильных установок с необходимыми режимами хранения обеспечивают длительную сохранность биологического материала и возможность его использования в других исследованиях, в т.ч. сторонними организациями при выполнении совместных проектов. Собранные в динамике различные типы образцов биологического материала (венозная кровь, пуповинная кровь, плацентарная ткань) и наличие данных анамнеза, результатов клиничко-лабораторного, инструментального обследований и данных об исходе беременности, позволяют обеспечить системный подход к реализации планируемых исследований.

В статье представлен результат 4-летней работы по созданию, пополнению и поддержанию коллекции биообразцов от беременных женщин на разных сроках гестации для поиска ранних биомаркеров осложнений беременности с особым вниманием на представление сопровождающей биообразцы клиничко-анамнестической информации. Ранее было опубликовано подробное описание особенностей создания данной коллекции, которое включает в себя этапы подготовки, сбор биоматериала, пробоподготовку, хранение и контроль качества биообразцов [4]. В настоящей работе более подробно представлена клиничко-анамнестическая характеристика женщин, образцы которых включены в коллекцию.

Материал и методы

По состоянию на 01.09.2022г коллекция включает 16625 биообразцов различного типа биоматериал от 355 беременных женщин. От одного донора (пациентки) были собраны образцы в I, II и III триместрах и после родоразрешения. В I триместре был собран биоматериал от всех пациенток, во II триместре — от 274, в III — от 182, после родоразрешения — от 82. Исследование одобрено этическим комитетом при ФГБНУ "НИИ АГиР им. Д. О. Отта" (протокол № 97 от 27.06.2019г). Информированное согласие было подписано всеми женщинами до их включения в исследование и обработки их персональных и медицинских данных. Количество биообразцов представлено в таблице 1.

Первичным биоматериалом в I, II и III триместрах являются венозная периферическая кровь (сбор осуществляется в две вакуумные пробирки с K2-этилендиаминотетрауксусной кислотой и в одну пробирку с активатором свертывания крови) и моча. После родоразрешения дополнительно были собраны биоптаты ткани плаценты и пуповинная кровь. Взятие, обработка биоматериала перед хранением и хранение проводились согласно заранее разработанным стандартным операционным процедурам. После взятия биоматериала первичную обработку проводили в течение 2 ч. Методы и условия пробоподготовки, хранения и контроля качества описаны ранее [4]. Типы биоматериала, количество аликвот, объем и условия пробоподготовки и хранения представлены в таблице 2.

Статистический анализ клиничко-анамнестических данных выполнен с использованием Statistica 10.0 (StatSoft, Inc., США). Непрерывные переменные представлены как среднее $\pm$ стандартная ошибка.

Результаты и обсуждение

В исследование приняли участие 355 беременных женщин на ранних сроках гестации. Средний срок беременности при вступлении в исследование составил $11 \pm 1,4$ нед. с разбросом от 9 до 14 нед. беременности. У наибольшего числа пациенток беременность была одноплодная — 91,6% ($n=325$), многоплодная беременность — у 8,4% ($n=30$) женщин.

Общие и анамнестические данные. Возраст беременных варьировал от 19 до 47 лет, при этом средний возраст составил $33,2 \pm 2,26$ лет. Первородящие и повторнородящие беременные были представлены примерно в равном соотношении — 183 (51,6%) и 172 (48,4%), соответственно. У повторно беременных среднее число беременностей в анамнезе составило $2,8 \pm 1,27$, при этом наименьшее число беременностей в анамнезе было 1, наибольшее — 8. У повторнородящих среднее число родов в анамнезе составило $1,4 \pm 1,02$, при этом наименьшее число родов в анамнезе было 1, наибольшее — 5. У 19,2% ($n=68$) женщин, беременность наступила в результате экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). При этом, среднее число неудачных попыток ЭКО в анамнезе у женщин, включенных в исследование, составило $3,6 \pm 1,52$, с разбросом от 1 до 7 неудачных попыток в анамнезе.

Таблица 1

Биообразцы беременных на разных сроках гестации и родильниц, представленные в коллекции

Тип биоматериала	I триместр	II триместр	III триместр	После родоразрешения	Итого
Цельная кровь	1377	—	—	—	1377
Плазма	1392	1109	717	248	3466
Сыворотка	1717	1295	794	343	4149
Лейкоцитарная пленка	674	520	344	156	1694
Цельная кровь со стабилизатором РНК	686	537	336	148	1707
Моча	1388	1095	717	278	3478
Плацента	—	—	—	82	82
Плацента со стабилизатором РНК	—	—	—	155	155
Пуповинная кровь	—	—	—	305	305
Пуповинная кровь со стабилизатором РНК	—	—	—	152	152
Итого					16565

В обследованной когорте женщин частота невынашиваний беременности в анамнезе составила 37,1% (n=132) и была в 2-2,5 раза выше по сравнению с частотой в популяции (15-27%), согласно представленными в литературе данными [5]. Вероятно, такая частота связана с высокой обращаемостью пациенток как со спорадическим, так и привычным невынашиванием за помощью в НИИ АГиР им. Д. О. Отта к специалистам, традиционно практический и научный интерес которых связан с проблемой невынашивания. Среднее число невынашиваний в анамнезе у беременных составило $1,8 \pm 0,96$, при этом наименьшее число потерянных беременностей в анамнезе — 1, наибольшее — 4. Среднее число медицинских аборт в анамнезе составило $0,3 \pm 0,8$, все были выполнены на ранних сроках гестации (до 12 нед. беременности). Только у одной беременной медицинский аборт был выполнен при сроке гестации 21/22 нед. в связи с врожденным пороком развития плода (гастрошизис). Среди включенных в исследование пациенток у 7,6% (n=27) в анамнезе были спонтанные преждевременные роды (ПР), при этом наибольшее число ПР, произошедших у одной женщины, составило 3. У данных беременных предыдущие беременности осложнялись тяжелыми патологиями беременности: преэклампсия в анамнезе была у 5,1% (n=18) женщин. Антенатальная гибель плода (гибель плода до родов) в анамнезе была у 2,3% (n=8), а интранатальная гибель (гибель плода в родах) в анамнезе у 0,9% (n=3), основной причиной которых были тяжелые осложнения беременности, такие как преэклампсия, ГСД и преждевременная отслойка плаценты.

Гинекологические заболевания. В исследуемой группе была проанализирована частота хронических пролиферативных заболеваний (наружный генитальный эндометриоз (НГЭ), аденомиоз, миома матки), воспалительных заболеваний органов малого таза (хронический аднексит, хронический эндометрит), хирургических гинекологических

вмешательств (диатермоэлектрокоагуляция шейки матки, гистероскопия, выскабливание полости матки) и др. Наиболее часто встречавшейся гинекологической патологией в данной группе была миома матки, которая была выявлена у 59 (16,6%) женщин. Другим часто встречающимся пролиферативным заболеванием был НГЭ в 12,1% (n=43), при этом аденомиоз имел место у 3,1% (n=11) данных женщин. Частота воспалительных заболеваний органов малого таза, представленных хроническим эндометритом и хроническим аднекситом, составила 11,6 (n=41) и 4,2% (n=15), соответственно. Синдром поликистозных яичников был установлен у 3,9% (n=14) беременных, включенных в исследование. Внутриматочная патология в анамнезе была у 3,9% женщин: полип эндометрия 2,3% (n=8), гиперплазия эндометрия 1,7% (n=5). Внутриматочные вмешательства (выскабливание полости матки, гистероскопия, в т.ч. диагностическая) были в анамнезе у 30,9% (n=110) женщин, а оперативное лечение патологии шейки матки — диатермоэлектроэксцизия — у 0,9% (n=3) пациенток.

Экстрагенитальные заболевания. Антропометрические показатели женщин в исследуемой группе значительно варьировали: наименьшая масса тела у женщин составила 44 кг, наибольшая — 102,8 кг, при этом средний показатель составил $64,5 \pm 3,52$ кг. Индекс массы тела (ИМТ) соответственно также варьировал от 17,6 до 37,9 кг/м², средний индекс составил $23,4 \pm 2,06$ кг/м². Распространенность избыточной массы тела (ИМТ >25-30 кг/м²) и ожирения (ИМТ >30 кг/м²) составила 14,7 (n=52) и 7,6% (n=27), соответственно, а дефицит массы тела (ИМТ <18 кг/м²) — 2,8% (n=10).

При анализе частоты экстрагенитальных заболеваний у беременных, с наибольшей частотой встречались патологические процессы щитовидной железы, представленные в 70% случаев гипопункциональными состояниями, — 15,8% (n=56). Следующим наиболее часто встречающимся заболева-

Таблица 2

Типы биоматериала в коллекции, количество аликвот, объем и условия пробоподготовки

Тип образца	Количество аликвот	Метод обработки	Объем, мкл	Условия хранения
Цельная кровь	4	—	950	Замораживание при -80° С
Плазма	4	Центрифугирование 1600 g, 4° С, 10 мин; центрифугирование 2500 g, 4° С, 10 мин	950	Замораживание при -80° С
Лейкоцитарная пленка	2	Центрифугирование 1600 об./мин, 4° С; буфер для лизиса эритроцитов; фосфатный буфер; реагент для стабилизации РНК в тканях "RNALater"	100	Хранение при 4° С на ночь, далее замораживание при -80° С
Сыворотка	6	Центрифугирование 3000 g, 4° С, 20 мин	650	Замораживание при -80° С
Цельная кровь со стабилизатором РНК	2	Реагент для стабилизации РНК в "Inogene"	4500	Хранение при комнатной температуре 18-25° С в течение 24-72 ч, далее хранение в морозильной камере холодильника при -20° С в течение 24 ч, затем замораживание при -80° С
Моча	4	Центрифугирование 3000 g, 4° С, 20 мин	4500	Замораживание при -80° С
Пуповинная кровь	4	—	950	Замораживание при -80° С
Пуповинная кровь со стабилизатором РНК	2	Реагент для стабилизации РНК в "Inogene"	4500	Хранение при комнатной температуре 18-25° С в течение 24-72 ч, далее хранение в морозильной камере холодильника при -20° С в течение 24 ч, затем замораживание при -80° С
Плацента	1	—	—	В парах жидкого азота при -180° С
Плацента со стабилизатором РНК	2	Реагент для стабилизации РНК в тканях "RNALater"	—	Хранение при 4° С на ночь, далее замораживание при -80° С

нием был хронический цистит, который установлен у 14,9% (n=53) женщин. Другие патологические состояния мочевыводящих путей встречались также часто: бессимптомная бактериурия у 5,9% (n=21), хронический пиелонефрит у 7,9% (n=28), мочекаменная болезнь у 1,7% (n=6).

Нарушения углеводного обмена, выявленные до беременности, в исследуемой когорте встречались часто, что также связано с наличием в НИИ АГиР им. Д. О. Отта диабетического Центра и возможностью включения в исследование пациенток с сахарным диабетом 1 и 2 типов, которые в группе составили 9,6 (n=34) и 1,9% (n=7), соответственно.

Сердечно-сосудистые заболевания, выявленные у беременных, в основном были представлены гипертонической болезнью в 6,2% (n=22), варикозной болезнью в 8,7% (n=31). Венозные тромбозные осложнения (тромбоз глубоких вен) в анамнезе были у 1,7% (n=6) женщин, что было связано с включением пациенток с установленным антифосфолипидным синдромом (АФС). При этом АФС был у 7,3% (n=26), наследственная тромбофилия — у 6,2% (n=22) беременных.

Гестационные осложнения. Анализ патологических состояний при беременности и гестационных осложнений показал, что избыточная прибавка веса при беременности (>12 кг при одноплодной,

>21 кг при многоплодной беременности) встречалась у 32,9% (n=117). Средняя прибавка веса в исследуемой группе составила 11,4±2,28 кг, при этом были пациентки, которые потеряли в весе за время беременности: наибольшая потеря за всю беременность составила 4 кг, а наибольшая прибавка в весе составила 22 кг. Анемия беременных различной степени тяжести встречалась в 46,2% (n=164). У 37,4% (n=133) женщин течение беременности на ранних сроках осложнилось угрозой прерывания беременности (угрожающим выкидышем до 22 нед. беременности), у 20,9% (n=71) — угрожающими преждевременными родами (>22 нед. беременности). Такие высокие показатели осложненного течения беременности, как на ранних, так и поздних сроках гестации, были, вероятно, связаны с тем, что ~35% пациенток были привлечены в исследование в период госпитализации в отделение патологии беременности НИИ АГиР им. Д. О. Отта по различным показаниям.

У 8,7% (n=31) женщин при беременности по данным ультразвукового исследования (УЗИ) была установлена истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН), которая была диагностирована при укорочении длины шейки матки <25 мм. У 6,2% (n=22) беременных коррекция ИЦН потребовала установки акушерского пессария, у 1,7% (n=6) была

проведена хирургическая коррекция: на шейку матки был наложен циркулярный шов (цирклиж).

Нарушение углеводного обмена при беременности встречалось в 12,8% случаев: ГСД с корректируемыми уровнями гликемии при помощи диетотерапии был выявлен у 10,4% (n=37), ГСД, потребовавший назначения инсулинотерапии, был диагностирован у 2,4% (n=9) беременных. Течение беременности у 8,7% (n=31) осложнилось гипертензивными расстройствами (преэклампсия умеренная и тяжелая), у 0,56% (n=2) женщин, беременность осложнилась тяжелым, жизнеугрожающим состоянием — HELLP-синдромом — HELLP-синдром включает в себя гемолиз (H — hemolysis), повышение активности печеночных ферментов (EL — elevated liver enzymes) и снижение числа тромбоцитов (LP — low platelet count).

В исследуемой группе у 3,4% (n=12) женщин был выявлен холестатический гепатоз беременных. По данным УЗИ при беременности в 10,4% случаев было выявлено аномальное количество околоплодных вод: многоводие у 8,7% (n=31) женщин, маловодие у 1,7% (n=6). Также по данным УЗИ у 3,4% (n=12) была установлена задержка роста плода (отмечается замедление показателей прироста предполагаемой массы плода и/или окружности живота <10-го процентиля в сочетании с патологическим кровотоком по данным УЗ-доплерографии или значения предполагаемой массы плода и/или окружности живота).

При беременности женщины данной когорты перенесли инфекционные процессы: у 16,3% (n=58) женщин была установлена острая респираторная вирусная инфекция, у 15,5% (n=55) под-

Таблица 3

Клиническая характеристика данных, ассоциированных с образцами биоресурсной коллекции

Категории показателей	Показатели	n=355	
		n	%
Настоящая беременность	Одноплодная	325	91,6
	Многоплодная	30	8,4
	Беременность ЭКО	68	19,2
Паритет родов	Первородящие	183	51,6
	Повторнородящие	172	48,4
	Невынашивание в анамнезе	132	37,1
	Аntenатальная гибель плода в анамнезе	6	1,7
	Интранатальная гибель плода в анамнезе	2	0,6
Гинекологические заболевания и оперативные вмешательства	Синдром поликистозных яичников	15	4,3
	НГЭ	43	12,1
	Аденомиоз	11	3,1
	Миома матки	52	16,6
	Хронический эндометрит	41	11,6
	Хронический аднексит	15	4,2
	Полип эндометрия	8	2,3
	Гиперплазия эндометрия	5	1,7
	Внутриматочные вмешательства	110	30,9
	Диатермоэлектрокоагуляция шейки матки	3	0,9
Экстрагенитальные заболевания	Ожирение, ИМТ >30 кг/м ²	52	14,7
	Избыток массы тела, ИМТ >25-30 кг/м ²	27	7,6
	Дефицит массы тела, ИМТ <18 кг/м ²	10	2,8
	Сахарный диабет 1 типа	34	9,6
	Сахарный диабет 2 типа	7	1,9
	Гипертоническая болезнь	22	6,2
	АФС	26	7,3
	Наследственная тромбофилия	22	6,2
	Варикозная болезнь	31	8,7
	Бактериурия бессимптомная	21	5,9
	Хронический цистит	53	14,9
	Хронический пиелонефрит	28	7,9
	Мочекаменная болезнь	6	1,7
	Патология щитовидной железы	56	15,8

Таблица 3. Продолжение

Категории показателей	Показатели	n=355	
		n	%
Гестационные осложнения	Патологическая прибавка веса	17	32,9
	Анемия беременных	64	46,2
	Угрожающий выкидыш (до 22 нед.)	33	37,4
	Угрожающие ПР (>22 нед.)	71	20,9
	ГСД (диетотерапия)	37	10,4
	ГСД (инсулинолечение)	9	2,4
	Преэклампсия	31	8,7
	HELLP-синдром	2	0,56
	Гепатоз беременных	12	3,4
	Многоводие	31	8,7
	Маловодие	6	1,7
Манипуляции и операции при беременности	ИЦН	31	8,7
	Установлен акушерский пессарий	22	6,2
Фетальные осложнения	Наложено шов на шейку матки	6	1,7
	Синдром задержки развития плода	12	3,4
Инфекции при беременности	Антенатальная гибель плода	2	0,56
	Острая респираторная вирусная инфекция при беременности	58	16,3
Категории показателей	Новая коронавирусная инфекция COVID-19	55	15,5
	Показатели	n=274	
Течение родов и осложнения	Роды самостоятельные	n	%
	Преждевременное излитие околоплодных вод	187	68,3
	Преждевременные роды	37	13,5
	Преждевременные роды	37	13,5
	Слабость родовой деятельности	17	6,2
	Быстрые и стремительные роды	3	1,1
Оперативное родоразрешение	Хориоамнионит в родах	2	0,73
	Роды оперативным путем	87	31,7
	Плановое кесарево сечение	61	22,2
	Экстренное кесарево сечение	26	9,5
Показания к оперативному родоразрешению	Рубец на матке	19	21,8
	Преэклампсия	14	16,1
	Многоплодная беременность	17	19,5
	Отсутствие оптимальной готовности к родам родовых путей	6	6,9
	Экстрагенитальная патология	7	8,1
	Осложнения, связанные с сахарным диабетом	11	12,6
	Отслойка плаценты	2	2,3
	Отягощенный акушерский анамнез	2	2,3
	Внутриутробная гипоксия плода	3	3,5
Категории показателей	Показатели	n=296	
	Показатели	n	%
Состояние новорожденных	Асфиксия новорожденных (легкая степень)	3	1
	Асфиксия новорожденных (средняя степень)	5	1,7
	Внутриутробная инфекция	4	1,4

Примечание: АФС — антифосфолипидный синдром, ГСД — гестационный сахарный диабет, ИМТ — индекс массы тела, ИЦН — истмико-цервикальная недостаточность, НГЭ — наружный генитальный эндометриоз, ПР — преждевременные роды, ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение, COVID-19 — COroNa VIrus Disease 2019 (новая коронавирусная инфекция).

тверждено заболевание новой коронавирусной инфекцией (COVID-19 — COroNa VIrus Disease 2019). Низкие показатели заболеваемости COVID-19 в большей степени связаны с началом сбора биоресурсной коллекции в допандемийный период.

Течение родов и осложнения. Данные об исходах беременности получены у 285 женщин. У 4,0% (n=11) женщин беременность прервалась на ранних сроках (до 12 нед. гестации): в 72,7% (n=8) случаях произошел спонтанный выкидыш,

в 27,3% (n=3) — неразвивающаяся беременность. У 2 женщин произошла антенатальная гибель плода при сроке 25 и 26 нед. гестации, основными причинами которой в первом случае послужил декомпенсированный сахарный диабет 1 типа, во втором — АФС. От участия в исследовании по различным причинам отказались 19 беременных. Структура отказов и анализ причин изложен в статье, где проанализирован менеджмент качества сбора биообразцов и ассоциированных с ними данных [6].

В настоящее время беременность пролонгируется у 49 женщин, роды произошли у 274 женщин. Самостоятельные роды произошли у 68,3% (n=187) беременных. Спонтанные роды начались с преждевременного излития околоплодных вод у 80 (29,2%) беременных. Преждевременные роды (с 22 до 36 нед. 6/7 дней гестации) произошли у 13,5% (n=37) участниц исследования, из которых у 7,7% (n=21) были спонтанными (начались со схваток или преждевременного излития околоплодных вод) и 5,8% (n=16) индуцированных (досрочное родоразрешение в связи с медицинскими показаниями со стороны матери или плода). Течение родов осложнилось аномалией родовой деятельности — ее слабостью в 6,2% (n=17) случаев. Быстрые роды произошли у 1,1% (n=3) из всех беременных. В течение родов у 0,73% (n=2) беременных был установлен хориоамнионит (воспаление хориона и амниона с инфицированием околоплодной жидкости). Оперативным путем были родоразрешены 87 (31,7%) беременных. Такой высокий процент операции кесарева сечения в группах был связан с включением беременных с отягощенным акушерским и гинекологическим анамнезом, серьезной патологией до беременности (сахарный диабет 1 типа, АФС), пациенток с многоплодной беременностью. Плановое кесарево сечение было выполнено у 22,2% (n=61), экстренное кесарево сечение у 9,5% (n=26) женщин. Наиболее частыми показаниями для оперативного родоразрешения были: рубец на матке после операции кесарева сечения в анамнезе в 21,8% (n=19) случаев, многоплодная беременность — в 19,5% (n=17), преэклампсия — в 16,1% (n=14), осложнения, связанные с сахарным диабетом — в 12,6% (n=11), экстрагенитальная патология — в 8,1% (n=7), отсутствие биологической готовности к родам — в 6,9% (n=6), внутриутробная гипоксия плода — в 3,5% (n=3), отслойка нормально расположенной плаценты — в 2,3% (n=2), отягощенный акушерский анамнез (антенатальная гибель плода в анамнезе) — в 2,3% (n=2), другие — в 6,9% случаев (n=6).

Состояние новорожденных. От 274 беременностей родилось 296 детей: 21 были многоплодные роды, из них одни роды трихориальной триамниотической тройней. Масса детей при рождении варь-

ировала от 1120 до 4760 г и, в среднем, составила 3344,3±560,3 г. Средний балл по шкале Апгар на 1 мин (Апгар 1) составил 7,6±0,86 баллов, при этом наиболее низкая оценка составила 4 балла, наибольшая 9 баллов. На 5 мин (Апгар 2) средний балл составил 8,3±0,90, наименьший — 5 баллов, наибольший — 10 баллов. Асфиксия новорожденных была установлена в 2,7% (n=8) случаев, при этом 1% (n=3) случаев пришлось на асфиксию легкой степени и 1,7% (n=5) на асфиксию средней степени. Тяжелой асфиксии среди новорожденных установлено не было. Синдром дыхательных расстройств, потребовавший интубации и искусственной вентиляции легких новорожденных, во всех случаях был связан с нарушениями адаптационных механизмов в связи с недоношенностью детей. Основные клинические данные, ассоциированные с образцами представлены в таблице 3.

Заключение

Описанная в настоящей статье коллекция включена в 2022г в состав уникальной научной установки УНУ "Репродуктивное здоровье человека" (регистрационный номер УНУ_3076082) биобанка "Генофонд" ФГБНУ "НИИ АГиР им. Д. О. Отта". Создание коллекции направлено на разработку комплексного инновационного подхода к анализу влияния экогенетических факторов на популяционную заболеваемость социально-значимых форм акушерских патологий с учетом этнической принадлежности, возраста, пола, условий проживания, питания и полиморфизма генов человека. Особо перспективной представляется возможность поиска на платформе биокolleкции наиболее ранних биомаркеров осложнений гестации, т.к. образцы у беременных были получены проспективно на ранних сроках беременности, до возникновения акушерских осложнений и далее при развитии их клинических проявлений. Коллекция может служить источником валидационных выборок беременных женщин в течение всего срока гестации. На базе коллекции выполнена работа по определению профиля микроРНК (микро-рибонуклеиновая кислота) и пиРНК (PIWI-рибонуклеиновая кислота, обнаруживаемая в комплексах с белками семейства Piwi) во время беременности с течением срока гестации в сыворотке и плазме крови при физиологической беременности, были определены особенности профиля микроРНК и пиРНК в плазме и сыворотке крови, отличие в профиле микроРНК и пиРНК в I, II и III триместрах [7, 8]. Также выполнена работа по определению эффективности CRD-теста (окрашивание Конго красным, Congo Red Dot) при преэклампсии в моче. На основании полученных данных выявили, что CRD-тест позволяет диагностировать патологическое состояние преэклампсии на 19-20 нед. беременности.

На сегодняшний день ведутся исследования профиля микроРНК при преэклампсии, ГСД и преждевременных родов у беременных на ранних и средних сроках гестации. Помимо транскриптомных, выполняются протеомные исследования по определению уровня амилоидных белков в моче у пациенток с преэклампсией и при здоровой беременности. Развитие и исследование коллекции образцов позволит изучить физиологические особенности течения беременности, патоген-

нетические механизмы развития гестационных осложнений, разработать методы профилактики, диагностики и лечения акушерских осложнений, имеющих не только медицинское, но и социальное значение.

Отношения и деятельность. Исследование поддержано грантом РНФ № 19-75-20033. Часть работ выполнена на базе РЦ "Центр Биобанк" Научного парка СПбГУ.

Литература/References

1. Anisimov SV, Meshkov AN, Glotov AS, et al. National Association of Biobanks and Biobanking Specialists: New Community for Promoting Biobanking Ideas and Projects in Russia. *Biopreserv Biobank*. 2021;19(1):73-82. doi:10.1089/bio.2020.0049.
2. Payne P. Including Pregnant Women in Clinical Research: Practical Guidance for Institutional Review Boards. *Ethics Hum Res*. 2019;41(6):35-40. doi:10.1002/eahr.500036.
3. González-Duarte A, Zambrano-González E, Medina-Franco H, et al. The research ethics involving vulnerable groups. *Rev Invest Clin*. 2019;71(4):217-25. doi:10.24875/RIC.19002812.
4. Illarionov RA, Kosyakova OV, Vashukova ES, et al. Collection of samples from women at different stages of pregnancy to search for early biomarkers of preterm birth. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(6):2708. (In Russ.) Илларионов Р. А., Косякова 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. doi:10.15829/1728-8800-2020-2708.
5. Dobrokhotova YuE, Lutsenko NN, Zimina OA. Miscarriage. The role of DNA repair genes. *Obstetrics and gynecology*. 2015; 9:5-13. (In Russ.) Доброхотова Ю. Э., Луценко Н. Н., Зимина О. А. Невынашивание беременности. Роль генов репарации ДНК. *Акушерство и гинекология*. 2015;9:5-13.
6. Pachulia OV, Illarionov RA, Vashukova ES, et al. Quality management of biosampling and data collection from women at different stages of pregnancy for the search for early biomarkers of preterm birth: predicting errors and risk management. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(8):3107. (In Russ.) Пачулия О. В., Илларионов Р. А., Вашукова Е. С. и др. Менеджмент качества сбора биообразцов и ассоциированных с ними данных у беременных на разных сроках гестации для поиска ранних биомаркеров преждевременных родов: прогнозирование ошибок и управление рисками. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(8):3107. doi:10.15829/1728-8800-2021-3107.
7. Vashukova ES, Kozyulina PY, Illarionov RA, et al. High-Throughput Sequencing of Circulating MicroRNAs in Plasma and Serum during Pregnancy Progression. *Life*. 2021;11:1055. doi:10.3390/life11101055.
8. Glotov AS, Kozyulina PY, Vashukova ES, et al. Pilot study of changes in the level of piRNA in plasma and serum in women at different stages of physiological pregnancy. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2021;36(4):62-9. (In Russ.) Глотов А. С., Козюлина П. Ю., Вашукова Е. С. и др. Пилотное исследование изменения уровня piRNA в плазме и сыворотке крови у женщин на разных сроках физиологической беременности. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2021;36(4):62-9. doi:10.29001/2073-8552-2021-36-4-62-69.