

TARTU ÜLIKOOL

LOODUS- JA TÄPPISTEADUSTE VALDKOND
MOLEKULAAR- JA RAKUBIOLOOGIA INSTITUUT

Enneaegse sünnituse kliinilised ja võimalikud pärilikud põhjused

Bakalaureusetöö

12 EAP

Heelika Uuk

Juhendaja MSc Rain Inno

MD, PhD Kristiina Rull

PhD Triin Laisk

TARTU 2021

INFOLEHT

Enneaegse sünnituse kliinilised ja võimalikud pärilikud põhjused

Enneaegne sünnitus on sündroom, mis puudutab umbes 5% kõikidest Eestis sündinud lastest ning kuni 18% lastest üle maailma. Enneaegne sünnitus mõjutab lisaks enneaegse lapse perekonnale kogu riigi majandust. Enneaegset sünnitust on varases staadiumis väga raske ette ennustada, lisaks jääb umbes pooltel juhtudel enneaegse sünnituse põhjus teadmata. Geneetilised uuringud võivad aga anda uusi teadmisi enneaegse sünnituse bioloogiliste radade kohta ning viia potentsiaalsete geneetiliste biomarkerite kasutamiseni. Enneaegse sünnituse riskiga seostatakse kirjanduse põhjal mitmeid polümorfisme, geenide üles- või allaregulatsiooni ning mitmeid mikroRNA-sid. Hoolimata enneaegse sünnitusega seotud geenuuringute kiirest arengust ning arvukatest uuringutest, on ees veel suur töö, et toimuks kindlate enneaegset sünnitust ette ennustavate geneetiliste biomarkerite kasutuselevõtt.

Märksõnad: Enneaegne sünnitus, geneetilised biomarkerid, kandidaatgeenid, SNP, GWAS, mikroRNA.

CERCS: B790 Kliiniline geneetika

Clinical and possible hereditary causes of preterm birth

Premature birth is a syndrome that affects about 5% of all children born in Estonia and up to 18% of children born in other countries around the world. In addition to the family of a premature child, premature birth affects the entire economy of the country. Preterm birth is very difficult to predict at an early stage, and in about half of the cases the cause of preterm birth remains unknown. Genetic research can provide new insights into the biological pathways of preterm birth and lead to the use of potential genetic biomarkers. Based on the available literature, many polymorphisms, up- or downregulation of genes, and several microRNAs are associated with the risk of preterm birth. Despite the rapid development of genetic research on preterm birth and numerous studies, plenty of work remains to be done to introduce specific genetic biomarkers for predicting preterm birth.

Keywords: Preterm birth, genetic biological markers, kandidaatgeenid, SNP, GWAS, mikroRNA.

CERCS: B790 Clinical genetics

SISUKORD

KASUTATUD LÜHENDID.....	5
SISSEJUHATUS.....	10
1. KIRJANDUSE ÜLEVAADE.....	11
1.1. Rasedus.....	11
1.1.1. Loote areng.....	11
1.1.2. Platsenta areng.....	12
1.1.3. Sünnitust käivitavad mehhanismid.....	14
1.2. Enneaegne sünnitus	16
1.2.1. Definitsioon.....	16
1.2.2. Esinemissagedus.....	16
1.3. Enneaegse sünnituse riskitegurid	18
1.3.1. Epidemioloogilised ja eluviisist tingitud riskitegurid.....	18
1.3.1.1. Eelnev sünnitus	18
1.3.1.2. Mitmikud	19
1.3.1.3. Toitumine	19
1.3.1.4. Stress	19
1.3.1.5. Suitsetamine	20
1.3.2. Kliinilised enneaegse sünnituse põhjused.....	20
1.3.2.1. Infektsioonid.....	20
1.3.2.2. Emapoolsed komplikatsioonid.....	21
1.3.3. Geneetilised riskitegurid	22
1.3.3.1. Enneaegse sünnitusega seotud geenid.....	23
1.3.3.2. Enneaegse sünnitusega seotud mikroRNA-d	24
1.3.3.3. Enneaegse sünnitusega seotud geneetilised uuringud	24
1.4. Enneaegse sünnituse ennustamiseks ja varaseks diagnoosimiseks kasutatavad testid ja biomarkerid	25
2. PRAKTILINE OSA.....	29
2.1. Töö eesmärgid	29
2.2. Materjalid ja meetodid.....	29
2.3. Tulemused	30
2.3.1. Enneaegse sünnitusega seotud kandidaatgeenid	30
2.3.2. Ühenukleotiidsed polümorfismid ema genoomis	31
2.3.3. Ülegenoomsed assotsiatsiooniuuringud	32
2.3.4. Eksoomi või genoomi sekveneerimine	33
2.3.5. MikroRNA-de seos enneaegse sünnitusega	33
2.3.6. Uuemad lähenemised.....	34
2.4. Arutelu	35
KOKKUVÕTE.....	38

SUMMARY	40
KASUTATUD KIRJANDUSE LOETELU	41
LISAD	73
LIHTLITSENTS.....	81

KASUTATUD LÜHENDID

<i>ABCA1</i>	<i>ATP-binding cassette transporter</i>
<i>ACE</i>	<i>Angiotensin converting enzyme</i>
<i>ACOG</i>	Ameerika sünnitusarstide ja günekoloogide kolledž (<i>American College of Obstetrics and Gynecology</i>)
<i>ADD1</i>	<i>Alpha adducin</i>
<i>ADRB2</i>	<i>Beta-2 adrenergic receptor</i>
<i>AGT</i>	<i>Angiotensinogen</i>
<i>ANGPT1</i>	<i>Angiopietin 1</i>
<i>APOA1</i>	<i>Apolipoprotein A-I</i>
<i>APOC</i>	<i>Apolipoprotein C</i>
<i>APOE</i>	<i>Apolipoprotein E</i>
<i>CARD6</i>	<i>Caspase Recruitment Domain 6</i>
<i>COL1A2</i>	<i>Collagen type I Alpha 2 Chain</i>
<i>COL4A3</i>	<i>Collagen type IV Alpha 3 Chain</i>
<i>COL5A1</i>	<i>Collagen type IV Alpha 1 Chain</i>
<i>COL5A2</i>	<i>Collagen type IV alpha 2 Chain</i>
<i>COMT</i>	<i>Catechol-o-methyltransferase</i>
<i>CR1</i>	<i>Complement receptor 1</i>
<i>CRH</i>	kortikotropiini vabastav hormoon (<i>corticotropin-releasing hormone</i>)
<i>CRHR1</i>	<i>Corticotropin receptor 1</i>
<i>CRP</i>	C-reageeriv valk (<i>C-reactive protein</i>)
<i>CSF2</i>	<i>Colony-stimulating factor 2</i>
<i>Cx43</i>	konneksiin 43 (<i>Connexin 43</i>)
<i>CYLD</i>	<i>CYLD lysine 63 deubiquitinase</i>
<i>CYP1A1</i>	<i>Cytochrome P4501A1</i>
<i>CYP2E1</i>	<i>Cytochrome P4502E1</i>
<i>DEFA5</i>	<i>Defensin alpha 5</i>
<i>DEFB1</i>	<i>Defensin beta 1</i>
<i>DEG</i>	diferentsiaalselt ekspresseeritud geen (<i>differentially expressed gene</i>)
<i>DHCR24</i>	<i>24-Dehydrocholesterol reductase</i>
<i>DHCR7</i>	<i>7-Dehydrocholesterol Reductase</i>
<i>DS-PG</i>	dermataansulfaat proteoglükaan (<i>dermatan sulphate-containing proteoglycan</i>)
<i>EDN1</i>	<i>Endothelin 1</i>

<i>EGR1</i>	<i>Early growth response 1</i>
<i>ENPP1</i>	<i>Ectonucleotide Pyrophosphatase/Phosphodiesterase 1</i>
<i>F5</i>	<i>Factor V</i>
<i>FcγRIIb</i>	<i>Low-affinity receptor for immunoglobulin G</i>
fFN	loote fibronektiin (<i>fetal fibronectin</i>)
<i>FGF-1</i>	<i>Fibroblast growth factor 1</i>
FN	fibronektiin (<i>fibronectin</i>)
<i>FNDC5</i>	<i>Fibronectin Type III Domain Containing 5</i>
<i>FSHR</i>	<i>Follicle stimulating hormone receptor</i>
<i>FUT2</i>	<i>Fucosyltransferase 2</i>
<i>GSTM1</i>	<i>Glutathione S-transferase mu 1</i>
<i>GSTT1</i>	<i>Glutathione S-transferase theta 1</i>
GWAS	ülegenoomne assotsiatsiooniuring (<i>genome-wide association study</i>)
hCG	inimese koorini gonadotropiin (<i>human chorionic gonadotropin</i>)
HCV	hepatiit C viirus (<i>hepatitis C virus</i>)
HIV	inimese immuunpuudulikkuse viirus (<i>human Immunodeficiency virus</i>)
<i>HMGCR</i>	<i>Hydroxy methyl glutaryl CoA reductase</i>
<i>ICAM1</i>	<i>Intercellular adhesion molecule-1</i>
<i>IFN-γ</i>	<i>Interferon γ</i>
<i>IFNGR2</i>	<i>Interferon γ receptor 2</i>
<i>IGF1R</i>	<i>Insulin-like growth factor receptor 1</i>
<i>IGF2</i>	<i>Insulin-like growth factor 2</i>
<i>IGFBP3</i>	<i>Insulin-like growth factor-binding protein 3</i>
IL-6	tsütokiin IL-6 (<i>interleukin 6</i>)
<i>IL10</i>	<i>Interleukin 10</i>
<i>IL12</i>	<i>Interleukin 12</i>
<i>IL12Rβ.</i>	<i>Interleukin 12 receptor</i>
<i>IL12α</i>	<i>Interleukin 12 alpha</i>
<i>IL13</i>	<i>Interleukin 13</i>
<i>IL15</i>	<i>Interleukin 15</i>
<i>IL1R2</i>	<i>Interleukin 1 receptor 2</i>
<i>IL1RN</i>	<i>Interleukin-1 receptor antagonist</i>
<i>IL1α</i>	<i>Interleukin 1 alpha</i>
<i>IL1β</i>	<i>Interleukin 1 beta</i>
<i>IL2Rβ</i>	<i>Interleukin 2 receptor beta</i>

<i>IL4</i>	<i>Interleukin 4</i>
<i>IL6</i>	<i>Interleukin 6</i>
<i>IL6R</i>	<i>Interleukin 6 receptor</i>
<i>INF-γ</i>	<i>interferoon gamma (interferon gamma)</i>
<i>ITIH4</i>	<i>Inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain H4</i>
<i>KCNN3</i>	<i>Small conductance calcium-activated potassium channel 3</i>
<i>KIR3DL2</i>	<i>Killer cell immunoglobulin-like receptor three domain long cytoplasmic tail 2</i>
<i>KMI</i>	<i>kehamassiindeks (Body mass index)</i>
<i>LIPC</i>	<i>Hepatic lipase</i>
<i>LNPEP</i>	<i>Leucyl/cystinyl aminopeptidase</i>
<i>MBL2</i>	<i>Mannose binding lectin</i>
<i>MCP-1</i>	<i>monotsüüdi kemoatraktant valk-I (monocyte chemoattractant protein-)</i>
<i>MMP-8</i>	<i>Matrix metalloproteinase 8</i>
<i>MMP-9</i>	<i>Matrix metalloproteinase 9</i>
<i>MTHFD1</i>	<i>Methylenetetrahydrofolate dehydrogenase 1</i>
<i>MTHFR</i>	<i>Methylene tetrahydrofolate reductase</i>
<i>MTRR</i>	<i>Methionine synthase reductase</i>
<i>NFκB1</i>	<i>Nuclear factor-kappa B</i>
<i>NLRP10</i>	<i>NLR Family Pyrin Domain Containing 10</i>
<i>NOD2</i>	<i>Nucleotide binding oligomerization domain containing 2</i>
<i>NOS2</i>	<i>Inducible nitric oxide synthases</i>
<i>NOS3</i>	<i>Endothelial nitric oxide synthases</i>
<i>NR3C1</i>	<i>Glucocorticoid receptor</i>
<i>NR5A2</i>	<i>Nuclear Receptor Subfamily 5 Group A Member 2</i>
<i>NVSS</i>	<i>National Vital Statistics System</i>
<i>Oxt</i>	<i>oksütotsiin (oxytocin)</i>
<i>OXTR</i>	<i>Oxytocin receptor</i>
<i>PAMG-1</i>	<i>platsenta alfa-makroglobuliin-1 (placental alpha microglobulin-1)</i>
<i>PE</i>	<i>preeklampsia (pre-eclampsia)</i>
<i>PG</i>	<i>prostaglandiid (prostaglandin)</i>
<i>PGE₂</i>	<i>prostaglandiid E₂ (prostaglandin E₂)</i>
<i>PGF</i>	<i>platsentaarne kasvufaktor (placental growth factor)</i>
<i>PGF_{2α}</i>	<i>prostaglandiid F_{2α} (prostaglandin F_{2α})</i>
<i>PGR</i>	<i>Progesterone receptor</i>

PhIGFBP-1	fosforüleeritud insuliinisarnane kasvufaktori sidumisvalk (<i>phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1</i>)
PLA2G4C.	<i>Phospholipase A2 Group IVC</i>
PON1	<i>Serum paraoxonase/arylesterase 1</i>
PPARG	<i>Peroxisome proliferator-activated receptor gamma</i>
PPROM	lootevee enneaegne puhkemine (<i>preterm premature rupture of the membranes</i>)
PRKCA	<i>Protein kinase C alpha</i>
PTGER3	<i>Prostaglandin E receptor 3</i>
PTGES2	<i>Prostaglandin E synthase 2</i>
PTGS1	<i>Prostaglandin G/H synthase 1</i>
RANTES	reguleeritud aktivatsiooni korral, ekspresseeritud ja sekreteeritud normaalne T-rakk (<i>regulated on activation, normal T cell expressed and secreted</i>)
REN	<i>Renin</i>
RIPK	<i>Receptor interacting protein kinase</i>
RLN2	<i>Relaxin 2 gene</i>
ROBO1	<i>Roundabout Guidance Receptor 1</i>
SEPS1	<i>Selenoprotein S</i>
SERPINE1	<i>Plasminogen activator inhibitor-1</i>
SFTPD	<i>Surfactant, pulmonary-associated protein D</i>
SHMT1	<i>Serine hydroxymethyltransferase 1</i>
SKA2	<i>Spindle and kinetochore-associated protein 2</i>
SLIT2	<i>Slit Guidance Ligand 2</i>
SNP	ühenukleotiidne polümorfism (<i>single nucleotide polymorphism</i>)
SNV	ühenukleotiidne variatsioon (<i>single nucleotide variant</i>)
SP1	<i>Specificity protein 1</i>
SP3	<i>Specificity protein 3</i>
sPTB	spontaanne enneaegne sünnitus – (<i>spontaneous preterm birth</i>)
TFP2A	<i>Transcription factor AP2A</i>
TFRC	<i>Transferrin Receptor</i>
TGF- β 1	<i>Transforming growth factor beta1</i>
THBD	<i>Thrombomodulin</i>
TIMP2	<i>Tissue inhibitor of metalloproteinase 2</i>
TIRAP	<i>TIR domain receptor-associated protein</i>
TLR10	<i>Toll-like receptor 10</i>
TLR2.	<i>Toll-like receptor 2</i>

<i>TLR4</i>	<i>Toll like receptor 4</i>
<i>TNF-α</i>	tuumori nekroosi faktor-alfa (<i>tumour Necrosis Factor alpha</i>)
<i>TNFR2</i>	<i>Tumor necrosis factor receptor 2</i>
<i>TNFα</i>	<i>Tumor necrosis factor alpha</i>
<i>TRAF2</i>	<i>TNF receptor associated factor 2</i>
<i>UCA</i>	emakakaela ja emaka vaheline nurk (<i>uterocervical angle</i>)
<i>VDR</i>	<i>Vitamin D receptor</i>
<i>VEGF</i>	veresoonekonna endoteeli kasvufaktor (<i>vascular endothelial growth factor</i>)
<i>VEGFA</i>	<i>Vascular endothelial growth factor</i>
<i>WES</i>	kogu eksoomi sekveneerimine (<i>whole exome sequencing</i>)
<i>WGS</i>	kogu genoomi sekveneerimine (<i>whole genome sequencing</i>)
<i>WHO</i>	Maailma Terviseorganisatsioon (<i>World Health Organization</i>)

SISSEJUHATUS

Enneaegne sünnitus on sündroom, mis puudutab igal aastal umbes 15 miljonit sündinud last, kellest 1 miljon sureb enneaegsuse või sellest tingitud komplikatsioonide tagajärjel. Enneaegne sünnitus on psühholoogiline ja majanduslik katsumus enneaegse lapse perekonnale ja tarvitab väärtuslikke tervishoiusüsteemi ressursse. Enneaegsete laste vastupanu sünnistressile ja mitmetele haigustele on ebapiisav ning neil esineb uues keskkonnas kohanemiskrasi. Võrreldes ajaliste ja normaalkaalus sündinud lastega, on väikese sünnikaaluga ning enneaegsetel lastel kõrgem risk nägemis- ja kuulmispuueteks, erinevateks kroonilisteks hingamisteede ja närvisüsteemi haigusteks ning tähelepanu- ja õpiraskusteks. Seega on oluline enneaegse sünnituse vältimiseks mõista enneaegset sünnitust põhjustavaid riskitegureid.

Pooltel juhtumitel on enneaegse sünnituse põhjustajad mitmed riskitegurid, näiteks eelnev enneaegne sünnitus, mitmikrasedus või ema riskikäitumine. Samuti kuuluvad riskitegurite hulka mitmed haigused nagu preeklampsia, diabeet ja infektsioonid. Pooled enneaegsed sünnitused toimuvad aga teadmata põhjustel. Seetõttu otsitakse enneaegsele sünnitusele selgitust geneetikast. Hetkel puuduvad kliinilises praktikas kasutatavad geneetilised biomarkerid ning testid, mis võimaldaksid hinnata enneaegse sünnituse riski ka rasedatel, kes ei kuulu riskirühma. Geneetilised uuringud võivad anda uusi teadmisi sünnitusega seotud bioloogilistest radadest ning pakkuda võimalikke geneetilisi biomarkereid, et tulevikus hinnata enneaegse sünnituse riski asümptomaatilistel riskirühma mittekuulvatel rasedatel.

Käesoleva töö eesmärk on anda ülevaade enneaegse sünnitusega seotud kliinilistest ja pärilikest põhjustest. Samuti leida süsteemse PubMed-i otsingu põhjal potentsiaalsed geneetilised biomarkerid ning hinnata nende kasutatavust kliinilises praktikas.

Töö teostati Bio -ja Siirdemeditsiini Instituudi inimese geneetika õppetoolis.

1. KIRJANDUSE ÜLEVAADE

1.1. Rasedus

Raseduse saab jaotada vastavalt embrüo ja loote arengule rasedusnädalate alusel kolmeks trimestriks (Tabel 1). Igale trimestrile on omased kindlad arengupunktid. Gestatsiooniaega ehk rasedusnädalaid hakatakse lugema naise viimase menstruatsiooni esimesest päevast. (Hill, 2021b)

Tabel 1. Raseduse trimestrid

Rasedusnädal	Trimester	Arengupunktid
0–12	Esimene	Embrüo -ja organogenees
13–26	Teine	Loote organite diferentseerumine
27–40	Kolmas	Loote kasv ja küpsemine

1.1.1. Loote areng

Loote areng algab peale embrüo staadiumit (alates 9. rasedusnädalast) ning selle jooksul toimub kasv nii suuruselt kui massilt, mis hõlmab endas mitmete rakkude diferentseerumist erinevateks organsüsteemideks. Loote areng on kliiniliselt defineeritud kui teine ja kolmas trimester alates 13. rasedusnädalast. Loote areng lõpeb ajalise sünnitusega umbes 38.–40. gestatsiooninädalal. (Goldstein & Naglieri, 2011; Hill, 2021b)

Esimesel gestatsioonipäeval algab folliikuli kasvamine ja ootsüüdi küpsemine viljastusvõimeliseks. Ootsüüdi viljastamine toimub 14. päeval ning ootsüüdist saab sügoot, millest kiire rakujagunemise käigus areneb kobarloode ehk moorula. Alates 17. raseduspäevast saab viljastatud munarakust blastotsüst, mis liigub mööda munasarja ning implanteerub 21. päeval emaka seinale. Selle tagajärjel sekreteeritakse koorionist inimese gonadotropiini (hCG), mille tulemusena toimub mitmete teiste hormoonide tootmine (täpsemalt peatükis 1.1.3.). (Goldstein & Naglieri, 2011; Hill, 2021b)

Kuni kümnenda rasedusnädalani toimub embrüonaalne areng. Embrüonaalse arengu käigus toimub kiire rakkude jagunemine mitmeteks elutähtsateks organiteks ja süsteemideks. Esimeste nädalate jooksul moodustub embrüole süda, veri ja toimub kiire neuraalne areng koos aju arenguga. Kaheksanda rasedusnädala lõpus on selgesti eristatavad pea ja keha, jäsemed ning

algab suuremate sisemiste organite nagu kopsude areng. (Goldstein & Naglieri, 2011; Hill, 2021b)

Ülejäänud esimese trimestri käigus arenevad lootel täielikult välja sõrmed ja varbad, kõrvad ning loode hakkab ennast liigutama. Algab küünte ja hammaste areng. Toimub loote reproduktiivsete organite arenemine, kuigi sugu ei ole ultraheliga eristatav. Esimese trimestri lõpuks on olemas kõikide organite alged ning teisel ja kolmandal trimestril toimub nende täielik funktsionaalsuse väljakujunemine. (Goldstein & Naglieri, 2011; Hill, 2021b)

Teisel trimestril toimub kõikide organite areng. 13.–16. rasedusnädalal areneb lootel kuulmine, maitsemeel ning lootel on võimalik määrata sugu. Loote nahk on läbipaistev ning läbi selle on näha loote veresooneid ja organid. Samuti hakkavad arenema juuksed, küüned ning loode saab liigutada nägu. Pankreas ja maks hakkavad tootma sekreeti, tööle hakkavad neerud. 17.–22. rasedusnädalal hakkavad loote luud ja kõõlused tihenema ning loode saab vabalt liigutada käsi ja jalgu. Sellel ajal hakkab loode kuulma, saab neelata ning näha. 23.–26. rasedusnädalal hakkab loode rohkem reageerima välistele teguritele, jätkub kopsude areng, toodetakse rasvarakke ning nahk muutub läbipaistmatust roosakaks. (Goldstein & Naglieri, 2011; Hill, 2021b)

Kuni kolmanda trimestrini toimuvad muutused on hädavajalikud loote ellujäämiseks väljaspool emakat. Edasine areng valmistab loote täielikult sünniks ette. Kolmandaks trimestriks loode magab ja ärkab regulaarselt. Kopsud ei ole täielikult välja arenenud, kuid meditsiinilise abiga on võimelised funktsioneerima välismaailmas. Lootel toimub aktiivne rasvarakkude produtseerimine, areneb nägemismeel, lihased ja aju. Peale 37. rasedusnädalat jätkub kopsude ja aju areng, mis on täielikult välja arenenud 39. rasedusnädalaks. (Goldstein & Naglieri, 2011; Hill, 2021b)

1.1.2. Platsenta areng

Platsenta on emale ja lootele ühine organ, mille areng algab blastotsüsti implanteerumisel ja väljub lootega sünnitusel. Platsenta arenedes on platsental lisaks ainevahetusele ka ajutine endokriinne roll. Platsenta kasvuks sekreteerivad trofoblasti rakud ainult platsentale omaseid platsentaarseid kasvufaktoreid (PGF), mis kuuluvad vaskulaarsete kasvufaktorite perekonda (VEGF). Lisaks toimuvad platsenta arengu käigus pidevad ümberkaudsete kudede muutused ehk detsiidua areng. (Hill, 2021a)

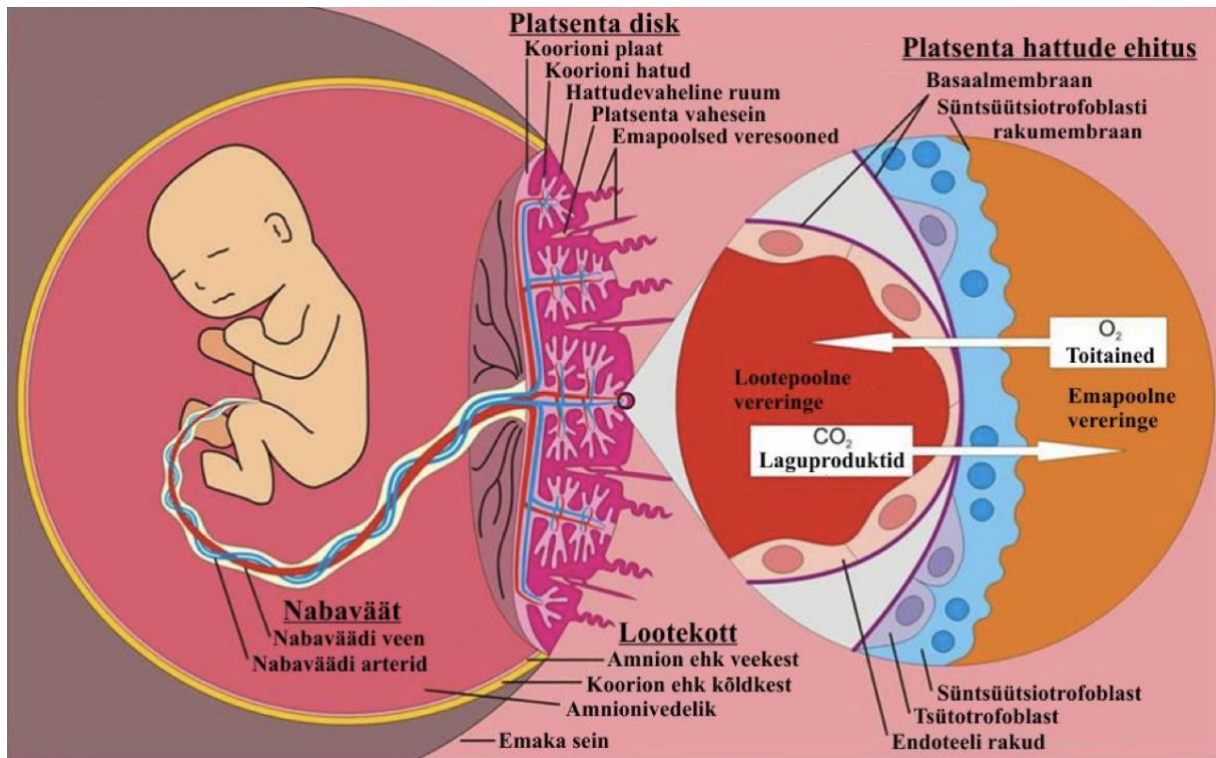
Implanteerumise protsess on väga lühike võrreldes kogu raseduse kestusega. Endomeetriumi ehk emaka pinna ettevalmistumine toimub tänu 17 β -estradiooli ja progesterooni sekretsioonile.

Need hormoonid valmistavad emaka pinna ette implantatsiooniks. Enne blastotsüsti kinnitumist kaob blastotsüsti ümbritsev *zona pellucida*. Peale blastotsüsti kinnitumist algab trofoblastide kiire diferentseerumine, et moodustada platsenta koorini hattusid. (Gude et al., 2004)

Lootepoolsete rakkude diferentseerumisel moodustub lootele omane organ, koorini plaat, ning selle pinnastruktuurid, mida nimetatakse koorini plaadi hattudeks. Koorioni plaadi hattude moodustumisel trofoblasti rakud migreeruvad detsiiduasse ja hakkavad emaka veresooni ümber kujundama. Detsiiduani ulatuvate hattude sees on loote poolsed veresooned. Hattude ja emaka vahele jääb hattudevaheline ruum, kus ringleb ema veri. Selline suure eripinnaga platsenta struktuur on vajalik, et loodet piisava hulga toitainetega ja hapnikuga varustada. (Gude et al., 2004) (Joonis 1)

Peale blastotsüsti implanteerumist toimub emapoolsete emaka limaskestast rakkude ehk endomeetriumi muundumine detsiiduaks. Detsiiduas tekivad platsenta vaheseinad, mis jagavad platsenta osadeks ehk platsenta sagarikeks, mille vahele jäävad koorioni hatud. Emapoolsed veresooned on vahetus kontaktis hattudega läbi kolme või nelja membraanikihi. Kuni 20. gestatsiooninädalani on ema ja loote vereringe vahelisel platsentaarsel barjääril neli kihti: sünsüüsiotrofoblastid, tsütotrofoblastid, basaalmembraan ja endoteelkiht. Peale 20. gestatsiooninädalat kaob sünsüüsiotrofoblastidest koosnev kiht. (Gude et al., 2004) (Joonis 1)

Ema ja lootevaheline ainete ülekande toimub tänu platsentaarsele barjäärile. Läbi selle liigub 9 kuu jooksul intensiivselt hapnik, süsihappegaas, toitained ja erinevad laguproduktid (Joonis 1). Transport võib toimuda mitut teed pidi: passiivselt, aktiivselt või transporterite poolt vahendatuna. Esimesel trimestril ei ole platsenta funktsioonid välja arenenud ning loode on välistele toksiinidele kõige vastuvõtlikum. (Elad et al., 2014)



Joonis 1 Platsenta diski osad koos lootekotis areneva loote ja platsentaarse barjääri suurendatud joonisega (Elad et al., 2014 põhjal).

1.1.3. Sünnitust käivitavad mehhanismid

Mitmete hormoonide, mehaaniliste kui ka närvisüsteemi osade koostööl tagatakse, et sünnitus leiab aset alles siis, kui loode on täielikult arenenud. Enne sünnituse käivitumist ja selle ajal toimuvad struktuursed ja füsioloogilised muutused nii emaka müomeetriumis kui ka emakakaelas. (Selman & Johnston, 2013)

Müomeetrium koosneb pehmetest lihaskudest ehk müotsüütidest, mis ergastuvad sünnitusel. Müotsüütide vahele jäävad kollageen ja elastiin, mis võimaldavad müotsüütidel pikeneda ja lüheneda kontraktsioonide ajal (Selman & Johnston, 2013). Müotsüüte ühendavad aukliidused koosnevad valgust konneksiin 43 (Cx 43), tänu millele toimub müomeetriumi rakkude omavaheline suhtlus. Cx43 on ekspresseeritud kogu raseduse vältel, kuid ekspressioon tõuseb sünnituse ajal. Kontraktsioone reguleerivad ka müomeetriumis paiknevad ionikanalid, mis reguleerivad müotsüütide membraanipotentsiaali. Membraanipotentsiaali tõustes avanevad kaltsiumkanalid, kaltsium liigub raku ning toimub kontraktsioon. Emakakael koosneb lihastest ja fibroblastidest. Lihaste kontsentratsioon väheneb distaalselt emakakaelast. Emakakaela jäikus sõltub kollageeni, fibronektiini (FN), glükosaminoglükaani ja dermatansulfaat proteoglükaani (DS-PG) toimest. Raseduse ajal väheneb kollageeni hulk tänu proteolüütilistele

ensüümidele. Emakakaelas tõuseb raseduse jooksul ka hüaluroonhappe kontsentratsioon, mis vähendab DS-PG kogust, mis omakorda vähendab fibronektiini sisaldust. Lisaks seob hüaluroonhape vett, mis toetab emakakaela küpsemist. Lokaalne tsütokiin IL-6 ja kemokiin MCP-1 kõrge tase toob emakakaela neutrofiile ja monotsüüte, mis omakorda toodavad kollagenaasi ja elastaasi. (Martin & Hutchon, 2001)

Lisaks füüsilistele muutustele raseduse ajal ja sünnituse käivitamisel, mängivad rolli ka kindlad hormoonid. Hormoonid saab jaotada kolmeks: ema-, loote- ja platsentapoolsed. Ema poolt toodetud hormoonid on progesteron, östrogeen ja oksütotsiin. Platsenta toodab relaksiini, aktiviin A-d, follistatiini, inimese kooriongonadotropiini (hCG) ja kortikotropiini vabastavat hormooni (CRH). Lootepoolsed sünnitusega seotud hormoonid on oksütotsiin (Oxt), kortisool, prostaglandiidid (PG) PGE₂ ja PGF₂α (Martin & Hutchon, 2001). Progesterooni tootmine algab umbes 7.–8. rasedusnädalal ning sellel on rasedust toetav omadus. Progesterooni tootmise ekspressioon reguleeritakse enne sünnitust alla, et sünnitus saaks alata. Progesteron inhibeerib raseduse vältel Cx 43 ja oksütotsiini ekspressiooni. Östrogeen toimib vastupidiselt progesteroonile, toetades positiivselt sünnituse tegevust. Oxt toetab ja muudab kontraktsioone sünnituse vältel tugevamaks. Kui platsenta toodab piisavalt relaksiini, siis emakalihas ei kontraheeru, emakakaelas muutusi ei toimu ja sünnitus ei käivitu (Selman & Johnston, 2013). Aktiviin A ülesanne on stimuleerida hCG ja progesterooni kontsentratsiooni platsentas. Follistatiin aga inhibeerib aktiviin A tööd. Hormoon hCG roll on raseduse esimestel nädalatel toetada kollaskehast normaalset progesterooni ja östrogeeni tootmist, mis omakorda hiljem stimuleerivad relaksiini tootmist. CRH sekretsioon veres hakkab tõusma, kui pool gestatsiooniajast on möödas, kuid veres vabalt ringlev CRH eemaldatakse CHR siduvate valkude poolt. Enne 36. gestatsiooninädalat väheneb CRH siduvate valkude osakaal, mistõttu hormooni kontsentratsioon veres tõuseb, toetades oksütotsiini ja prostaglandiidide tööd. Neerupealiste poolt toodetud kortisool toetab progesterooni muutmist östrogeeniks ja võib seega olla sünnituse algatajaks. Kortisooli taseme tõus soodustab ka loote ettevalmistamist sünnituseks, näiteks kopsu küpsemist, glükogeenisalduse suurenemist maksas ja sooleensüümide tootmist. Loote membraanide ja emaka limaskestast poolt toodetud prostaglandiidid ei ole otseses seoses sünnituse käivitamisega, kuid neil on roll emakakaela küpsuse saavutamisel ja müomeetriumi kontraktiilsuse toetamisel. (Martin & Hutchon, 2001)

1.2. Enneaegne sünnitus

1.2.1. Definiitsioon

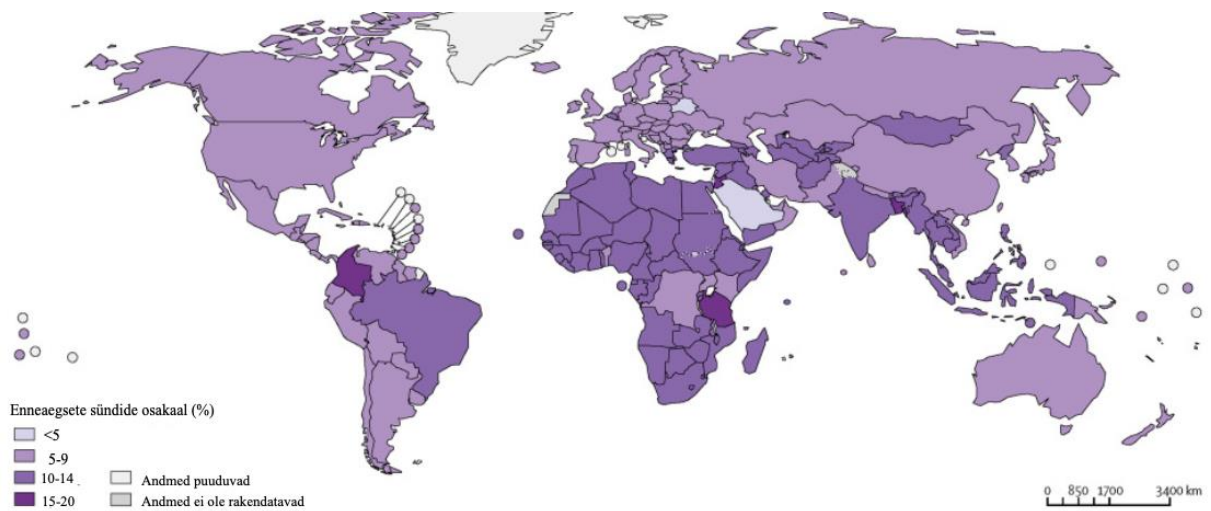
Maailma Terviseorganisatsioon (WHO) defineerib enneaegsust kui „sündi enne 37. rasedusnädala täitumist“. Peale 37. rasedusnädalat sündinud beebit ei peeta enam enneaegseks, kuid keisrilõike abil lapse ilmale toomine ei ole ilma meditsiinilise põhjuseta enne 39. rasedusnädalat soovitatav (WHO, 2018). Ameerika Sünnitusarstide ja Ginekoloogide Kolledži (ACOG) komitee defineerib enneaegset sünnitust kui sünnitust, mis toimub 20^{0/7}–36^{6/7} rasedusnädalal. Enneaegselt alanud sünnitust diagnoositakse regulaarsete emaka kokkutõmmete ja emakakaela laienemise kliiniliste kriteeriumite järgi (Practice Bulletin No. 171: Management of Preterm Labor, 2016). WHO andmetel saab enneaegseid defineerida ka rasedusnädalate järgi (Tabel 2.). (WHO, 2018)

Tabel 2. Enneaegsus rasedusnädalate järgi (WHO, 2018 põhjal)

Rasedusnädal	Enneaegsus
<28.	Erakordselt enneaegne
28.–32.	Väga enneaegne
32.–37.	Mõõdukalt enneaegne

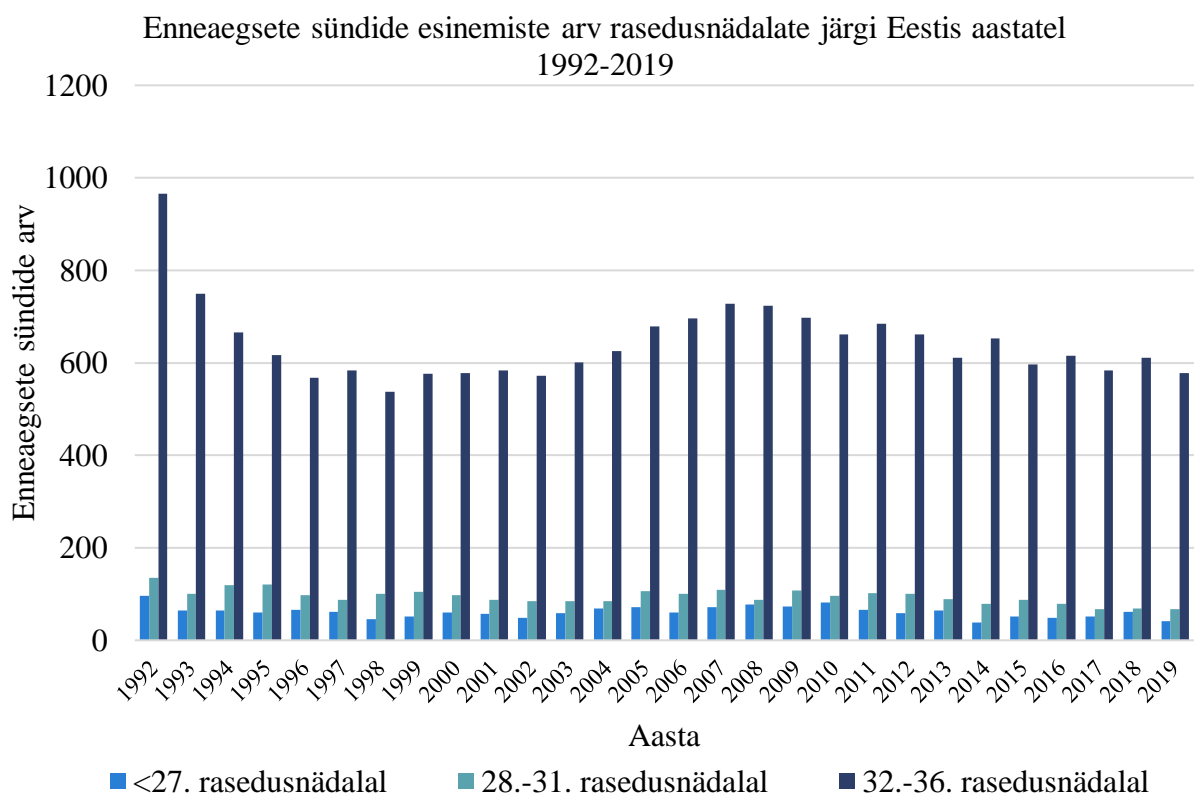
1.2.2. Esinemissagedus

Mitmete uuringute järgi sünnib maailmas igal aastal umbes 15 miljonit enneaegset last, mis moodustab 9,2–10,4% kõikidest sündidest (Beck et al., 2010; Blencowe et al., 2012; Chawanpaiboon et al., 2019). Enneaegsete laste hulgast 85% sünnivad mõõdukalt enneaegsena, 11% väga enneaegsena ja 4% erakordselt enneaegsena. Enneaegsete sündide osakaal kõikidest sündidest kõigub riigiti (Joonis 2.): osades Põhja-Euroopa maades hinnatakse enneaegsete laste osakaaluks 7% kõikidest sündidest, kuid näiteks Bangladeshis sünnib 19% lastest enneaegselt. Kõige rohkem enneaegseid lapsi sünnib Aasias, kus sünnib iga aasta umbes 53% kõikidest maailma enneaegsetest lastest. Viimaste andmete järgi on enneaegsete sündide osakaal osades riikides tõusmas. (Chawanpaiboon et al., 2019)



Joonis 2. Enneaegsete sündide osakaal maailma riikides (Chawanpaiboon et al., 2019)

Tervisestatistika ja terviseuringute andmebaasi andmetel sündis Eestis 2019. aastal 13 731 last, neist 687 sündisid enneaegselt, mis teeb enneaegsete laste sünni osakaaluks 5%. Enneaegsetest 42 last sündisid enne 27. rasedusnädalat, 67 last 28.–31. rasedusnädalal ja 578 last 32.–36. rasedusnädalal. Aastate lõikes on näha väga enneaegsete ja mõõdukalt enneaegsete laste sündide kahanemist (Joonis 3.). (Tervisestatistika ja Terviseuringute andmebaas, 2021)



Joonis 3. Enneaegsete sündide esinemiste arv Eestis aastatel 1992–2019 (Tervisestatistika ja Terviseuringute andmebaas, 2021 põhjal)

1.3. Enneaegse sünnituse riskitegurid

Enneaegset sünnitust võib pidada sündroomiks, millel on mitmeid erinevaid patoloogilisi tagamaid, kuid sünnitus võib alata ka idiopaatiliselt. Tegelikult kulgeb enneaegse ja ajalise sünnituse rada ühtemoodi, peamine erinevus on protsessi käivitumise ajas. Nii ajalise kui ka enneaegse sünnituse sündmuste kulgu on sarnane: emaka sagenenud kokkutõmbed, emakakaela avanemine ja emaka tühjenemine ning päramiste sündimine. Põhjus, miks sünnitus ei alga, seisneb progesterooni tootmises, mis pärssib sünnituse algusega seostavate kemokiinide, tsütokiinide ja kokkutõmmetega seotud valkude geeniekspressiooni. Kui sünnituse aeg hakkab kätte jõudma, siis tõuseb miR-200 perekonna miRNA-de ekspressioon, millega tagatakse progesterooni katabolism, põhjustades sellega sünnituse käivitumise (Renthal et al., 2013). Romero *et al.* (2014) artikli kohaselt aktiveeritakse tavapärase sünnituse rada füsioloogiliselt õigel ajal, aga enneaegse sünnituse puhul saab sünnituse kulgu alguse mingi patogeense põhjuse, näiteks infektsiooni, stressi, emaka ülevenituse, veresoonkonna haiguste, emaka limaskesta ressursside ammendumise või emakakaela haiguste tagajärjel. Igal patogeensel põhjusel on tõenäoliselt omakorda seos geneetika või keskkonnaga (Roberto Romero et al., 2014). Enneaegset sünnitust võib prekursorite järgi klassifitseerida kui „(1) sünnitust ema või loote näidustustel, kus sünnitus on kas esile kutsutud või beebi on ilmale toodud keisrilõikega; (2) spontaanne enneaegne sünnitus (sPTB) lootevee sünnituseelse puhkemiseta; ja (3) enneaegne membraanide rebenemine“ (PPROM) (Tucker et al., 1991 viidatud Goldenberg *et al.*, 2008). Enneaegne sünnitus on seega multifaktoriaalne sündroom ning pool enneaegsetest sünnitustest jääb idiopaatiliseks. (Sheikh et al., 2016)

1.3.1. Epidemioloogilised ja eluviisist tingitud riskitegurid

Enamasti ei saa peale enneaegse sünnituse toimumist sünnitamise põhjuse kohta enam täpset oletust teha. Seetõttu on kokku kogutud mitmed riskifaktorid, mis võivad mõjutada raseduse kulgu. Riskifaktoreid on oluline teada juba enne rasedust, sest tänu sellele on võimalik ennetavalt käituda. Riskifaktorid võivad olla seotud ema rassi, stressi, füüsilise aktiivsuse, toitumise, majandusliku seisuga ja eelnevate sünnitustega. Samuti võib korduvat enneaegset sünnitust pidada ka ema haiguste, näiteks diabeedi, kõrgvererõhktõve või ülekaalulisuse tulemuseks (Goldenberg et al., 2008).

1.3.1.1. Eelnev sünnitus

Seos eelnevate sünnituste ning enneaegse sünnitusega on olemas ja vaadeldav kahe nurga alt. Esiteks, uuesti rasestunud ema, kes on sünnitanud viimase kuue kuu jooksul, sünnitab kuni neli

korda suurema tõenäosusega lapse enneaegselt kui ema, kelle raseduse lõpu ja alguse vahe on rohkem kui kuus kuud. Siinkohal pakuti põhjuseks, et kokkutõmmetega seotud valkude ekspressiooni tase ei ole selle ajaga taastunud rasedusele eelnenud tasemele (Smith et al., 2003). Teisest küljest tõuseb risk enneaegseks sünnituseks 32% võrra, kui ema eelnev või eelnevad sünnitused on olnud enneaegsed või nurisünnitused (Suff et al., 2019).

1.3.1.2. Mitmikud

Riskitegur on ka mitmikrasedus. 50-60% mitmikutest sünnib enne 37. rasedusnädalat (Stock & Norman, 2010). Umbes 75% enneaegsetest mitmikutest sünnib spontaanse enneaegse sünnituse või PPROM tõttu. Ülejäänute puhul on tegemist muude meditsiiniliselt defineeritud seisunditega, näiteks ema kõrgvererõhktõbi, loote distress või loote surm. (Gardner et al., 1995). Emaka müomeetriumi ülekoormus võib põhjustada mitmikute enneaegsust. Kõrgema emakasisese rõhu tõttu lõdveneb ja venib emakasein, mis omakorda põhjustab kontraktsioonide tõusu, prostaglandiidide vabanemist ja Cx43 ekspressiooni (R Romero et al., 2006).

1.3.1.3. Toitumine

Toitumine on oluline aspekt raseduse kestuse puhul. Peamiselt toetub kogu toitumisega seostuv kehamassiindeksile (KMI) – sellega saab seostada makro- ja mikrotoitainete kättesaadavust lootele. Kõrge kehamassiindeks võib olla kasulikum kui madal kehamassiindeks, kuna kehas on kõrgem raua, folaadi ja tsingi kontsentratsioon (Hendler et al., 2005). Madala KMI-ga seostatava toitainete puuduse tõttu väheneb verevahetus emakaga, mis omakorda võib käivitada sünnituse enneaegselt. Vastupidiselt madalale KMI-le on ka rasvumine ohtlik. Rasvunud naistel on oht enneaegsusele, mis on tingitud ülekaalulisuse tagajärjel tekkinud preeklampsias või diabeedist (Hauger et al., 2008). Toitumise jälgimine, näiteks kõrge kiudaine sisaldusega toidu tarbimine raseduse ajal, võib vähendada raseduseaegse diabeedi ja loote makrosoomia esinemistõenäosust (Paknahad et al., 2019). Samuti rasedusele eelnev kõrge valgu- ja puuviljasisaldusega toitumine on väiksema enneaegsete sünnituste esinemise tõenäosusega, kui kõrge rasva- ja suhkrusisaldusega toiduainetest ning kiirtoidust toitumine (Grieger et al., 2014).

1.3.1.4. Stress

Lisaks ema toitumisele tõstab enneaegse sünnituse riski ka ema stressitase. Psühholoogiline, sotsiaalne ja raseduse ning sünnitusega seonduv stress tõstab enneaegse sünnituse toimumise tõenäosust rohkem kui kaks korda (Lilliecreutz et al., 2016). Stress suurendab ka teiste

riskikäitumiste esinemise tõenäosust. Näiteks depressioon, üksildus ja üldine kehv tuju tõstab alkoholi tarvitamist ja suitsetamist kuni kolm korda (Schoenborn & Horm, 1993).

1.3.1.5. Suitsetamine

Üks teguritest enneaegsuse riski tõstmisel on raseduseaegne suitsetamine. Sigaretisuitsus on ligi 3000 erinevat kemikaali, mille hulgas on komponente, mille bioloogilised mõjud ei ole teada. Teadaolevate mõjudega nikotiin ja süsinikmonooksiid kahjustavad platsentat ning vähendavad vereringlust platsenta ja emaka vahel, mis omakorda viivad loote alaarenguni ja võimaliku enneaegse sünnituseni (Benowitz et al., 2000). Suitsetamine, isegi väikestes kogustes esimese ja teise trimestri ajal mõjutab raseduse pikkust negatiivselt. Ameerikas läbi viidud uuringust *National Vital Statistics System* (NVSS) andmebaasi andmete põhjal selgus, et 74% naistest, kes suitsetasid enne rasedaks jäämist jätkasid suitsetamisega ka raseduse ajal. Samuti naistel, kes suitsetasid enne rasedust, on statistiliselt oluline risk enneaegsele sünnitusele võrreldes mitesuitsetajatega (B. Liu et al., 2020).

1.3.2. Kliinilised enneaegse sünnituse põhjused

1.3.2.1. Infektsioonid

Enneaegset sünnitust seostatakse mitmete infektsioonidega, näiteks inimese immuunpuudulikkuse viirus (HIV), bakteriaalne vaginosis, klamüüdia, koorioamniit, urotrakti infektsioonid, hepatiit C viirus (HCV), malaaria ja süüfilis.

Lootekoti põletiku ehk koorioamniidi põhjustatud enneaegne sünnitus on levinud enneaegsuse põhjus. Selle sümptomite hulka kuuluvad palavik ja emaka tundlikkus. Koorioamniit võib kulgeda ka sümptomiteta ning lõppeda PPRM-ga. Koorioamniit arvatakse olevat põhjustatud loote poolsete põletikuradade aktiveerimisest. (Galinsky et al., 2013)

Bakteriaalne vaginosis on mikroobide koosluse häirumine, mille tulemusel väheneb laktobatsillide osakaal ning suureneb erinevate anaeroobsete bakterite osakaal vaginaalses mikroflooras. Olenevalt populatsioonist võib see esineda 7%–30% kõikidest rasedustest. Seda seostatakse enneaegse sünnitusega nii riskirühma kuuluvatel kui ka mittekuuluvate rasedate puhul. (Haahr et al., 2016)

Klamüüdia on levinuim sugulisel teel leviv haigus, mis ravimata jätmisel võib naistel põhjustada vaagnapõletikku ning halvimal juhul ka viljatust. Rasedusaegne klamüüdia võib

sünnitusel edasi kanduda lapsele, mis omakorda põhjustab sünnijärgseid komplikatsioone. Klamüüdia esinemine võib vähesel määral põhjustada enneaegse sünnituse esinemist. (Olson-Chen et al., 2018)

Süüfilis on sugulisel teel leviv haigus, mis sünnitustegevuse käigus kandub üle lapsele ning võib lapse elule saatuslikuks saada. Süüfilist põdevate naiste seas lõppeb rasedus 23% enneaegse sünnitusega. Süüfilis on aga kergesti diagnoositav ning õigete ravimitega väheneb enneaegsete sünnituste osakaal 17%. (Qin et al., 2014)

Urotrakti infektsioonid, näiteks bakteriuria võivad olla enneaegse sünnituse riskifaktorid. Siiski on vähe uuringuid, mis annavad kindla seose enneaegse sünnituse ja urotrakti haiguste vahel. (Bianchi-Jassir et al., 2017)

HIV-i nakatunute osakaal on maailmas jätkuvalt tõusutrendis, mistõttu ka HIV-i põdevate rasedate osakaal tõuseb. HIV võib vähese tõenäosusega kanduda sünnitustegevuse käigus lapsele ja põhjustada nakkust. Mitmete uuringute põhjal kinnitatakse, et HIV-ga nakatunud naistel esineb suurema tõenäosusega enneaegset sünnitust, hoolimata antiretroviraalse ravimi manustamisest. (Xiao et al., 2015)

Mitmed epidemioloogilised uuringud on näidanud, et ema hepatiit C viiruse infektsioon võib mõjutada raseduse kulgu ning olla seotud enneaegse sünnitusega. (Huang et al., 2015)

Malaaria infektsioon on levinud Aafrika riikides ning põhjustab sealsetel naistel platsentaarseid infektsioone. Malaaria võib jääda diagnoosimata, mistõttu selle täpne mõju raseduskestusele ei ole teada. Muudes piirkondades, kus malaaria infektsiooni osakaal naiste seas on madalam, põhjustab see siiski tõsisemaid tüsistusi, enneaegset sünnitust ja nurisünnitust. (Desai et al., 2007)

1.3.2.2. Emapoolsed komplikatsioonid

Emapoolsed kliinilised komplikatsioonid nagu preeklampsia, rasedusele eelnev ja rasedusaegne diabeet, periodontiit, aneemia ja vitamiin D puudus võivad tõsta enneaegse sünnituse riski.

Preeklampsia mõjutab 3–5% kõikidest rasedustest. Selle haiguse sümptomid on kõrge vererõhk ning proteiuria. Samuti põhjustab preeklampsia ema organite ja platsenta talitluse häireid. Preeklampsia võib põhjustada nii ema kui ka loote surma. Tõsisemate enneaegsuse tüsistuste hulka kuuluvad krooniline kopsuhaigus ja ajuhalvatus. Preeklampsia põhjused on täielikult teadmata, kuid arvatakse, et tegu võib olla geneetilise haigusega. Surmaga lõppeva

preeklampsia vältimiseks võib olla vajalik enneaegne sünnitus meditsiinilistel põhjustel. (Mol et al., 2016)

Aneemia on levinud probleem kogu maailmas. Aneemiast tingitud raseduse komplikatsioonid on kõige enam levinud Aasia, Aafrika ja madalamate sissetulekutega riikides. Aneemiat defineeritakse kui <11 g/dL rauasisaldust veres. Madal raua sisaldus põhjustab madalamat sünnikaalu, enneaegset sünnitust ja perinataalset kui ka neonataalset surma. (Rahman et al., 2016)

Periodontiit ehk hammast ja hambajuurt ümbritsevate kudede põletik on mikroobidest põhjustatud haigus, mis võib põhjustada hamba väljalangemist. Seos periodontiidi ja mitmete süsteemsete häiretega on olnud uurimisel ning on leitud, et haigus võib põhjustada ka enneaegse sünnituse esinemise riski suurenemist. Meta-analüüs sellel teemal leidis, et periodontiit võib tõsta enneaegse sünnituse esinemist üle kahe korra, põhjustades põletikuliste radade aktiveerumist. Lisaks on leitud, et periodontiit võib põhjustada preeklampsiat. (Daalderop et al., 2018)

Emal rasedusele eelnevat ja raseduseaegset diabeeti seostatakse enamasti kaalutõusuga, mis põhjustab terviseprobleeme emale ja lootele, näiteks loote õlgade düstokia ja madal sünnikaal (Berger et al., 2020). Kuid ka diabeet üksi omab seost enneaegse sünnituse riskiga. (Ray et al., 2001)

D-vitamiini funktsioonide alla käib kaltsiumi ja fosfaadi tasakaalu hoidmine. Raseduse seisukohalt on see oluline, et platsenta toimiks ning ei tekiks infektsioone ja põletikke. Tsütokiinide ja TNF- α produktsiooni tõus on seostatav D-vitamiini puudusega. D-vitamiini puudus võib põhjustada ka muude komplikatsioonide, näiteks preeklampsia ja diabeedi esinemist. (Wei et al., 2013)

1.3.3. Geneetilised riskitegurid

Raseduse kestusel mängivad rolli mitmed tegurid. Lisaks keskkondlikele mõjudele arvatakse raseduse kestusel olevat ka geneetiline taust. On palju, mida sünnituse kohta ei teata ja geneetilised uuringud võivad anda uut informatsiooni bioloogiliste radade kohta, mis käivitavad sünnitust (G. Zhang et al., 2018).

Pikka aega on selgitatud paljusid spontaanseid enneaegseid sünnitusi ema ja loote geenidevahelise konflikti hüpoteesiga. Ema ja loote geenid on erinevad, moodustades raseduse

fenotüübi loodusliku valiku tulemusena. Samuti võib loote teatud geen mõjutada ema geeniekspressiooni ja vastupidi (Haig, 1993).

Geneetilisele taustale viitab ka asjaolu, et ema, kes ise on sündinud enne 37. rasedusnädalat, sünnitab suurema tõenäosusega enneaegselt. Enneaegsuse risk on olemas ka siis, kui naise õde on sünnitanud enneaegselt. Risk tõuseb, mida varasem on ema enneaegne sündimine olnud. Samas risk puudub, kui ema isapoolsetel poolõdedel on esinenud enneaegne sünnitus või sündiva lapse isa on sündinud enneaegselt. (Koire et al., 2021; Porter et al., 1997)

Ulatusliku, 536637 sünnitusega uuringu tulemusena leiti, et 25% enneaegsetest sünnitustest on põhjustatud emapoolsetest geenidest ning 5% lootepoolsetest geenidest. Geneetiliste ja keskkondlike mõjude hindamiseks võeti aluseks üldise lineaarse mudeli analüüs, kus seost väljendati faktorite mõjude summana (Svensson et al., 2009). Samuti on leitud, et ema genoom või emalt päritud geneetiline materjal lapsel võib suurema tõenäosusega olla vastutav sünnitustegevuse käivitamise eest. (Plunkett et al., 2009)

1.3.3.1. Enneaegse sünnitusega seotud geenid

Aastatel 2007-2015 kogutud andmete põhjal leiti 119 võimalikku kandidaatgeeni, mida võib seostada enneaegse sünnitusega. Geenid jaotati klastritesse vastavalt nende funktsioonile raseduse regulatsioonis. Uuringus kasutatud klastrisüsteem ja leitud geenid on võetud aluseks ka selles töös koos täiendustega (Lisa 1.). Geenid jaotati funktsionaalsuse alusel: endokriinse süsteemiga, kudede ümberehitamise ja biogeneesiga, veresoonkonna ja angiogeneesiga, metabolismiga, kaasasündinud immuunsuse ja põletikuga seotud kandidaatgeenideks. Viimasesse klastrisse kuuluvad geenid, mille funktsioon on osaliselt teadmata või millel esineb mitmekülgseid funktsioone. (Sheikh et al., 2016)

Ema, loode ja platsenta toodavad raseduse eduka kulgemise ja loote kasvu seisukohalt mitmeid olulisi hormone. Samuti on hormoonidel roll sünnituseks ettevalmistumisel ning sünnitusprotsessi käivitamisel. Emakas ja emakakaelas toimuvad struktuurimuutused sõltuvad näiteks progesteroonist, oksütotsiinist ning relaksiinist. Nende geenide polümorfisme on seostatud enneaegse sünnitusega. (Sheikh et al., 2016)

Kudede ümberkujundamine ja biogenees on olulised juba raseduse varajases staadiumis, kui toimub embrüo ja platsenta areng. Lisaks sellele toimuvad sünnituse käivitamisel mitmed muutused müomeetriumis, mis on seotud mitmete geenide diferentsiaalse regulatsiooniga.

Ühed sellised geenid on seotud näiteks kollageeni ja prostaglandiidide sünteesiga. (Sheikh et al., 2016)

Mitmete molekulide süntees ja metabolism on olulised loote arengu seisukohalt. Läbi platsenta toimub mitmete hormoonide, lipiidide ja vitamiinide vahetus. Steroidhormoonide süntees on sõltuv kolesteroolist, mis on platsenta ning loote organite kasvuks ja reguleerimiseks vajalikud. Lisaks toimub platsentas mitmete toksiinide metabolism, et kaitsta loodet keskkondlike kantserogeenide eest. (Sheikh et al., 2016)

Tõenäoliselt suurim enneaegse sünnitusega seotud klaster on kaasasündinud immuunsuse ja põletikuga seotud geenide polümorfismid. Immuunsüsteemi vastused esinevad mitmetele bioloogilistele reaktsioonidele, näiteks bakteriaalsetele haigustele. Põletiku vastuseks toimub mitmete tsütokiinide, kemokiinide ja antibakteriaalsete valkude sünteesi tõus. Polümorfismid ema immuunsusega seotud geenides võivad põhjustada ebapiisavat või vastupidi liiga tugevat immuunvastust. Sellised geenid on näiteks *IL*-perekonna geenid ja tuumori nekroosifaktor alfa. (Sheikh et al., 2016)

1.3.3.2. Enneaegse sünnitusega seotud mikroRNA-d

MiRNA-d on väiksed, umbes 19-25 nukleotiidi pikkused üheaahelalised RNA molekulid, mis osalevad geenide posttranskriptsioonilises regulatsioonis. Kuigi miRNA-de arv kehas on limiteeritud, võib üks miRNA osaleda paljude geenide regulatsioonis. Seetõttu võib miRNA-de ekspressiooni kõrvalekallete mõju teadmine mingi kindla haigusega seotud geenide regulatsioonis aidata edasi selle haigusega seotud geneetiliste riskide mõistmisel, diagnoosimisel ning ka ravimisel. (Gambari et al., 2011)

1.3.3.3. Enneaegse sünnitusega seotud geneetilised uuringud

Algne viis raseduse kestusega seotud geneetilisi seoseid uurida on läbi kandidaatgeenide. Kandidaatgeenide uuringud keskenduvad kas mingile kindlale geenile või geenide komplektile, et tuvastada sealseid funktsionaalseid muutusi. Geeni fenotüübiline muutus on tavaliselt kirjeldatud geenis asuva ühe või mitme ühenukleotiidse polümorfismi (SNP) abil. Kandidaatgeenide uuringud kasutavad väiksemaid valimeid, mistõttu tulemused võivad olla ebausaldusväärsed. Kandidaatgeeni lähenemist kasutades peab aga kindlalt teadma enneaegse sünnitusega seotud genee ja füsioloogiat, mis ei vii uute avastusteni. Tegelikult erinevad mudelorganismidel uuritud bioloogilised rajad inimeste omadest ning veel avastamata enneaegse sünnitusega seotud geenid jäävad tähelepanuta. Samuti ei suudeta tihti leide

erinevate uuringute poolt korrata, mis võib muuta lähenemise ebatäpseks. (G. Zhang et al., 2018)

Kuna kandidaatgeenide uuringud omavad palju negatiivseid külgi, on heaks alternatiiviks ülegenoomsed assotsiatsiooniuringud (GWAS), mis võimaldavad uurida variante üle kogu genoomi. GWAS võimaldab leida nii levinud variante, millel on haiguse mõjule väike mõju kui ka mitmete haruldaste variantide seoseid enneaegsele sünnitusele, kuid usaldusväärselt tuvastatavad efektsuurused sõltuvad valimi suurusest – mida väiksem efekt, seda suuremat valimit on vaja. (Dolan & Christiaens, 2013)

Genoomi sekveneerimine on muutumas järjest odavamaks, mis muudab ka sekveneerimisel põhinevad uuringud odavamaks. Sekveneerida saab nii kogu eksoomi (WES) kui ka kogu genoomi (WGS). WES ja WGS uuringud ei ole aga jätkuvalt eriti levinud, kuna sekveneerimine on ajamahukas ja võrreldes genotüpiseerimisega kallim, kuid tehnoloogia arenedes võib toimuda ka sedasorti uuringute märkimisväärne kasv (G. Zhang et al., 2018).

1.4. Enneaegse sünnituse ennustamiseks ja varaseks diagnoosimiseks kasutatavad testid ja biomarkerid

Praeguseks on praktikas kasutatavad mitmesugused testid, mille abil on võimalik enneaegset sünni ennustada. Siiski on osade testide kliiniline väärtus küsitav, kuna testide kohta puuduvad piisavad uuringud või on uuringute tulemused populatsioonist sõltuvad (Suff et al., 2019). Riskirühma kuuluvateks rasedateks arvatakse ennekõike rasedad, kelle eelnev rasedus on lõppenud enneaegse sünnituse või nurisünnitusega. Spontaansetest enneaegselt sünnitanud naistest on 31,6% eelneva enneaegse sünnitusega. Risk sünnitada kolmas laps enneaegselt on üle kümne korra suurem kui nendel, kellel esimesed kaks on olnud ajalised sünnitused. Ohtu teades saab rasedust hoolikamalt jälgida ning viia läbi täiendavaid uuringuid (Laughon et al., 2014).

Riskirühma kuuluvate asümptomaatiliste rasedate raseduse võimalikku kulgu saab ennustada emakakaela pikkuse mõõtmisega transvaginaalse ultraheliuuringu abil raseduse teisel trimestril. 20.–24. rasedusnädalal mõõdetud väga lühike (<25mm) emakakaela pikkus on märkimisväärselt seostatav spontaanse enneaegse sünnitusega enne 35. rasedusnädalat (Crane & Hutchens, 2008). Kuigi riskirühma rasedate emakakaela pikkuse mõõtmine on näidanud praktilisi tulemusi raseduse jälgimisel, tekivad praktikas mõõtmisvead, näiteks emakakael pikeneb, kui põis on täitunud, mistõttu mõõtmisi tuleks teha mitu korda eri aegadel (Saul et al., 2008). Lisaks emakakaela pikkuse mõõtmisele on võimalik ultraheli abil mõõta emakakaela ja

emaka vahelist nurka (UCA), mis teisel trimestril mõõdetuna võib Dziadosz et al. (2016) kohaselt olla parem mõõtmismeetod kui emakakaela pikkuse järgi enneaegse sünnituse ennustamine. >105 kraadine UCA omab 99% negatiivset ennustusväärtust enneaegsele sünnitusele enne 34. rasedusnädalat ja >95 kraadine nurk 95% negatiivset ennustusväärtust enneaegsele sünnitusele enne 37. rasedusnädalat (Dziadosz et al., 2016).

Biomarkeritena asümptomaatilistel riskirühma kuuluvatel rasedatel on kasutusel fibronektiin (fFN), põletikulised näitajad ja tsütokiinid, mikrobioom (ka metabooloom ja mikroRNA markerid). Fibronektiin on koorioni ja emaka limaskestast vahel olev ekstratsellulaarse matriksi glükoproteiin. Seda leidub emakakaela-vaginaalses vedelikus enne 18. rasedusnädalat, kui emaka limaskest ja lootemembraanid ei ole veel kokku sulandunud. Fibronektiini test võib olla nii kvalitatiivne kui ka kvantitatiivne. Kvalitatiivse testi puhul loetakse fibronektiini taset 50 ng/mL positiivseks tulemuseks, kuid test on kõrge negatiivse tulemuse ennustusväärtusega (Goldenberg et al., 2000) ehk fibronektiini tase ei ületa 50 ng/mL (Lockwood et al., 1991). Kvantitatiivne test on enam levinud ning ennustab tõenäolisemalt enneaegset sünnitust. Kvantitatiivse fFN näitab absoluutset fFN kontsentratsiooni, kus erinevate kontsentratsioonide tasemete jälgimine tõstab enneaegse sünnituse ennustamistõenäosust (Abbott et al., 2015). Asümptomaatilistel riskirühma kuuluvatel rasedatel tõstab ennustuse täpsust fFN kontsentratsiooni ja emakakaela pikkuse mõõtmise kombineerimine (K. Kuhrt et al., 2016).

Teiseks saab biomarkeritena kasutada põletikuliste protsesside tagajärjel emakakaela tupevedelikus ja ema veres tekkivaid näitajaid, näiteks tsütokiinid IL-1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 ja 17, tuumori nekroosi faktor-alfa (TNF- α), interferoon gamma (INF- γ), RANTES (*regulated on activation, normal T cell expressed and secreted*), ja C-reageeriv valk (CRP). Kõige kõrgemat potentsiaalset kliinilist väärtust nendest omavad RANTES ja IL-1beeta, mille tasemed langevad rasedatel, kes sünnitavad peale 37. rasedusnädalat. Need näitajad on kõrge potentsiaaliga, aga ei ole laialdaselt kasutatavad väheste uuringute tõttu (Amabebe et al., 2018). Kõige uuem suund asümptomaatiliste riskirühma kuuluvate rasedate testimiseks on mikrobioomi uurimine. Emakakaela tupevedelikust on leitud 313 mikroobi poolt toodetud erinevat biomolekuli, mille esinemine on erinev mitterasedatele, rasedatele ja enneaegse sünnitusega lõppevatele rasedatele (Ghartey et al., 2015).

Teine oluline rühm on sümptomaatilised ehk käivitunud enneaegse sünnitusega rasedad. Juba olemasolevate sümptomite põhjal saab läbi viia teste, mille põhjal saab hinnata raseduse ja sünnituse edasist kulgu. Vastavalt tulemustele on võimalik suunata edasist ravi või hospitaliseerimist. Vajaduse korral saab alustada tokolüüsi, loote kopsude ettevalmistust

kortikosteroididega või magneesiumsulfaadi raviga neuroproteksiooni eesmärgil. Teadmised emakakaela pikkuse kohta võivad vähendada enneaegset sünnitust, kuna aitab vahet teha, kas sünnitusprotsess on päriselt alanud. Emakakaela pikkus alla 15 mm võib ennustada enneaegset sünnitust järgneva 7 päeva jooksul (Tsoi et al., 2005). Biomarkeritena on sümptomaatiliste rasedate puhul samuti kasutusel fFN näitajad – kvalitatiivne ja kvantitatiivne test. Kvalitatiivne test on kiireks kohese võimaliku enneaegse sünnituse testimise viisiks. Testil on mitmete uuringute põhjal kõrge negatiivne ennustusväärtus, enamike uuringute tulemusena üle 90% (DeFranco et al., 2013; K. Kuhrt et al., 2016). Kvantitatiivne test on levinud viis lähiajal esineva enneaegse sünnituse kiireks testimiseks. Enne 34. rasedusnädalat mõõdetud <10 ng/mL fFN tase on 98,2% negatiivse ennustusväärtusega ja > 200ng/mL fFN tase on 37% positiivse ennustusväärtusega. Negatiivne ennustusväärtus näitab, kui tõenäoliselt ennustab test, et enneaegset sünnitust ei toimu, positiivne ennustusväärtus näitab jällegi, kui tõenäoliselt ennustab test enneaegse sünnituse toimumist. Testi saab kasutada ka riski hindamiseks erinevate fFN väärtuste juures (Watson et al., 2017). Mitmete uuringute kohaselt on fibronektiini test koos emakakaela pikkuse mõõtmisega sümptomite esinemisel täpsem enneaegse sünnituse positiivsel (keskmiselt 70%) ja negatiivsel ennustamisel (keskmiselt 98%) kui nad oleksid iseseisvalt. (DeFranco et al., 2013).

Lisaks fFN tasemele saab mõõta sümptomaatilistel rasedatel ka teisi vähemlevinud biomarkereid, näiteks fosforüleeritud insuliinisarnast kasvufaktori sidumisvalku (phIGFBP-1), platsenta alfa-makroglobuliin-1 (PAMG-1) ja emaka atsetaadi taset. phIGFBP-1 eritub emaka epiteelirakkude poolt kontraktsioonide esinemisel. PhIGFBP-1 taseme mõõtmine omab kõrget negatiivset ennustusväärtust sünnituse kohta 48 tunni jooksul ning samuti võib väikse tõenäosusega ennustada sünnitust 7–14 päeva jooksul, kuid valgu kliiniline väärtus ei ole teada väheste uuringute olemasolu tõttu (Conde-Agudelo & Romero, 2016). PAMG-1 on emaka limaskestast poolt sünteesitud glükoproteiin ning seda leidub lootevees. Ühe uuringu kohaselt on PAMG-1 kõrgemad negatiivsed ja positiivsed ennustusväärtused kui fibronektiinil juba alanud sünnituse puhul (Katy Kuhrt et al., 2018). Vaginaalse mikrobioomi muutuste uurimisel on leitud, et enneaegse sünnituse ennustamisel võivad olla abiks anaeroobide poolt produtseeritud atsetaadid. Vaginaalne mikrobioota võib olla indikaatoriks nii enneaegsele sünnitusele kui ka nurisünnitusele 32.–37. rasedusnädalal. Atsetaadid ei ole levinud biomarker, kuid lihtsaks testimiseks on kättesaadav ensüümbaasil spektrofotomeetria testpaneel, mis võib panna aluse kliiniliselt väärtuslikule biomarkerile, mida kasutada koos emakakaelapikkuse ja fibronektiini taseme mõõtmisega. (Amabebe et al., 2016)

Enneaegset sünnitust ennustavad testid ja biomarkereid on erinevaid ning samuti on nende kasutamiseks kindlad ajavahemikud ning ka etteennustav ajavahemik on testide vahel erinev (Tabel 3.).

Tabel 3. Kokkuvõte enneaegse sünnituse riski hindamiseks ning varaseks diagnoosimiseks kasutatavatest testidest ja biomarkeritest

Test	Kõrge riskiga asümptomaatilistel mõõdetav	Viide	Sümptomaatilistel rasedatel ette ennustamise aeg	Viide
Emakakaela pikkus	20.–24. rasedusnädalal ennustab ette sünnitust 34.–37. rasedusnädalal	(Crane & Hutchens, 2008)	48 tundi–7 päeva	(Tsoi et al., 2005)
UCA	16.–24. rasedusnädalal	(Dziadosz et al., 2016)		
fFN	Teisel ja kolmandal trimestril	(Lockwood et al., 1991)	1–2 nädalat	(Iams et al., 1995)
Emakakaela pikkus + fFN	22.–30 rasedusnädalal ennustab ette 2–4 nädalat	(K. Kuhrt et al., 2016)	Kuni 7 päeva	(DeFranco et al., 2013)
phIGFBP-1			NPV 48 tundi ja PPV 7–14 päeva	(Conde-Agudelo & Romero, 2016)
PAMG-1			7–14 päeva	(Katy Kuhrt et al., 2018)
Atsetaat			Kuni 2 nädalat	(Amabebe et al., 2016)

fFN, loote fibronektiin (*fetal fibronectin*); NPV, negatiivne ennustusväärtus (*negative predictive value*); PAMG-1, platsenta alfa-makroglobuliin-1 (*placental alpha microglobulin-1*); phIGFBP-1, fosforüleeritud insuliinisarnane kasvufaktori sidumisvalk (*phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1*); PPV, positiivne ennustusväärtus (*positive predictive value*); UCA, emakakaela ja emaka vaheline nurk (*uterocervical angle*)

2. PRAKTILINE OSA

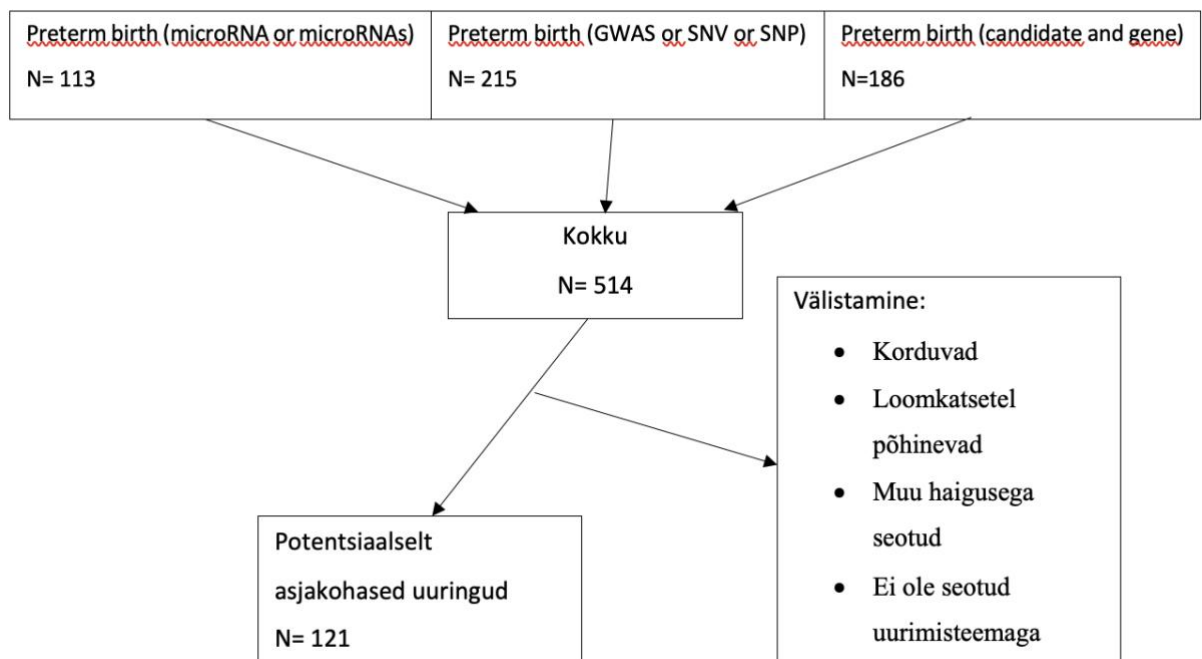
2.1. Töö eesmärgid

Töö üldine eesmärk on anda ülevaade enneaegse sünnitusega seotud pärilikest põhjustest. Töö spetsiifilisemad eesmärgid on:

- Anda ülevaade enneaegse sünnituse geneetilistest põhjustest ja geneetiliste markerite võimalikust kasutatavusest;
- Anda ülevaade enneaegse sünnituse ajal toimuvatest muutustest geeniekspressioonis;
- Hinnata leitud markerite kasutatavust biomarkeritena enneaegse sünnituse riski hindamisel ja diagnoosimisel.

2.2. Materjalid ja meetodid

Antud uurimistöös kasutati otsingumootoritena PubMedi. Otsingumootoris kasutatud märksõna olid „preterm birth“, mida kombineeriti sõnadega „candidate gene“, „microRNA“, „microRNAs“, „GWAS“, „SNP“, „SNV“ koos ja/või eraldi. Otsingud andsid kokku 514 tulemust, millest sorteeriti välja potentsiaalselt sobivad 121 uuringut ja kõrvale jäeti kindlate kriteeriumite alusel ülejäänud (Joonis 3.).



Joonis 3. Pubmed tulemuste filtreerimine.

2.3. Tulemused

2.3.1. Enneaegse sünnitusega seotud kandidaatgeenid

Järgnevalt saab ülevaate kõikidest kandidaatgeenidest, mida on seostatud enneaegse sünnitusega. Lisa 1. sisaldab kõikide kandidaatgeenide lühendeid koos nende nimetustega ning annab ülevaate, mitmes erinevas artiklis on kindlad geenid statistiliselt oluliselt (korrigeeritud p -väärtus $< 0,05$) enneaegse sünnitusega seotud.

Kõige enam viiteid leidub kaasasündinud immuunsusega ja põletikuga seotud geenidele. Immuunsuse ja põletiku seose enneaegse sünnitusega leiab 35 erinevat uurimust. Selles klastris on statistiliselt olulisi tulemusi rohkem kui ühe korra näidanud: *DEFA5*, *IFN- γ* , *IL10*, *IL1RN*, *IL1 α* , *IL1 β* , *IL4*, *IL6*, *IL6R*, *TLR2*, *TLR4* ja *TNF α* . *TNF α* statistiliselt olulise seose leidis seitse erinevat artiklit, *IL1 β* seostati enneaegse sünnitusega viiel erineval ajal tehtud uurimuses, neli korda mainiti *IL6* ja *IL4* geenide seost enneaegse sünnitusega (Lisa 1. osa 5). Lisa 1. põhjal on *IL6R* geeni seost näidanud kolm uuringut, *IL1RN* seost enneaegse sünnitusega samuti kolm uuringut, kuid üks hiljutine uuring Poola naiste seas (Barlik et al., 2019) ei leidnud statistiliselt olulist seost kummagi geeni ja enneaegse sünnituse vahel. *TNF α* ja *IL1 β* seost enneaegse sünnitusega on leitud mitmes uuringus (Lisa 1. osa 5), kuid *IL1 β* seose enneaegse sünnitusega on lükanud ümber kaks uuringut, millest üks on viimase aasta jooksul avaldatud (Edwards et al., 2006; Lyubomirskaya et al., 2020). Sama uuring lükkas ümber ka *TNF α* seose enneaegse sünnitusega emades ja lastes (Lyubomirskaya et al., 2020). *TLR4* geeni seost enneaegse sünnitusega näitavad mitmed uuringud ning seost kinnitas ka üks viimase aasta jooksul avaldatud uuring (Lyubomirskaya et al., 2020), kuigi Rey et al. ei leidnud seost antud geeni ja enneaegse sünnituse vahel. (Rey et al., 2008)

Lisaks immuunsuse ja põletikuga seotud geenidele võib enneaegset sünnitust põhjustavaid tegureid leida ka endokriinse süsteemiga seotud geenidest (17 erinevat uuringut), millest *CRHR1*, *FSHR*, *IGF2*, *OXTR*, *PGR* ja *RLN2* geenide puhul on nähtud seost rohkem kui kahe erineva uuringu poolt (Lisa 1. osa 1). Kuigi *PGR* geeni seost on kinnitatud mitme uuringu poolt (Ehn et al., 2007; Mann et al., 2013; Manuck et al., 2010, 2011), siis näiteks vanemad uuringud Luo et al. (2008) ja Diaz-Cueto et al. (2008) poolt ei leidnud *PGR* geeni ja enneaegse sünnituse vahel seost (Diaz-Cueto et al., 2008; G. Luo et al., 2008). Progesteron on siiski rasedusel ja sünnitusel tähtsat rolli omav hormoon (peatükid 1.1.3. ja 1.3.). Näiteks *CRHR1* ja *RLN2* seost enneaegse sünnitusega on kinnitatud ka viimase viie aasta jooksul avaldatud uuringutega ja *PLA2G4C* on avastatud viimase viie aasta jooksul (Lisa 1. osa 1).

Veresoonkonna ja angiogeneesiga seotud geenidest (15 erinevat uuringut) omavad statistiliselt olulist seost rohkem kui ühel korral *ADRB2*, *EDNI*, *KCNN3*, *NOS3* ja *SERPINE1* ning *REN* geeni seos on avastatud viimase viie aasta jooksul (Lisa 1. osa 3). *NOS2* ja *NOS3* geeni puhul leiti seos ühe ja sama uuringu poolt (Gibson et al., 2007), kuigi 2013. aastal avaldatud uuring ei leidnud seost kummagi geeni ja enneaegse sünnituse vahel (Suh et al., 2013). *NOS3* geeni seos on aga kinnitatud viimase viie aasta jooksul. (Silva et al., 2020)

Metabolismiga seotud geenidest (20 erinevat uuringut) omasid kahte või rohkemat viidet *CYP1A1*, *GSTM1*, *MBL2*, *PONI* ja *VDR*. Selle klatri puhul kinnitati viimase 5 aasta jooksul *MBL2* ja *VDR* geenid ning avastati *NR5A2* geeni seos enneaegse sünnitusega (Lisa 1. osa 4). Samas kõige uuem uuring, mis *VDR* geeni puhul on tehtud, avaldati 2020. aastal, ning selle uuringu kohaselt ei leitud ajaliselt ja enneaegselt sünnitanud naiste vahel *VDR* geenis erinevusi. (Gašparović Krpina et al., 2020)

Kudede ümberkujundamise ja biogeneesiga seotud geenide hulgas on kaheksa erinevat viidet, millest kolmel geenil leidub rohkem kui kaks viidet: *COL1A2* (kolm erinevat viidet), *COL4A3* (kolm erinevat viidet) ja *TIMP2* (kaks erinevat viidet). Selle valdkonnaga seotud geenides ei leitud vasturääkivusi, küll aga on viimase viie aasta jooksul kinnitatud seos enneaegse sünnitusega ainult *COL4A3* geeni puhul (Lisa 1. osa 2).

2.3.2. Ühenukleotiidsed polümorfismid ema genoomis

Järgnevalt on koondatud kokku info ühenukleotiidsete polümorfismidest, mida on seostatud enneaegse sünnitusega (Lisa tabel 2.). Peamiselt on uuritud emal esinevaid variante, kuna ema mõju enneaegsele sünnitusele on suurem (peatükk 1.3.3.) ning enne enneaegse sünnituse toimumist on lootelt keeruline proovi võtta, et teostada geneetilisi uuringuid võimaliku enneaegse sünnituse ennustamiseks.

PGR geeni puhul on leitud mitmeid polümorfisme (Lisa 2.), mis võivad põhjustada enneaegset sünnitust, neist mitme tulemusi on suudetud ka korrata erinevate uuringute vahel. Rohkem kui ühe uuringu poolt kirjeldatud polümorfismid selles geenis on rs503362, rs471767, rs578029. *RLN2* geeni rs4742076 polümorfismi seost enneaegse sünnitusega on näidatud kolme uuringu poolt, kus kahe uuringu puhul on proovid võetud perifeerses verest ja raseduse ajal. Samuti on kolmel korral kinnitust saanud ka *TNF- α* geenis asuv polümorfism rs1800629. Lisaks on kõrge potentsiaaliga *IL1RN* geeni 2. alleel, mida on kinnitanud enneaegse sünnituse riskiga kaks uuringut, kuigi ühe puhul võeti proov suuõõnest peale sünnitust ning teise puhul perifeerses verest 15.–27. rasedusnädalal. (Lisa 2.)

2.3.3. Ülegenoomsed assotsiatsiooniuuringud

PubMed-i süsteemne otsing andis tulemusena 6 ainult enneaegse sünnitusega seotud GWA uuringut. Neist kolm leidsid ka statistiliselt olulisi tulemusi. Esimese 2015. aastal avaldatud uuringu puhul pakuti, et spontaanne enneaegne sünnitus on keeruline sündroom hõlmates endas mitmeid faktoreid, mistõttu väikse mõjuga haruldaste geenivariantide leidmine eeldab suuri valimeid, et mõju suhe ja p-väärtus oleks statistilise olulisusega (H. Zhang et al., 2015). Mitmed uuemad GWA uuringud keskenduvad aga loote mõju uurimisele.

Esimene ülegenoomse avastuse usaldusväärsuse nivoo ($p < 5.0 \times 10^{-8}$) alusel statistiliselt oluliste tulemustega enneaegse sünnitusega seotud geenivariante uuriv GWAS avaldati 2017. aastal. Selles uuringus kasutati 43568 naise proove, mis teeb antud uuringust kõige suurema valimiga enneaegse sünnitusega seotud geenivariante uuriva GWAS-i. Uuringus uuriti esmalt ema ja laste paare, et teha kindlaks, kas geneetiline mõju on tingitud emast või lapsest – kinnitati, et geneetilised seosed on seotud emapoolsete geenidega, mistõttu uuringu edasises faasis replitseeriti ja genotüpiseeriti ainult emapoolsed proovid. Replitseeritud lookuste seast identifitseeriti 6 märkimisväärselt replitseerunud geeni: *EBF1*, *EEFSEC* ja *AGTR2* on statistilise olulisusega seotud nii enneaegse sünnitusega kui ka raseduse pikkusega ning *WNT4*, *ADCY5* ja *RAP2C* omavad ülegenoomse avastuse usaldusväärsuse nivoo alusel statistilist olulisust ainult raseduse gestatsiooniaja määramise puhul. Leitud lookused näitavad <1% raseduse fenotüübi võimalikke kombinatsioone. Avastused võivad aga tuua uusi teadmisi raseduse keeruliste bioloogiliste radade kohta (G. Zhang et al., 2017).

Rappoport et al. 2018. aastal avaldatud uuring keskendus lootepoolsete populatsioonipõhiste variantide mõju uurimisele. Kokku testiti viit subpopulatsiooni: Aafrika, Ameerika, Euroopa, Lõuna-Aasia ja Ida-Aasia ning kokku osales 1349 enneaegselt sündinud last ja 12595 ajalisel sündinud last. Uuringus mainitakse ka seda, et emapoolsete geenide osalus paari uuringu põhjal on 30%, kuid selles uuringus keskenduti laste osalusele. Ülegenoomse olulisuse saavutasid rs17591250 Aafrika populatsioonis ja rs1979081 Ameerika populatsioonis. Lisaks järeldati, et lootepoolne panus enneaegsele sünnitusele ei ole tõenäoliselt selgitatav ühe levinud geenivariandi poolt, vaid mitme haruldase või levinud geenivariandi koosmõju poolt (Rappoport et al., 2018). Samuti näiteks Tiensuu et al. (2019) leidsid GWAS tulemusel, et *SLIT2* ja *ROBO1* geenide ekspressioonitaseme tõus ja polümorfismid lapses võivad põhjustada enneaegse sünnituse esinemise riski (Tiensuu et al., 2019). Samas Liu et al. GWAS ei leidnud statistiliselt olulisi lootepoolseid variante, mis kinnitaksid loote genoomis asuvate variantide ja enneaegse sünnituse seost (Xueping Liu et al., 2019).

2.3.4. Eksoomi või genoomi sekveneerimine

Kuigi sekveneerimine on jätkuvalt ressursikulukas, võib haruldaste variantide otsimine eksoomi sekveneerimisel avaldada geeniekspressiooni taseme regulatsioonis tekkivaid häireid, mis on seotud enneaegse sünnitusega.

Esimene kogu eksoomi sekveneerimismeetodil läbi viidud uuring hõlmas endas 10 õdede ja ema-õde paari. Läbi mitme uuringufaasi leiti, et *CRI* geenis asuval ühel polümorfismil võib olla väga tugev seos enneaegse sünnitusega. Erütrotsüütide membraani komplemendi retseptor (*CRI*) on vastutav põletikureaktsioonide ära hoidmise eest, mistõttu vähem funktsionaalsed variandid *CRI* geenist võivad olla enneaegse sünnituse esile kutsujaks. (McElroy et al., 2013)

2017. ja 2018. aastal viidi läbi eksoomisekveneerimine PPRM valimiga ja ajalise sünnitusega laste seas. Mõlema uuringu tulemusena leiti geenivariante, millel on statistiliselt oluline seos enneaegse sünnitusega (Lisa 1, osa 4. ja 5.). Uuringu tulemusena järeldati, et kui WES oleks läbi viidud suurema valimi seas, siis oleks leitud ka rohkem kandidaatgeene. Samuti leiti mõlema uuringu tulemusena, et PPRM võib olla põhjustatud pigem mitme haruldase kui ühe levinud geenivariandi poolt. (Modi et al., 2018; Modi, Teves, Pearson, Parikh, Chaemsaitong, et al., 2017)

2.3.5. MikroRNA-de seos enneaegse sünnitusega

Geneetiliste biomarkerite uurimisel on üheks oluliseks teguriks see, kuidas proov rasedalt on võetud. Esimeste uuringute põhjal kõige levinum viis spontaanse enneaegse sünnitusega seotud miRNA-sid kätte saada on otse emakakaelast, lootevee membraani biopsiast või looteveest. Spontaanse enneaegse sünnituse ennustamisel on oluline biomarkeri kliiniline kasutatavus. Perifeerne veri läbib keha ringluses ka emaka ja platsenta, ning kuna proovi on patsiendilt kerge võtta, siis keskenduvadki uuemad uuringud perifeerse vere miRNA profiilide uurimisele. Lisaks perifeersele verele võivad täpsemaid tulemusi anda verest eraldatud vereplasma, vesiikulid ja vereseerum. Enamik mikroRNA profiilide uuringuid keskenduvad enne sünnitustegevuse algust võetud proovidele (Lisa 3.).

2009.–2020 aastate 15 uuringu seast leiti mitmeid erinevaid mikroRNA-sid, siiski leidis nende vahel väga vähe kattuvusi. Viis erinevat uuringut leidsid seose miR-223 ülesekspressiooni ja enneaegse sünnituse vahel. Kõik uuringud leidsid antud mikroRNA erinevatest kudedest ning samuti oli proovide võtmise vahemik alates 7. rasedusnädalast kuni sünnitustegevuseni. See viitab, et miR-223 võib olla väga tugev marker enneaegse sünnituse ennustamisel igas raseduse

staadiumis. Kaks uuringut leidsid, et miR-199b võib olla seotud enneaegse sünnitusega. Ühe uuringu proov võeti 6.–12. rasedusnädalal ning teise proov 24.–28. rasedusnädalal, mis omab samuti potentsiaalse biomarkeri väärtust. Samuti leiti kahes erinevas uuringus seos miR-150 ja enneaegse sünnituse vahel, siinkohal üks uuring võttis proovi 12.–22. rasedusnädalal verest ja teine keisrilõikel emaka müomeetriumi. (Lisa 3.)

Viimati avaldatud enneaegse sünnitusega seotud mikroRNA-sid kui potentsiaalseid biomarkereid uuriv uuring avaldati 2020. aastal. Uuringus võeti proovid 6. ja 12. rasedusnädala vahel ning tulemusena leiti 12 mikroRNA-d, mida seostati enneaegse sünnitusega lõppeva rasedusega. Uuringu tulemusena järeldati, et nii varases raseduse staadiumis ei suuda ükski meetod ennustada enneaegse sünnituse riski. (Winger et al., 2020)

2.3.6. Uuemad lähenemised

2017. aastal avaldatud uuringus testiti hüpoteesi, et spontaanne enneaegne sünnitus võib olla mõjutatud ainult loote poolsetest geenidest ehk *de novo* mutatsioonidest, mis ei ole päritud kummaltki vanemalt. Selline uuring oli esimene, mis hõlmas endas ainult lootele omaseid gene ja tõestas seost loote geenide ja spontaanse enneaegse sünnituse vahel. Uuringu ühe osana uuriti ka väidet, et lapsel esinevad mutatsioonid on suurema tõenäosusega isalt päritud alleelides, antud uuringu põhjal 80% *de novo* mutatsioonidest asusid isapoolsetes geenikoopiates. Funktsionaalse analüüsi tulemusena leiti 51 valke kodeerivalt geenilt *de novo* mutatsioone enneaegselt sündinud lapsel ja 112 mutatsiooni ajalisel lapsel. 51 geeni hulgas oli ülehulgas gene, millel on roll närvisüsteemi ebanormaalses arengus ja ebanormaalsel närvfüsioloogial, mis näitavad, et närvisüsteemi ebanormaalne areng võib põhjustada enneaegset sünnitust. Kokkuvõtteks leiti, et enneaegsetel lastel esineb suurema tõenäosusega *de novo* mutatsioone, kui õigel ajal sündinud lastel ning leitud geenid mängivad rolli rohkem prenataalses arengus kui postnataalses arengus. Järeldusena toodi, et geenid, mis emapoolsetel on seotud immuunsuse ja põletikuga, võivad mõjutada lapse närvisüsteemi arengut. (J. Li et al., 2017)

Antud otsingu tulemusena saab uuemate lähenemiste alla liigitada ka diferentsiaalselt reguleeritud geenide (DEG) uuringud (2019-2021). DEG-e mainitakse ka mõnes uuemas kandidaatgeenuuringus (Lisa 1. ja Lisa 4.). Kokku leiti süsteemsel artiklite läbi töötamisel viis ainult enneaegsele sünnitusele ja diferentsiaalselt ekspresseeritud geenide seosele keskenduvat uuringut, mille tulemused koos kandidaatgeenide uuringutega on 4. lisa. Esimesed kaks ainult DEG-dele keskenduvat uuringut, mille tulemused 4. lisa puuduvad, leidsid kokku 299 geeni, mille üles- või allaregulatsiooni seostati enneaegse sünnitusega, kuid üksikute kindlate geenide

seost ei leitud (Chien et al., 2020; Pereyra et al., 2019). Zhou et al. (2020) uurisid Zhang et al. (2018) uuringu *EBF1*, *EEFSEC*, *AGTR2*, *WNT4*, *ADCY5* ja *RAP2C* ekspressioonitaset ning järeldasid, et teisel trimestril allareguleeritud *EBF1* (põletikuga seotud geen) võib olla edukas biomarker enneaegse sünnituse ennustamisel. (Zhou, Holzman, Heng, Kibschull, Lye, et al., 2020)

Knijnenburg et al. (2019) uurisid enneaegse sünnituse geneetilisi ja molekulaarseid seoseid. Uuringus kasutati ühe kindla uurimismeetodi asemel erinevaid meetodeid: WGS, RNA sekveneerimine ja DNA metülatsioonil põhinev informatsioon. Kokku identifitseeriti 160 erinevat geenivarianti enneaegse sünnituse fenotüüpidest. Läbivalt kõigist kolmest meetodist *RAB31* ja *RBPJ* olid enneaegse sünnitusega seotud. Selles uuringus ei identifitseeritud ülegenoomse avastuse nivoo alusel Zhang et al. (2017) uuringus avastatud *EBF1*, *EEFSEC*, *AGTR2*, *WNT4*, *ADCY5* ja *RAP2C* geene. Kuigi uuring ei valideerinud tulemusi, siis sellist sorti lähenemine enneaegsele sünnitusele võib viia lõpuks enneaegse sünnituse ennustamisele ja vältimisele lähemale. (Knijnenburg et al., 2019)

2.4. Arutelu

Kõige rohkem on tehtud enneaegse sünnitusega seotud geenide uurimiseks kandidaatgeenide uuringuid. Enim uuritud bioloogilised rajad on seotud kaasasündinud immuunsuse ja põletikuga. Need võivad olla põhjustatud kliinilistest teguritest, näiteks üks 1.3.2. peatükis kirjeldatud haigustest võib põhjustada põletikuliste radade käivitumist ja nende häireid. Kõige tugevamad kandidaatgeenid, mida on kinnitatud kas mitme uuringu poolt või viimase viie aasta jooksul, on *TLR4*, *PGR*, *CRHR1*, *RLN2*, *PLA2G4C*, *NOS3*, *MBL2*, *VDR*, *NR5A2*, *COL4A3*. Selle bakalaureusetöö koostaja leiab, et just see geenikomplekt ei pruugi olla seotud enneaegse sünnitusega, kuna mitmete teiste kandidaatgeenide puhul (täpsemalt peatükis 2.3.1.) on vähe korduvaid mustreid ja palju, mida on ümber lükatud. Siiski võivad olla enneaegse sünnitusega seotud geenid, mis osalevad põletikuradades. Kandidaatgeenide uuringutel on aga palju miinuseid ning tulemused ei kattu alati erinevate uuringute vahel. Siinkohal võivad erinevused tulla valimi suurusest, populatsiooni geneetilisest eripäradest, uurimismetoodikast või analüüsiks kasutatavatest filtritest. Autori arvates võiks selle probleemi lahendada kasutades standardiseeritud meetodeid ja analüüsimisviise.

Eelnevast lähtudes on kandidaatgeeni uuringutes kirjeldatud polümorfismid töö koostaja arvates väikse kliinilise ennustamisväärtusega. Esiteks, kuna kandidaatgeenide uuringud on

vähekattuvad ja antud polümorfismid on tulnud samadest kandidaatgeenuuringutest. Teiseks, praegusel hetkel puuduvad uuringud polümorfismide kasutatavusest enneaegset sünnitust ennustavate geneetiliste biomarkeritena, mistõttu vajab see edasist uurimist. Hetkel on kõige kõrgema enneaegse sünnituse riski hindamise potentsiaaliga polümorfismid *PGR* geenis, kuna progesterooni tootmisel ei alga sünnitustegevus. *TNF- α* ja *IL1RN* polümorfismide seosed enneaegse sünnitusega on ümber lükanud viimase viie aasta jooksul avaldatud uuringud, mistõttu antud bakalaureusetöö koostaja leiab, et uuringute vahel korduv polümorfism võib olla kõrge potentsiaaliga, aga seos vajab edasist uurimist.

GWAS on jätkuvalt ressursikulukas ja vajab väga suuri valimeid, mis võib selgitada nende vähesust. GWA uuringud on viimasel ajal keskendunud loote geenide mõju uurimisele, kuigi on leitud, et lootepoolne mõju enneaegsele sünnitusele on tunduvalt väiksem, kui emapoolsete geenide mõju. 2017. aastal avaldatud uuringu tulemused on paljulubavad ning *EBF1* geeni seos enneaegse sünnitusega on leitud ka hiljem (peatükk 2.3.6.). Seega on bakalaureusetöö autori soovitus keskenduda GWA uuringud ainult ema genoomi uurimisele. Valimist ja populatsioonist tulenevate puuduste vältimiseks võiks käesoleva töö koostaja arvates uurida, kas ja milliseid võimalusi pakuvad erinevad ülemaailmsed rasedusega seotud geneetilist materjali või infot omavad andmebaasid ja sellise uuringu info põhjal panna kokku uued ja suuremad GWAS-sid. Sama kehtib ka sekveneerimisel põhinevate uuringute kohta. Sekveneerimisel põhinevad uuringud võivad avaldada uusi kandidaatgeene ning neis asuvaid polümorfisme. Siinkohal on vaja uuringud samuti läbi viia võimalikult suure valimi seas, et leitaks suurem hulk kandidaatgeene.

Käesoleva töö autori arvates võivad mikroRNA-del põhinevad uuringud olla kõige olulisemad enneaegse sünnituse riski ennustavaid biomarkereid avastavad uuringud. Kõrge riskiga enneaegseks sünnituseks asümptomaatilistel rasedatel on kõige varasem ennustuseks mõeldud test UCA, mis on mõõdetav 16.–24. rasedusnädalal. Samas mikroRNA-de puhul on statistiliselt olulisi tulemusi nähtud juba 6.–12. rasedusnädalal võetud proovidest, mistõttu on mikroRNA-d kõige varasem potentsiaalne rasedate testimisviis. Hetkel kõige tugevamaid tulemusi andnud miR-223, miR-199b ja miR150 võivad olla kõikide enneaegset sünnitust uurivate geenuuringute põhjal kõige suurema potentsiaaliga biomarkerid. Siinkohal võiks uurida nende biomarkerite kasutatavust, mis lükkaks ümber või tõestaks nende potentsiaali biomarkeritena.

Uued lähenemised on käesoleva töö autori arvates vajalikud, et kinnitada või ümber lükata varasemaid tulemusi. Ühest küljest on oluline teada, kui suur mõju on loote genoomil ja ema genoomil enneaegse sünnituse riskile. Teisest küljest võivad uuemate lähenemistega uuringud

kinnitada varasemat või avastada midagi uut. Näiteks ühe uuringuga kinnitati GWA uuringuga leitud *EBF1* geeni seos enneaegse sünnitusega ning leiti, et selle üleekspressioon suurendab enneaegse sünnituse riski.

Ühest küljest ei ole kliinilises praktikas kasutusel ükski geneetiline biomarker. Teisest küljest ei ole uuritud spetsiifiliste geenivariantide kui biomarkerite kasutatavust kliinilises praktikas. Käesoleva töö autor leiab, et kuigi ükski geneetiline biomarker ei ole kliiniliselt enneaegse sünnituse riski hindamisel kasutatav, võiksid geneetilised biomarkerid olla abiks idiopaatilise enneaegse sünnitusega lõppevate rasedate sünnituse riski hindamisel.

KOKKUVÕTE

Käesoleva töö eesmärk oli anda ülevaade enneaegse sünnituse kliinilistest ja pärilikest põhjustest. Pärilike põhjuste välja selgitamiseks viidi läbi süsteemne PubMedi-i otsing. Kirjanduse ülevaate ja artiklite süsteemsel läbitöötamisel saab järeldada, et raseduse edukaks kulgemiseks on vajalik mitmete tähtsate tegurite koos funktsioneerimine. Ühest küljest on oluline teada enneaegset sünnitust põhjustavaid riskitegureid ning neid vältida. Teisest küljest on oluline arstiabi kättesaadavus, et vältida enneaegset sünnitust ning selgitada välja riskitegurid. Enneaegse sünnituse suured riskitegurid on näiteks mitmikrasedus ja eelnev enneaegne sünnitus. Samuti suureneb risk enneaegseks sünnituseks ja komplikatsioonideks, kui ema suitsetab, on üle- või alakaalus ja kogeb stressi. Kõik riskitegurid on ka tihedalt omavahel seotud, näiteks stressi tagajärjel võib rase naine rohkem või vähem süüa, tarvitada rohkem alkoholi ning suitsetada. Kliinilised enneaegsuse põhjused võivad olla põhjustatud infektsioonidest või muudest komplikatsioonidest. Infektsioonidest tingitud enneaegse sünnituse risk on kõrge, kuna infektsiooni tõttu aktiveeruvad põletikulised rajad, mis omakorda stimuleerivad prostaglandiidide tootmist. Emapoolsetest komplikatsioonidest on suurima mõjuga preeklampsia esinemine. Vähem võivad mõjutada ka aneemia, periodontiit ja diabeet.

Praeguses praktikas on kasutusel riskirühma kuuluvate asümptomaatiliste rasedate testimiseks mõeldud testid ja biomarkerid, mille kasutatavus sõltub gestatsiooniajast. Näiteks emakakaelapikkus on kõige paremini mõõdetav 20.–24. rasedusnädalal ja ennustab esinevat sünnitust 34.–37. rasedusnädalal. Samuti on levinud biomarkeriks fFN taseme mõõtmine nii sümptomaatilistel 1–2 nädala jooksul toimuva sünnituse kui ka asümptomaatiliste rasedate puhul teisel ja kolmandal trimesteril. Sümptomaatiliste rasedate puhul sobivad mõõtmiseks ka vähemlevinud biomarkerid, mille kasutatavus on mõnest päevast kuni paari nädalani enne enneaegse sünnituse esinemist.

Enneaegse sünnitusega seotud kandidaatgeenide uuringute läbitöötamisel selgus, et enim gene ja polümorfisme on seotud põletikuliste radadega. Hetkel ei ole levinud GWAS või WES/WGS uuringud enneaegse sünnituse põhjuste uurimisel. Siiski on tulemused paljulubavad, näiteks GWA uuringu poolt avastatud *EBF1* geeni ülesregulatsiooni seos enneaegse sünnitusega on kinnitatud viimase viie aasta jooksul. Paljulubavaid tulemusi võivad anda mikroRNA-del põhinevad uuringud, kuna mikroRNA-de kasutatavust biomarkeritena on uuritud ka asümptomaatilistel mitteriskirühma kuuluvatel rasedatel ning need sobivad testimiseks raseduse varases staadiumis.

Uuring annab lugejale eestikeelse ülevaate enneaegse sünnitusega seotud riskiteguritest. Uurimistöös tehtud uuringute süsteemne läbivaatus võimaldas koostada kokkuvõtva tabeli kõikide kandidaatgeenide, kandidaatgeenide diferentsiaalse ekspressiooni, emapoolsete geenide polümorfismide kohta ning välja tuua olemasolevad enneaegse sünnitusega seotud mikroRNAd. See võimaldab tulevikus läbi viia uuringuid, mis spetsiifiliselt uurivad leitud mikroRNA-de ja geenikomplektide kui enneaegse sünnituse riski hindavate biomarkerite kasutatavust.

Clinical and Possible Hereditary Causes of Preterm Birth

Heelika Uuk

Summary

Preterm birth is a syndrome that affects a large number of children born and their families. Premature birth is also an economic burden for the state and hospitals. Premature birth is not predictable in early stages of pregnancy. However, it is possible to prevent fatal premature births and to improve the quality of life of premature babies if the risk of preterm birth is known as early as possible. The possibility of early diagnosis is currently limited to pregnant women at risk. However, the cause of childbirth in half of the preterm infants is unknown. Predicting the risk of preterm birth in asymptomatic non-risk pregnancies is currently virtually impossible. However, genetic research may reveal new knowledge about the biological pathways involved in pregnancy and lead to the development of genetic biomarkers in the future. Based on the above, a study based on the scientific literature was conducted to provide a general overview of the clinical and genetic factors that cause preterm birth. An attempt was made to find the usability of possible biomarkers.

Based on the literature found in the research, preterm birth is a combination of several factors. On the one hand, the duration of pregnancy is affected by several risk factors, such as previous preterm birth or the mother's smoking, diet, stress. Among clinical factors, the length of pregnancy is affected by a number of complications, such as preeclampsia, diabetes, and microbial diseases. On the other hand genetic impact on preterm birth is unclear. A systematic analysis based on the literature found that the results of the studies based on candidate genes give inconclusive and inconsistent results on genes and their polymorphisms, leaving it unclear which genes play a definite role in increasing the risk of preterm birth. However, studies based on GWAS, WES, and differential gene expression may yield much stronger results. For example, a combination of GWAS and DEG studies found that *EBF1* upregulation was associated with preterm labor. Studies of microRNA profiles are mostly concerned with finding genetic biomarkers. Although studies are limited, couple studies found the association of miR-223, miR-199b, and miR-150 overexpression with preterm labor. Based on the results of the research, it can be concluded that although none of the genetic biomarkers found is currently available for detecting the risk of preterm birth, further research in GWAS, WES, DEGs and microRNAs may lead to the detection of genetic biomarkers predicting preterm birth.

KASUTATUD KIRJANDUSE LOETELU

- Hill, M.A. (2021, May 19) Embryology. *Placenta Development*. Viimati külastatud 21.05.2021,
https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Timeline_human_development#References
- Hill, M.A. (2021, May 21) Embryology *Timeline human development*. Viimati külastatud 21.05.2021
https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Placenta_Development
- Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas. Viimati külastatud 03.05.2021,
https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__01Rahvastik__02Synnid/S60.px/table/tableViewLayout2/
- World Health Organization (2018). Preterm Birth. Viimati külastatud 26.10.2020,
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>.
- Abbott, D. S., Hezelgrave, N. L., Seed, P. T., Norman, J. E., David, A. L., Bennett, P. R.,
 Girling, J. C., Chandirmani, M., Stock, S. J., Carter, J., Cate, R., Kurtzman, J., Tribe,
 R. M., & Shennan, A. H. (2015). Quantitative Fetal Fibronectin to Predict Preterm
 Birth in Asymptomatic Women at High Risk. *Obstetrics & Gynecology*, 125(5).
https://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2015/05000/Quantitative_Fetal_Fibronectin_to_Predict_Preterm.26.aspx
- Ackerman, W. E., 4th, Buhimschi, I. A., Brubaker, D., Maxwell, S., Rood, K. M., Chance, M.
 R., Jing, H., Mesiano, S., & Buhimschi, C. S. (2018). Integrated microRNA and
 mRNA network analysis of the human myometrial transcriptome in the transition from
 quiescence to labor. *Biology of Reproduction*, 98(6), 834–845. PubMed.
<https://doi.org/10.1093/biolre/ioy040>
- Amabebe, E., Chapman, D. R., Stern, V. L., Stafford, G., & Anumba, D. O. C. (2018). Mid-
 gestational changes in cervicovaginal fluid cytokine levels in asymptomatic pregnant
 women are predictive markers of inflammation-associated spontaneous preterm birth.

Journal of Reproductive Immunology, 126, 1–10.

<https://doi.org/10.1016/j.jri.2018.01.001>

Amabebe, E., Reynolds, S., Stern, V., Stafford, G., Paley, M., & Anumba, D. O. C. (2016).

Cervicovaginal Fluid Acetate: A Metabolite Marker of Preterm Birth in Symptomatic Pregnant Women. *Frontiers in Medicine*, 3, 48–48. PubMed.

<https://doi.org/10.3389/fmed.2016.00048>

Andraweera, P. H., Dekker, G. A., Thompson, S. D., North, R. A., McCowan, L. M. E.,

Roberts, C. T., & on behalf of the SCOPE Consortium. (2012). The interaction between the maternal BMI and angiogenic gene polymorphisms associates with the risk of spontaneous preterm birth. *Molecular Human Reproduction*, 18(9), 459–465.

<https://doi.org/10.1093/molehr/gas016>

Barlik, M., Mrozikiewicz, A., Drews-Piasecka, E., Kurzawinska, G., Malewski, Z., & Drews,

K. (2019). The relevance of IL-1 β and IL-1RN gene polymorphisms in the etiology of preterm delivery in the population of Polish women. *Ginekologia Polska*, 90(4), 212–

216. <https://doi.org/10.5603/GP.2019.0038>

Beck, S., Wojdyla, D., Say, L., Betran, A. P., Merialdi, M., Requejo, J. H., Rubens, C.,

Menon, R., & Van Look, P. F. A. (2010). The worldwide incidence of preterm birth: A systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bulletin of the World Health Organization*, 88(1), 31–38. PubMed. <https://doi.org/10.2471/BLT.08.062554>

Benowitz, N. L., Dempsey, D. A., Goldenberg, R. L., Hughes, J. R., Dolan-Mullen, P.,

Ogburn, P. L., Oncken, C., Orleans, C. T., Slotkin, T. A., Whiteside, H. P., & Yaffe, S. (2000). The use of pharmacotherapies for smoking cessation during pregnancy.

Tobacco Control, 9(suppl 3), iii91. https://doi.org/10.1136/tc.9.suppl_3.iii91

Berger, H., Melamed, N., Davis, B. M., Hasan, H., Mawjee, K., Barrett, J., McDonald, S. D.,

Geary, M., & Ray, J. G. (2020). Impact of diabetes, obesity and hypertension on

preterm birth: Population-based study. *PloS One*, 15(3), e0228743–e0228743.

PubMed. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228743>

- Bianchi-Jassir, F., Seale, A. C., Kohli-Lynch, M., Lawn, J. E., Baker, C. J., Bartlett, L., Cutland, C., Gravett, M. G., Heath, P. T., Ip, M., Le Doare, K., Madhi, S. A., Saha, S. K., Schrag, S., Sobanjo-Ter Meulen, A., Vekemans, J., & Rubens, C. E. (2017). Preterm Birth Associated With Group B Streptococcus Maternal Colonization Worldwide: Systematic Review and Meta-analyses. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 65(suppl_2), S133–S142. PubMed. <https://doi.org/10.1093/cid/cix661>
- Bitner, A., Sobala, W., & Kalinka, J. (2013). Association Between Maternal and Fetal TLR4 (896A>G, 1196C>T) Gene Polymorphisms and the Risk of Pre-term Birth in the Polish Population. *American Journal of Reproductive Immunology*, 69(3), 272–280. <https://doi.org/10.1111/aji.12068>
- Blencowe, H., Cousens, S., Oestergaard, M. Z., Chou, D., Moller, A.-B., Narwal, R., Adler, A., Vera Garcia, C., Rohde, S., Say, L., & Lawn, J. E. (2012). National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: A systematic analysis and implications. *The Lancet*, 379(9832), 2162–2172. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60820-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60820-4)
- Bream, E. N. A., Lepellere, C. R., Cooper, M. E., Dagle, J. M., Merrill, D. C., Christensen, K., Simhan, H. N., Fong, C.-T., Hallman, M., Muglia, L. J., Marazita, M. L., & Murray, J. C. (2013). Candidate gene linkage approach to identify DNA variants that predispose to preterm birth. *Pediatric Research*, 73(2), 135–141. PubMed. <https://doi.org/10.1038/pr.2012.166>
- Chaves, J. H. B., Babayan, A., De Melo Bezerra, C., Linhares, I. M., & Witkin, S. S. (2008). ORIGINAL ARTICLE: Maternal and Neonatal Interleukin-1 Receptor Antagonist Genotype and Pregnancy Outcome in a Population with a High Rate of Pre-term Birth.

American Journal of Reproductive Immunology, 60(4), 312–317.

<https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2008.00625.x>

Chawanpaiboon, S., Vogel, J. P., Moller, A.-B., Lumbiganon, P., Petzold, M., Hogan, D., Landoulsi, S., Jampathong, N., Kongwattanakul, K., Laopaiboon, M., Lewis, C., Rattanakanokchai, S., Teng, D. N., Thinkhamrop, J., Watananirun, K., Zhang, J., Zhou, W., & Gülmezoglu, A. M. (2019). Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: A systematic review and modelling analysis. *The Lancet Global Health*, 7(1), e37–e46. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30451-0](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30451-0)

Chen, B. H., Carmichael, S. L., Shaw, G. M., Iovannisci, D. M., & Lammer, E. J. (2007). Association between 49 infant gene polymorphisms and preterm delivery. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 143A(17), 1990–1996. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31868>

Chien, C.-W., Lo, Y.-S., Wu, H.-Y., Hsuan, Y., Lin, C.-K., Chen, Y.-J., Lin, W., & Han, C.-L. (2020). Transcriptomic and Proteomic Profiling of Human Mesenchymal Stem Cell Derived from Umbilical Cord in the Study of Preterm Birth. *PROTEOMICS – Clinical Applications*, 14(1), 1900024. <https://doi.org/10.1002/prca.201900024>

Christensen, K. E., Dahhou, M., Kramer, M. S., & Rozen, R. (2014). The MTHFD1 1958G>A variant is associated with elevated C-reactive protein and body mass index in Canadian women from a premature birth cohort. *Program and Abstracts for the 2014 Meeting of the Society for Inherited Metabolic Disorders*, 111(3), 390–392. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.12.004>

Christiaens, I., Ang, Q. W., Gordon, L. N., Fang, X., Williams, S. M., Pennell, C. E., & Olson, D. M. (2015). Two novel genetic variants in the mineralocorticoid receptor gene associated with spontaneous preterm birth. *BMC Medical Genetics*, 16, 59–59. PubMed. <https://doi.org/10.1186/s12881-015-0205-y>

- Chun, S., Plunkett, J., Teramo, K., Muglia, L. J., & Fay, J. C. (2013). Fine-mapping an association of FSHR with preterm birth in a Finnish population. *PloS One*, 8(10), e78032–e78032. PubMed. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078032>
- Conde-Agudelo, A., & Romero, R. (2016). Cervical phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 test for the prediction of preterm birth: A systematic review and metaanalysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 214(1), 57–73. PubMed. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.06.060>
- Cook, J., Bennett, P. R., Kim, S. H., Teoh, T. G., Sykes, L., Kindinger, L. M., Garrett, A., Binkhamis, R., MacIntyre, D. A., & Terzidou, V. (2019). First Trimester Circulating MicroRNA Biomarkers Predictive of Subsequent Preterm Delivery and Cervical Shortening. *Scientific Reports*, 9(1), 5861–5861. PubMed. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42166-1>
- Crane, J. M. G., & Hutchens, D. (2008). Transvaginal sonographic measurement of cervical length to predict preterm birth in asymptomatic women at increased risk: A systematic review. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 31(5), 579–587. <https://doi.org/10.1002/uog.5323>
- Daalderop, L. A., Wieland, B. V., Tomsin, K., Reyes, L., Kramer, B. W., Vanterpool, S. F., & Been, J. V. (2018). Periodontal Disease and Pregnancy Outcomes: Overview of Systematic Reviews. *JDR Clinical and Translational Research*, 3(1), 10–27. PubMed. <https://doi.org/10.1177/2380084417731097>
- Day, L. J., Schaa, K. L., Ryckman, K. K., Cooper, M., Dagle, J. M., Fong, C.-T., Simhan, H. N., Merrill, D. C., Marazita, M. L., Murray, J. C., & England, S. K. (2011). Single-Nucleotide Polymorphisms in the KCNN3 Gene Associate With Preterm Birth. *Reproductive Sciences*, 18(3), 286–295. <https://doi.org/10.1177/19337191110391277>
- DeFranco, E. A., Lewis, D. F., & Odibo, A. O. (2013). Improving the screening accuracy for preterm labor: Is the combination of fetal fibronectin and cervical length in

symptomatic patients a useful predictor of preterm birth? A systematic review.

American Journal of Obstetrics and Gynecology, 208(3), 233.e1-233.e6.

<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.12.015>

Desai, M., ter Kuile, F. O., Nosten, F., McGready, R., Asamo, K., Brabin, B., & Newman, R.

D. (2007). Epidemiology and burden of malaria in pregnancy. *The Lancet Infectious Diseases*, 7(2), 93–104. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(07\)70021-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(07)70021-X)

Devi, S. G., Kumar, A., Kar, P., Husain, S. A., & Sharma, S. (2014). Association of

pregnancy outcome with cytokine gene polymorphisms in HEV infection during pregnancy. *Journal of Medical Virology*, 86(8), 1366–1376.

<https://doi.org/10.1002/jmv.23925>

Diaz-Cueto, L., Dominguez-Lopez, P., Cantillo-Cabarcas, J., Perez-Figueroa, G.,

Arechavaleta-Velasco, M., & Arechavaleta-Velasco, F. (2008). Progesterone receptor gene polymorphisms are not associated with preterm birth in a Hispanic population.

International Journal of Gynecology & Obstetrics, 103(2), 153–157.

<https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2008.06.008>

Dolan, S. M., & Christiaens, I. (2013). Genome-wide association studies in preterm birth:

Implications for the practicing obstetrician-gynaecologist. *BMC Pregnancy and*

Childbirth, 13 Suppl 1(Suppl 1), S4–S4. PubMed. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-13-S1-S4>

Drews-Piasecka, E., Seremak-Mrozikiewicz, A., Barlik, M., Kurzwińska, G., Wolski, H.,

Woyciechowska, A., Czerny, B., & Drews, K. (2014). The significance of TNF- α gene polymorphisms in preterm delivery. *Ginekologia Polska*, 85(6).

<https://doi.org/10.17772/gp/1748>

Dutra, L. V., Affonso-Kaufman, F. A., Cafeo, F. R., Kassai, M. S., Barbosa, C. P., Santos

Figueiredo, F. W., Suano-Souza, F. I., & Bianco, B. (2019). Association between

vitamin D plasma concentrations and VDR gene variants and the risk of premature

birth. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 20(1), 3–3. PubMed.

<https://doi.org/10.1186/s12884-019-2671-2>

Dziadosz, M., Bennett, T.-A., Dolin, C., West Honart, A., Pham, A., Lee, S. S., Pivo, S., & Roman, A. S. (2016). Uterocervical angle: A novel ultrasound screening tool to predict spontaneous preterm birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 215(3), 376.e1-376.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.03.033>

Edwards, R. K., Ferguson, R. J., & Duff, P. (2006). The Interleukin-1 β +3953 Single Nucleotide Polymorphism: Cervical Protein Concentration and Preterm Delivery Risk. *American Journal of Reproductive Immunology*, 55(4), 259–264. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2005.00358.x>

Ehn, N. L., Cooper, M. E., Orr, K., Shi, M., Johnson, M. K., Caprau, D., Dagle, J., Steffen, K., Johnson, K., Marazita, M. L., Merrill, D., & Murray, J. C. (2007). Evaluation of fetal and maternal genetic variation in the progesterone receptor gene for contributions to preterm birth. *Pediatric Research*, 62(5), 630–635. PubMed. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e3181567bfc>

Elad, D., Levkovitz, R., Jaffa, A. J., Desoye, G., & Hod, M. (2014). Have We Neglected the Role of Fetal Endothelium in Transplacental Transport? *Traffic*, 15(1), 122–126. <https://doi.org/10.1111/tra.12130>

Elovitz, M. A., Anton, L., Bastek, J., & Brown, A. G. (2015). Can microRNA profiling in maternal blood identify women at risk for preterm birth? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 212(6), 782.e1-782.e5. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.01.023>

Elovitz, M. A., Brown, A. G., Anton, L., Gilstrap, M., Heiser, L., & Bastek, J. (2014). Distinct cervical microRNA profiles are present in women destined to have a preterm birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 210(3), 221.e1-221.e11. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.12.043>

- Engel, S. M., Olshan, A. F., Siega-Riz, A. M., Savitz, D. A., & Chanock, S. J. (2006). Polymorphisms in folate metabolizing genes and risk for spontaneous preterm and small-for-gestational age birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *195*(5), 1231.e1-1231.e11. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2006.07.024>
- Enquobahrie, D. A., Hensley, M., Qiu, C., Abetew, D. F., Hevner, K., Tadesse, M. G., & Williams, M. A. (2016). Candidate Gene and MicroRNA Expression in Fetal Membranes and Preterm Delivery Risk. *Reproductive Sciences (Thousand Oaks, Calif.)*, *23*(6), 731–737. PubMed. <https://doi.org/10.1177/1933719115612925>
- Fallen, S., Baxter, D., Wu, X., Kim, T.-K., Shynlova, O., Lee, M. Y., Scherler, K., Lye, S., Hood, L., & Wang, K. (2018). Extracellular vesicle RNAs reflect placenta dysfunction and are a biomarker source for preterm labour. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, *22*(5), 2760–2773. PubMed. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13570>
- Galinsky, R., Polglase, G. R., Hooper, S. B., Black, M. J., & Moss, T. J. M. (2013). The consequences of chorioamnionitis: Preterm birth and effects on development. *Journal of Pregnancy*, *2013*, 412831–412831. PubMed. <https://doi.org/10.1155/2013/412831>
- Gambari, R., Fabbri, E., Borgatti, M., Lampronti, I., Finotti, A., Brognara, E., Bianchi, N., Manicardi, A., Marchelli, R., & Corradini, R. (2011). Targeting microRNAs involved in human diseases: A novel approach for modification of gene expression and drug development. *Cell Signalomics 2011: Integrated Cellular Pathology - Systems Biology of Human Disease*, *82*(10), 1416–1429. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2011.08.007>
- GARDNER, M. O., GOLDENBERG, R. L., CLIVER, S. P., TUCKER, J. M., NELSON, K. G., & COPPER, R. L. (1995). The Origin and Outcome of Preterm Twin Pregnancies. *Obstetrics & Gynecology*, *85*(4). https://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/1995/04000/The_Origin_and_Outcome_of_Preterm_Twin_Pregnancies.13.aspx

- Gašparović Krpina, M., Barišić, A., Peterlin, A., Tul, N., Ostojić, S., Peterlin, B., & Pereza, N. (2020). Vitamin D receptor polymorphisms in spontaneous preterm birth: A case-control study. *Croatian Medical Journal*, *61*(4), 338–345. PubMed.
<https://doi.org/10.3325/cmj.2020.61.338>
- Ghartey, J., Bastek, J. A., Brown, A. G., Anglim, L., & Elovitz, M. A. (2015). Women with preterm birth have a distinct cervicovaginal metabolome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *212*(6), 776.e1-776.e12. PubMed.
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.03.052>
- Gibson, C. S., MacLennan, A. H., Dekker, G. A., Goldwater, P. N., Dambrosia, J. M., Munroe, D. J., Tsang, S., Stewart, C., & Nelson, K. B. (2007). Genetic Polymorphisms and Spontaneous Preterm Birth. *Obstetrics & Gynecology*, *109*(2 Part 1).
https://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2007/02000/Genetic_Polymorphisms_and_Spontaneous_Preterm.23.aspx
- Gillespie, S. L., Neal, J. L., Christian, L. M., Szalacha, L. A., McCarthy, D. O., & Salsberry, P. J. (2017). Interleukin-1 Receptor Antagonist Polymorphism and Birth Timing: Pathway Analysis Among African American Women. *Nursing Research*, *66*(2), 95–104. PubMed. <https://doi.org/10.1097/NNR.0000000000000200>
- Gimenez, L. G., Momany, A. M., Poletta, F. A., Krupitzki, H. B., Gili, J. A., Busch, T. D., Saleme, C., Cosentino, V. R., Pawluk, M. S., Campaña, H., Gadow, E. C., Murray, J. C., & Lopez-Camelo, J. S. (2017). Association of candidate gene polymorphisms with clinical subtypes of preterm birth in a Latin American population. *Pediatric Research*, *82*(3), 554–559. PubMed. <https://doi.org/10.1038/pr.2017.109>
- Goldenberg, R. L., Culhane, J. F., Iams, J. D., & Romero, R. (2008). Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*, *371*(9606), 75–84. Business Source Complete.

- Goldenberg, R. L., Iams, J. D., Das, A., Mercer, B. M., Meis, P. J., Moawad, A. H., Miodovnik, M., VanDorsten, J. P., Caritis, S. N., Thurnau, G. R., Dombrowski, M. P., Roberts, J. M., & McNellis, D. (2000). The Preterm Prediction Study: Sequential cervical length and fetal fibronectin testing for the prediction of spontaneous preterm birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *182*(3), 636–643. <https://doi.org/10.1067/mob.2000.104212>
- Goldstein, S., & Naglieri, J. A. (Eds.). (2011). Prenatal Growth. In *Encyclopedia of Child Behavior and Development* (pp. 1152–1152). Springer US. https://doi.org/10.1007/978-0-387-79061-9_5751
- Gray, C., McCowan, L. M., Patel, R., Taylor, R. S., & Vickers, M. H. (2017). Maternal plasma miRNAs as biomarkers during mid-pregnancy to predict later spontaneous preterm birth: A pilot study. *Scientific Reports*, *7*(1), 815–815. PubMed. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-00713-8>
- Grieger, J. A., Grzeskowiak, L. E., & Clifton, V. L. (2014). Preconception Dietary Patterns in Human Pregnancies Are Associated with Preterm Delivery. *The Journal of Nutrition*, *144*(7), 1075–1080. <https://doi.org/10.3945/jn.114.190686>
- Gude, N. M., Roberts, C. T., Kalionis, B., & King, R. G. (2004). Growth and function of the normal human placenta. *Thrombosis Research*, *114*(5), 397–407. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2004.06.038>
- Haahr, T., Ersbøll, A. S., Karlsen, M. A., Svare, J., Sneider, K., Hee, L., Weile, L. K., Ziobrowska-Bech, A., Østergaard, C., Jensen, J. S., Helmig, R. B., & Uldbjerg, N. (2016). Treatment of bacterial vaginosis in pregnancy in order to reduce the risk of spontaneous preterm delivery – a clinical recommendation. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, *95*(8), 850–860. <https://doi.org/10.1111/aogs.12933>
- Haataja, R., Karjalainen, M. K., Luukkonen, A., Teramo, K., Puttonen, H., Ojaniemi, M., Varilo, T., Chaudhari, B. P., Plunkett, J., Murray, J. C., McCarroll, S. A., Peltonen, L.,

- Muglia, L. J., Palotie, A., & Hallman, M. (2011). Mapping a new spontaneous preterm birth susceptibility gene, IGF1R, using linkage, haplotype sharing, and association analysis. *PLoS Genetics*, *7*(2), e1001293–e1001293. PubMed.
<https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1001293>
- Haig, D. (1993). Genetic Conflicts in Human Pregnancy. *The Quarterly Review of Biology*, *68*(4), 495–532. JSTOR.
- Harley, K. G., Huen, K., Aguilar Schall, R., Holland, N. T., Bradman, A., Barr, D. B., & Eskenazi, B. (2011). Association of organophosphate pesticide exposure and paraoxonase with birth outcome in Mexican-American women. *PloS One*, *6*(8), e23923–e23923. PubMed. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023923>
- Harmon, Q. E., Engel, S. M., Olshan, A. F., Moran, T., Stuebe, A. M., Luo, J., Wu, M. C., & Avery, C. L. (2013). Association of polymorphisms in natural killer cell-related genes with preterm birth. *American Journal of Epidemiology*, *178*(8), 1208–1218. PubMed.
<https://doi.org/10.1093/aje/kwt108>
- Harper, M., Zheng, S. L., Thom, E., Klebanoff, M. A., Thorp, J., Jr, Sorokin, Y., Varner, M. W., Iams, J. D., Dinsmoor, M., Mercer, B. M., Rouse, D. J., Ramin, S. M., Anderson, G. D., & Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units Network (MFMU). (2011). Cytokine gene polymorphisms and length of gestation. *Obstetrics and Gynecology*, *117*(1), 125–130. PubMed. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e318202b2ef>
- Hauger, M. S., GIBBONS, L., VIK, T., & BELIZÁN, J. M. (2008). Prepregnancy weight status and the risk of adverse pregnancy outcome. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, *87*(9), 953–959. <https://doi.org/10.1080/00016340802303349>
- Heinzmann, A., Mailaparambil, B., Mingirulli, N., & Krueger, M. (2009). Association of Interleukin-13/-4 and Toll-Like Receptor 10 with Preterm Births. *Neonatology*, *96*(3), 175–181. <https://doi.org/10.1159/000210091>

- Hendler, I., Goldenberg, R. L., Mercer, B. M., Iams, J. D., Meis, P. J., Moawad, A. H., MacPherson, C. A., Caritis, S. N., Miodovnik, M., Menard, K. M., Thurnau, G. R., & Sorokin, Y. (2005). The Preterm Prediction study: Association between maternal body mass index and spontaneous and indicated preterm birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *192*(3), 882–886.
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.09.021>
- Hollegaard, M. V., GROVE, J., THORSEN, P., WANG, X., MANDRUP, S., CHRISTIANSEN, M., NORGAARD-PEDERSEN, B., WOJDEMANN, K. R., TABOR, A., ATTERMANN, J., & HOUGAARD, D. M. (2008). Polymorphisms in the tumor necrosis factor alpha and interleukin 1-beta promoters with possible gene regulatory functions increase the risk of preterm birth. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, *87*(12), 1285–1290.
<https://doi.org/10.1080/00016340802468340>
- Huang, Q. -t., Huang, Q., Zhong, M., Wei, S. -s., Luo, W., Li, F., & Yu, Y. -h. (2015). Chronic hepatitis C virus infection is associated with increased risk of preterm birth: A meta-analysis of observational studies. *Journal of Viral Hepatitis*, *22*(12), 1033–1042.
<https://doi.org/10.1111/jvh.12430>
- Iams, J. D., Casal, D., McGregor, J. A., Goodwin, T. M., Seshadri Kreaden, U., Lowensohn, R., & Lockitch, G. (1995). Fetal fibronectin improves the accuracy of diagnosis of preterm labor. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *173*(1), 141–145.
[https://doi.org/10.1016/0002-9378\(95\)90182-5](https://doi.org/10.1016/0002-9378(95)90182-5)
- Ijabi, J., Moradi-Sardareh, H., Afrisham, R., Seifi, F., & Ijabi, R. (2019). SKA2 gene – A novel biomarker for latent anxiety and preterm birth prediction. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, *237*, 106–112.
<https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.04.013>

- Iwanaga, R., Sugita, N., Hirano, E., Sasahara, J., Kikuchi, A., Tanaka, K., & Yoshie, H. (2011). FcγRIIB polymorphisms, periodontitis and preterm birth in Japanese pregnant women. *Journal of Periodontal Research*, *46*(3), 292–302. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2010.01338.x>
- Jones, N. M., Holzman, C., Friderici, K. H., Jernigan, K., Chung, H., Wirth, J., & Fisher, R. (2010). Interplay of cytokine polymorphisms and bacterial vaginosis in the etiology of preterm delivery. *Journal of Reproductive Immunology*, *87*(1–2), 82–89. PubMed. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2010.06.158>
- Jones, N. M., Holzman, C., Tian, Y., Witkin, S. S., Genc, M., Friderici, K., Fisher, R., Sezen, D., Babula, O., Jernigan, K. A., Chung, H., & Wirth, J. (2012). Innate immune system gene polymorphisms in maternal and child genotype and risk of preterm delivery. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine : The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, *25*(3), 240–247. PubMed. <https://doi.org/10.3109/14767058.2011.569614>
- Kaluarachchi, D. C., Momany, A. M., Busch, T. D., Gimenez, L. G., Saleme, C., Cosentino, V., Christensen, K., Dagle, J. M., Ryckman, K. K., & Murray, J. C. (2016). Polymorphisms in NR5A2, gene encoding liver receptor homolog-1 are associated with preterm birth. *Pediatric Research*, *79*(5), 776–780. PubMed. <https://doi.org/10.1038/pr.2016.7>
- Karjalainen, M. K., Huusko, J. M., Tuohimaa, A., Luukkonen, A., Haataja, R., & Hallman, M. (2012). A study of collectin genes in spontaneous preterm birth reveals an association with a common surfactant protein D gene polymorphism. *Pediatric Research*, *71*(1), 93–99. <https://doi.org/10.1038/pr.2011.2>
- Karody, V. R., Le, M., Nelson, S., Meskin, K., Klemm, S., Simpson, P., Hines, R., & Sampath, V. (2013). A TIR domain receptor-associated protein (TIRAP) variant SNP

- (rs8177374) confers protection against premature birth. *Journal of Perinatology*, 33(5), 341–346. <https://doi.org/10.1038/jp.2012.120>
- Kim, J., Stirling, K. J., Cooper, M. E., Ascoli, M., Momany, A. M., McDonald, E. L., Ryckman, K. K., Rhea, L., Schaa, K. L., Cosentino, V., Gadow, E., Saleme, C., Shi, M., Hallman, M., Plunkett, J., Teramo, K. A., Muglia, L. J., Feenstra, B., Geller, F., ... Murray, J. C. (2013). Sequence variants in oxytocin pathway genes and preterm birth: A candidate gene association study. *BMC Medical Genetics*, 14, 77–77. PubMed. <https://doi.org/10.1186/1471-2350-14-77>
- Knijnenburg, T. A., Vockley, J. G., Chambwe, N., Gibbs, D. L., Humphries, C., Huddleston, K. C., Klein, E., Kothiyal, P., Tasseff, R., Dhankani, V., Bodian, D. L., Wong, W. S. W., Glusman, G., Mauldin, D. E., Miller, M., Slagel, J., Elasady, S., Roach, J. C., Kramer, R., ... Niederhuber, J. E. (2019). Genomic and molecular characterization of preterm birth. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 116(12), 5819–5827. PubMed. <https://doi.org/10.1073/pnas.1716314116>
- Koire, A., Chu, D. M., & Aagaard, K. (2021). Family history is a predictor of current preterm birth. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*, 3(1), 100277. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100277>
- Krediet, T. G., Wiertsema, S. P., Vossers, M. J., Hoeks, S. B. E. A., Fler, A., Ruven, H. J. T., & Rijkers, G. T. (2007). Toll-like Receptor 2 Polymorphism Is Associated With Preterm Birth. *Pediatric Research*, 62(4), 474–476. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e31813c9401>
- Kuessel, L., Grimm, C., Knöfler, M., Haslinger, P., Leipold, H., Heinze, G., Egarter, C., & Schmid, M. (2013). Common oxytocin receptor gene polymorphisms and the risk for preterm birth. *Disease Markers*, 34(1), 51–56. PubMed. <https://doi.org/10.3233/DMA-2012-00936>

- Kuhrt, K., Smout, E., Hezelgrave, N., Seed, P. T., Carter, J., & Shennan, A. H. (2016). Development and validation of a tool incorporating cervical length and quantitative fetal fibronectin to predict spontaneous preterm birth in asymptomatic high-risk women. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, *47*(1), 104–109.
<https://doi.org/10.1002/uog.14865>
- Kuhrt, Katy, Watson, H., Seed, P., & Shennan, A. (2018). Placental Alpha Microglobulin-1 Compared With Fetal Fibronectin to Predict Preterm Delivery in Symptomatic Women. *Obstetrics & Gynecology*, *131*(4).
https://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2018/04000/Placental_Alpha_Microglobulin_1_Compared_With.31.aspx
- Kwon, H.-S., Sohn, I.-S., Lee, J.-Y., Lee, S.-J., Kim, S.-N., & Kim, B.-J. (2009). Intercellular adhesion molecule-1 K469E polymorphism in Korean patients with spontaneous preterm delivery. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, *104*(1), 37–39.
<https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2008.08.020>
- Lappas, M., & Rice, G. E. (2007). The Role and Regulation of the Nuclear Factor Kappa B Signalling Pathway in Human Labour. *Placenta*, *28*(5), 543–556.
<https://doi.org/10.1016/j.placenta.2006.05.011>
- Laughon, S. K., Albert, P. S., Leishear, K., & Mendola, P. (2014). The NICHD Consecutive Pregnancies Study: Recurrent preterm delivery by subtype. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *210*(2), 131.e1-131.e8.
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.09.014>
- Lee, B. E., Park, H., Park, E. A., Gwak, H., Ha, E. H., Pang, M.-G., & Kim, Y. J. (2010). Paraoxonase 1 gene and glutathione S-transferase μ 1 gene interaction with preterm delivery in Korean women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *203*(6), 569.e1-569.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.07.029>

- Li, J., Oehlert, J., Snyder, M., Stevenson, D. K., & Shaw, G. M. (2017). Fetal de novo mutations and preterm birth. *PLOS Genetics*, *13*(4), e1006689. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006689>
- Li, W., Zhao, X., Li, S., Chen, X., Cui, H., Chang, Y., & Zhang, R. (2020). Upregulation of TNF- α and IL-6 induces preterm premature rupture of membranes by activation of ADAMTS-9 in embryonic membrane cells. *Life Sciences*, *260*, 118237. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118237>
- Liang, M., Wang, X., Li, J., Yang, F., Fang, Z., Wang, L., Hu, Y., & Chen, D. (2010). Association of combined maternal-fetal TNF-alpha gene G308A genotypes with preterm delivery: A gene-gene interaction study. *Journal of Biomedicine & Biotechnology*, *2010*, 396184–396184. PubMed. <https://doi.org/10.1155/2010/396184>
- Lilliecreutz, C., Larén, J., Sydsjö, G., & Josefsson, A. (2016). Effect of maternal stress during pregnancy on the risk for preterm birth. *BMC Pregnancy and Childbirth*, *16*(1), 5. <https://doi.org/10.1186/s12884-015-0775-x>
- Liu, B., Xu, G., Sun, Y., Qiu, X., Ryckman, K. K., Yu, Y., Snetselaar, L. G., & Bao, W. (2020). Maternal cigarette smoking before and during pregnancy and the risk of preterm birth: A dose–response analysis of 25 million mother–infant pairs. *PLOS Medicine*, *17*(8), e1003158. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003158>
- Liu, G.-J., He, J.-R., Kuang, Y.-S., Fan, X.-J., Li, W.-D., Lu, J.-H., Xia, X.-Y., Liu, X.-D., Chen, N.-N., Mai, W.-B., Xia, H.-M., & Qiu, X. (2017). Associations of maternal PLA2G4C and PLA2G4D polymorphisms with the risk of spontaneous preterm birth in a Chinese population. *Molecular Medicine Reports*, *15*(6), 3607–3614. PubMed. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6475>
- Liu, Xin, Wang, G., Hong, X., Tsai, H.-J., Liu, R., Zhang, S., Wang, H., Pearson, C., Ortiz, K., Wang, D., Hirsch, E., Zuckerman, B., & Wang, X. (2012). Associations between gene polymorphisms in fatty acid metabolism pathway and preterm delivery in a US

urban black population. *Human Genetics*, 131(3), 341–351. PubMed.

<https://doi.org/10.1007/s00439-011-1079-5>

Liu, Xueping, Helenius, D., Skotte, L., Beaumont, R. N., Wielscher, M., Geller, F., Juodakis,

J., Mahajan, A., Bradfield, J. P., Lin, F. T. J., Voegelzang, S., Bustamante, M.,

Ahluwalia, T. S., Pitkänen, N., Wang, C. A., Bacelis, J., Borges, M. C., Zhang, G.,

Bedell, B. A., ... Feenstra, B. (2019). Variants in the fetal genome near pro-

inflammatory cytokine genes on 2q13 associate with gestational duration. *Nature*

Communications, 10(1), 3927. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11881-8>

Lockwood, C. J., Senyei, A. E., Dische, M. R., Casal, D., Shah, K. D., Thung, S. N., Jones,

L., Deligdisgh, L., & Garite, T. J. (1991). Fetal Fibronectin in Cervical and Vaginal

Secretions as a Predictor of Preterm Delivery. *New England Journal of Medicine*,

325(10), 669–674. <https://doi.org/10.1056/NEJM199109053251001>

Lorenz, E., Hallman, M., Marttila, R., Haataja, R., & Schwartz, D. A. (2002). Association

between the Asp299Gly Polymorphisms in the Toll-like Receptor 4 and Premature

Births in the Finnish Population. *Pediatric Research*, 52(3), 373–376.

<https://doi.org/10.1203/00006450-200209000-00011>

Luo, G., Morgan, T., Bahtiyar, M. O., Snegovskikh, V. V., Schatz, F., Kuczynski, E., Funai,

E. F., Dulay, A. T., Huang, S.-T. J., Buhimschi, C. S., Buhimschi, I. A., Fortunato, S.

J., Menon, R., Lockwood, C. J., & Norwitz, E. R. (2008). Single Nucleotide

Polymorphisms in the Human Progesterone Receptor Gene and Spontaneous Preterm

Birth. *Reproductive Sciences*, 15(2), 147–155.

<https://doi.org/10.1177/1933719107310990>

Luo, Y.-J., Wen, X.-Z., Ding, P., He, Y.-H., Xie, C.-B., Liu, T., Lin, J.-M., Yuan, S.-X., Guo,

X.-L., Jia, D.-Q., Chen, L.-H., Huang, B.-Z., & Chen, W.-Q. (2012). Interaction

between maternal passive smoking during pregnancy and CYP1A1 and GSTs

polymorphisms on spontaneous preterm delivery. *PLoS One*, 7(11), e49155–e49155.

PubMed. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0049155>

- Lyubomirskaya, E. S., Kamyshnyi, A., Krut, Y., Smiiianov, V., Fedoniuk, L., Romanyuk, L., Kravets, N., & Mochulska, O. (2020). SNPs and transcriptional activity of genes of innate and adaptive immunity at the maternal-fetal interface in woman with preterm labour, associated with preterm premature rupture of membranes. *Wiadomosci Lekarskie*, 73 1, 25–30.
- Mann, P. C., Cooper, M. E., Ryckman, K. K., Comas, B., Gili, J., Crumley, S., Bream, E. N. A., Byers, H. M., Piester, T., Schaefer, A., Christine, P. J., Lawrence, A., Schaa, K. L., Kelsey, K. J. P., Berends, S. K., Momany, A. M., Gadow, E., Cosentino, V., Castilla, E. E., ... Murray, J. C. (2013). Polymorphisms in the fetal progesterone receptor and a calcium-activated potassium channel isoform are associated with preterm birth in an Argentinian population. *Journal of Perinatology : Official Journal of the California Perinatal Association*, 33(5), 336–340. PubMed. <https://doi.org/10.1038/jp.2012.118>
- Manuck, T. A., Lai, Y., Meis, P. J., Dombrowski, M. P., Sibai, B., Spong, C. Y., Rouse, D. J., Durnwald, C. P., Caritis, S. N., Wapner, R. J., Mercer, B. M., & Ramin, S. M. (2011). Progesterone receptor polymorphisms and clinical response to 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 205(2), 135.e1-135.e1359. PubMed. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.03.048>
- Manuck, T. A., Major, H. D., Varner, M. W., Chettier, R., Nelson, L., & Esplin, M. S. (2010). Progesterone Receptor Genotype, Family History, and Spontaneous Preterm Birth. *Obstetrics & Gynecology*, 115(4).
https://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2010/04000/Progesterone_Receptor_Genotype,_Family_History,.15.aspx

- Martin, W. L., & Hutchon, S. P. (2001). Mechanism and management of normal labour. *Current Obstetrics & Gynaecology*, *11*(5), 265–271.
<https://doi.org/10.1054/cuog.2001.0194>
- McElroy, J. J., Gutman, C. E., Shaffer, C. M., Busch, T. D., Puttonen, H., Teramo, K., Murray, J. C., Hallman, M., & Muglia, L. J. (2013). Maternal coding variants in complement receptor 1 and spontaneous idiopathic preterm birth. *Human Genetics*, *132*(8), 935–942. <https://doi.org/10.1007/s00439-013-1304-5>
- Meirhaeghe, A., Boreham, C. A. G., Murray, L. J., Richard, F., Smith, G. D., Young, I. S., & Amouyel, P. (2007). A Possible Role for the *PPARG* Pro12Ala Polymorphism in Preterm Birth. *Diabetes*, *56*(2), 494. <https://doi.org/10.2337/db06-0915>
- Menon, R., Debnath, C., Lai, A., Guanzon, D., Bhatnagar, S., Kshetrapal, P. K., Sheller-Miller, S., Salomon, C., & Garbhini Study Team. (2019). Circulating Exosomal miRNA Profile During Term and Preterm Birth Pregnancies: A Longitudinal Study. *Endocrinology*, *160*(2), 249–275. PubMed. <https://doi.org/10.1210/en.2018-00836>
- Menon, R., Velez, D. R., Simhan, H., Ryckman, K., Jiang, L., Thorsen, P., Vogel, I., Jacobsson, B., Merialdi, M., Williams, S. M., & Fortunato, S. J. (2006). Multilocus interactions at maternal tumor necrosis factor- α , tumor necrosis factor receptors, interleukin-6 and interleukin-6 receptor genes predict spontaneous preterm labor in European-American women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *194*(6), 1616–1624. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2006.03.059>
- Modi, B. P., Parikh, H. I., Teves, M. E., Kulkarni, R., Liyu, J., Romero, R., York, T. P., & Strauss, J. F., 3rd. (2018). Discovery of rare ancestry-specific variants in the fetal genome that confer risk of preterm premature rupture of membranes (PPROM) and preterm birth. *BMC Medical Genetics*, *19*(1), 181–181. PubMed.
<https://doi.org/10.1186/s12881-018-0696-4>

- Modi, B. P., Teves, M. E., Pearson, L. N., Parikh, H. I., Chaemsaitong, P., Sheth, N. U., York, T. P., Romero, R., & Strauss, J. F., 3rd. (2017). Rare mutations and potentially damaging missense variants in genes encoding fibrillar collagens and proteins involved in their production are candidates for risk for preterm premature rupture of membranes. *PloS One*, *12*(3), e0174356–e0174356. PubMed.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174356>
- Modi, B. P., Teves, M. E., Pearson, L. N., Parikh, H. I., Haymond-Thornburg, H., Tucker, J. L., Chaemsaitong, P., Gomez-Lopez, N., York, T. P., Romero, R., & Strauss, J. F., 3rd. (2017). Mutations in fetal genes involved in innate immunity and host defense against microbes increase risk of preterm premature rupture of membranes (PPROM). *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, *5*(6), 720–729. PubMed.
<https://doi.org/10.1002/mgg3.330>
- Mol, B. W. J., Roberts, C. T., Thangaratnam, S., Magee, L. A., de Groot, C. J. M., & Hofmeyr, G. J. (2016). Pre-eclampsia. *The Lancet*, *387*(10022), 999–1011.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00070-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00070-7)
- Montenegro, D., Romero, R., Kim, S. S., Tarca, A. L., Draghici, S., Kusanovic, J. P., Kim, J. S., Lee, D. C., Erez, O., Gotsch, F., Hassan, S. S., & Kim, C. J. (2009). Expression patterns of microRNAs in the chorioamniotic membranes: A role for microRNAs in human pregnancy and parturition. *The Journal of Pathology*, *217*(1), 113–121. PubMed. <https://doi.org/10.1002/path.2463>
- Moura, E., Mattar, R., de Souza, E., Torloni, M. R., Gonçalves-Primo, A., & Daher, S. (2009). Inflammatory cytokine gene polymorphisms and spontaneous preterm birth. *Journal of Reproductive Immunology*, *80*(1), 115–121.
<https://doi.org/10.1016/j.jri.2008.11.007>
- Myking, S., Myhre, R., Gjessing, H. K., Morken, N.-H., Sengpiel, V., Williams, S. M., Ryckman, K. K., Magnus, P., & Jacobsson, B. (2011). Candidate gene analysis of

- spontaneous preterm delivery: New insights from re-analysis of a case-control study using case-parent triads and control-mother dyads. *BMC Medical Genetics*, *12*, 174–174. PubMed. <https://doi.org/10.1186/1471-2350-12-174>
- Nan, Y., & Li, H. (2015). MTHFR genetic polymorphism increases the risk of preterm delivery. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, *8*(6), 7397–7402. PubMed.
- Olson-Chen, C., Balaram, K., & Hackney, D. N. (2018). Chlamydia trachomatis and Adverse Pregnancy Outcomes: Meta-analysis of Patients With and Without Infection. *Maternal and Child Health Journal*, *22*(6), 812–821. <https://doi.org/10.1007/s10995-018-2451-z>
- Paknahad, Z., Fallah, A., & Moravejolahkami, A. R. (2019). Maternal Dietary Patterns and Their Association with Pregnancy Outcomes. *Clinical Nutrition Research*, *8*(1), 64–73. PubMed. <https://doi.org/10.7762/cnr.2019.8.1.64>
- Paquette, A. G., Shynlova, O., Wu, X., Kibschull, M., Wang, K., Price, N. D., & Lye, S. J. (2019). MicroRNA-transcriptome networks in whole blood and monocytes of women undergoing preterm labour. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, *23*(10), 6835–6845. PubMed. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14567>
- Pereyra, S., Sosa, C., Bertoni, B., & Sapiro, R. (2019). Transcriptomic analysis of fetal membranes reveals pathways involved in preterm birth. *BMC Medical Genomics*, *12*(1), 53–53. PubMed. <https://doi.org/10.1186/s12920-019-0498-3>
- Plunkett, J., Doniger, S., Orabona, G., Morgan, T., Haataja, R., Hallman, M., Puttonen, H., Menon, R., Kuczynski, E., Norwitz, E., Snegovskikh, V., Palotie, A., Peltonen, L., Fellman, V., DeFranco, E. A., Chaudhari, B. P., McGregor, T. L., McElroy, J. J., Oetjens, M. T., ... Muglia, L. (2011). An evolutionary genomic approach to identify genes involved in human birth timing. *PLoS Genetics*, *7*(4), e1001365–e1001365. PubMed. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1001365>

- Plunkett, J., Feitosa, M. F., Trusgnich, M., Wangler, M. F., Palomar, L., Kistka, Z. A.-F., DeFranco, E. A., Shen, T. T., Stormo, A. E. D., Puttonen, H., Hallman, M., Haataja, R., Luukkonen, A., Fellman, V., Peltonen, L., Palotie, A., Daw, E. W., An, P., Teramo, K., ... Muglia, L. J. (2009). Mother's genome or maternally-inherited genes acting in the fetus influence gestational age in familial preterm birth. *Human Heredity*, 68(3), 209–219. PubMed. <https://doi.org/10.1159/000224641>
- Porter, T. F., Fraser, A. M., Hunter, C. Y., Ward, R. H., & Varner, M. W. (1997). The risk of preterm birth across generations. *Obstetrics & Gynecology*, 90(1), 63–67. [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(97\)00215-9](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(97)00215-9)
- Practice Bulletin No. 171: Management of Preterm Labor. (2016). *Obstetrics & Gynecology*, 128(4). https://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2016/10000/Practice_Bulletin_No__171__Management_of_Preterm.61.aspx
- Preda, A., Caracostea, G., Ona, D., Zaharie, G., & Stamatian, F. (2020). Association between maternal/newborn genetic variants, placental pathology and spontaneous preterm birth risk: A Romanian population-based study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 33(7), 1171–1177. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1517311>
- Qin, J., Yang, T., Xiao, S., Tan, H., Feng, T., & Fu, H. (2014). Reported estimates of adverse pregnancy outcomes among women with and without syphilis: A systematic review and meta-analysis. *PloS One*, 9(7), e102203–e102203. PubMed. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102203>
- Rahman, M. M., Abe, S. K., Rahman, M. S., Kanda, M., Narita, S., Bilano, V., Ota, E., Gilmour, S., & Shibuya, K. (2016). Maternal anemia and risk of adverse birth and health outcomes in low- and middle-income countries: Systematic review and meta-analysis^{1,2}. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 103(2), 495–504. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.107896>

- Rappoport, N., Toung, J., Hadley, D., Wong, R. J., Fujioka, K., Reuter, J., Abbott, C. W., Oh, S., Hu, D., Eng, C., Huntsman, S., Bodian, D. L., Niederhuber, J. E., Hong, X., Zhang, G., Sikora-Wohfeld, W., Gignoux, C. R., Wang, H., Oehlert, J., ... Sirota, M. (2018). A genome-wide association study identifies only two ancestry specific variants associated with spontaneous preterm birth. *Scientific Reports*, 8(1), 226–226. PubMed. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18246-5>
- Ray, J. G., Vermeulen, M. J., Shapiro, J. L., & Kenshole, A. B. (2001). Maternal and neonatal outcomes in pregestational and gestational diabetes mellitus, and the influence of maternal obesity and weight gain: The DEPOSIT* study. *QJM: An International Journal of Medicine*, 94(7), 347–356. <https://doi.org/10.1093/qjmed/94.7.347>
- Renthal, N. E., Williams, K. C., & Mendelson, C. R. (2013). MicroRNAs—Mediators of myometrial contractility during pregnancy and labour. *Nature Reviews Endocrinology*, 9(7), 391–401. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.96>
- Rey, G., Skowronek, F., Alciaturi, J., Alonso, J., Bertoni, B., & Sapiro, R. (2008). Toll receptor 4 Asp299Gly polymorphism and its association with preterm birth and premature rupture of membranes in a South American population. *Molecular Human Reproduction*, 14(9), 555–559. <https://doi.org/10.1093/molehr/gan049>
- Rocha, F. G., Slavin, T. P., Li, D., Tiirikainen, M. I., & Bryant-Greenwood, G. D. (2013). Genetic associations of relaxin: Preterm birth and premature rupture of fetal membranes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 209(3), 258.e1-258.e2588. PubMed. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.05.020>
- Rodríguez-Sánchez, I. P., Suárez-Caro, S., Rivas-Solís, F., Delgado-Enciso, I., Sánchez-Chaparro, M. M., Gómez-Govea, M. A., Martínez-de-Villarreal, L. E., & Valdez-Velazquez, L. L. (2016). Association of the polymorphism 12109g>A from the REN gene as a risk factor for preterm birth. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone*

System : JRAAS, 17(4), 1470320316678159–1470320316678159. PubMed.

<https://doi.org/10.1177/1470320316678159>

Romero, R, Espinoza, J., Kusanovic, J. P., Gotsch, F., Hassan, S., Erez, O., Chaiworapongsa, T., & Mazor, M. (2006). The preterm parturition syndrome. *BJOG : An International Journal of Obstetrics and Gynaecology, 113 Suppl 3(Suppl 3), 17–42. PubMed.*

<https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2006.01120.x>

Romero, Roberto, Dey, S. K., & Fisher, S. J. (2014). Preterm labor: One syndrome, many causes. *Science, 345(6198), 760. https://doi.org/10.1126/science.1251816*

Romero, Roberto, Friel, L. A., Velez Edwards, D. R., Kusanovic, J. P., Hassan, S. S., Mazaki-Tovi, S., Vaisbuch, E., Kim, C. J., Erez, O., Chaiworapongsa, T., Pearce, B. D., Bartlett, J., Salisbury, B. A., Anant, M. K., Vovis, G. F., Lee, M. S., Gomez, R., Behnke, E., Oyarzun, E., ... Menon, R. (2010). A genetic association study of maternal and fetal candidate genes that predispose to preterm prelabor rupture of membranes (PROM). *American Journal of Obstetrics and Gynecology, 203(4), 361.e1-361.e30. PubMed. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.05.026*

Romero, Roberto, Velez Edwards, D. R., Kusanovic, J. P., Hassan, S. S., Mazaki-Tovi, S., Vaisbuch, E., Kim, C. J., Chaiworapongsa, T., Pearce, B. D., Friel, L. A., Bartlett, J., Anant, M. K., Salisbury, B. A., Vovis, G. F., Lee, M. S., Gomez, R., Behnke, E., Oyarzun, E., Tromp, G., ... Menon, R. (2010). Identification of fetal and maternal single nucleotide polymorphisms in candidate genes that predispose to spontaneous preterm labor with intact membranes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology, 202(5), 431.e1-431.e4334. PubMed.*

<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.03.026>

Rosenfeld, T., Salem, H., Altarescu, G., Grisaru-Granovsky, S., Tevet, A., & Birk, R. (2017). Maternal–fetal vitamin D receptor polymorphisms significantly associated with

preterm birth. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 296(2), 215–222.

<https://doi.org/10.1007/s00404-017-4412-y>

Ryckman, K. K., Morken, N.-H., White, M. J., Velez, D. R., Menon, R., Fortunato, S. J.,

Magnus, P., Williams, S. M., & Jacobsson, B. (2010). Maternal and fetal genetic

associations of PTGER3 and PON1 with preterm birth. *PloS One*, 5(2), e9040–e9040.

PubMed. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009040>

Salem, H., Yatchenko, Y., Anosov, M., Rosenfeld, T., Altarescu, G., Grisaru-Granovsky, S.,

& Birk, R. (2018). Maternal and neonatal irisin precursor gene FNDC5 polymorphism

is associated with preterm birth. *Gene*, 649, 58–62.

<https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.01.097>

Sanders, A. P., Burris, H. H., Just, A. C., Motta, V., Svensson, K., Mercado-Garcia, A.,

Pantic, I., Schwartz, J., Tellez-Rojo, M. M., Wright, R. O., & Baccarelli, A. A. (2015).

MicroRNA expression in the cervix during pregnancy is associated with length of gestation. *Epigenetics*, 10(3), 221–228. PubMed.

<https://doi.org/10.1080/15592294.2015.1006498>

Sata, F., Toya, S., Yamada, H., Suzuki, K., Saijo, Y., Yamazaki, A., Minakami, H., & Kishi,

R. (2009). Proinflammatory cytokine polymorphisms and the risk of preterm birth and

low birthweight in a Japanese population. *Molecular Human Reproduction*, 15(2),

121–130. <https://doi.org/10.1093/molehr/gan078>

Saul, L. L., Kurtzman, J. T., Hagemann, C., Ghamsary, M., & Wing, D. A. (2008). Is

Transabdominal Sonography of the Cervix After Voiding a Reliable Method of

Cervical Length Assessment? *Journal of Ultrasound in Medicine*, 27(9), 1305–1311.

<https://doi.org/10.7863/jum.2008.27.9.1305>

Schmid, M., Haslinger, P., Stary, S., Leipold, H., Egarter, C., & Grimm, C. (2012).

Interleukin-1 beta gene polymorphisms and preterm birth. *European Journal of*

Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 165(1), 33–36.

<https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2012.07.013>

Schoenborn, C., & Horm, J. (1993). Negative moods as correlates of smoking and heavier drinking: Implications for health promotion. *Advance Data*, 236, 1–16.

Selman, T., & Johnston, T. (2013). Mechanisms and management of normal labour.

Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine, 23(7), 208–213.

<https://doi.org/10.1016/j.ogrm.2013.04.002>

Sheikh, I. A., Ahmad, E., Jamal, M. S., Rehan, M., Assidi, M., Tayubi, I. A., AlBasri, S. F.,

Bajouh, O. S., Turki, R. F., Abuzenadah, A. M., Damanhour, G. A., Beg, M. A., &

Al-Qahtani, M. (2016). Spontaneous preterm birth and single nucleotide gene

polymorphisms: A recent update. *BMC Genomics*, 17(Suppl 9), 759–759. PubMed.

<https://doi.org/10.1186/s12864-016-3089-0>

Silva, L. V. C. da, Javorski, N., André Cavalcanti Brandão, L., Lima, M. de C., Crovella, S.,

& Eickmann, S. H. (2020). Influence of MBL2 and NOS3 polymorphisms on

spontaneous preterm birth in North East Brazil: Genetics and preterm birth. *The*

Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 33(1), 127–135.

<https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1487938>

Smith, G. C. S., Pell, J. P., & Dobbie, R. (2003). Interpregnancy interval and risk of preterm

birth and neonatal death: Retrospective cohort study. *BMJ (Clinical Research Ed.)*,

327(7410), 313–313. PubMed. <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7410.313>

Son, G.-H., Kim, Y., Lee, J. J., Lee, K.-Y., Ham, H., Song, J.-E., Park, S. T., & Kim, Y.-H.

(2019). MicroRNA-548 regulates high mobility group box 1 expression in patients

with preterm birth and chorioamnionitis. *Scientific Reports*, 9(1), 19746–19746.

PubMed. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56327-9>

Steffen, K. M., Cooper, M. E., Shi, M., Caprau, D., Simhan, H. N., Dagle, J. M., Marazita, M.

L., & Murray, J. C. (2007). Maternal and fetal variation in genes of cholesterol

- metabolism is associated with preterm delivery. *Journal of Perinatology : Official Journal of the California Perinatal Association*, 27(11), 672–680. PubMed.
<https://doi.org/10.1038/sj.jp.7211806>
- Stock, S., & Norman, J. (2010). Preterm and term labour in multiple pregnancies. *Multiple Pregnancy*, 15(6), 336–341. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2010.06.006>
- Suff, N., Story, L., & Shennan, A. (2019). The prediction of preterm delivery: What is new? *THE CONTINUUM OF LATE PRETERM AND EARLY TERM BIRTHS*, 24(1), 27–32.
<https://doi.org/10.1016/j.siny.2018.09.006>
- Sugita, N., Kobayashi, T., Kikuchi, A., Shimada, Y., Hirano, E., Sasahara, J., Tanaka, K., & Yoshie, H. (2012). Immunoregulatory gene polymorphisms in Japanese women with preterm births and periodontitis. *Journal of Reproductive Immunology*, 93(2), 94–101.
<https://doi.org/10.1016/j.jri.2012.01.005>
- Suh, Y. J., Kim, Y. J., Park, H., Park, E. A., & Ha, E. H. (2008). Oxidative stress-related gene interactions with preterm delivery in Korean women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 198(5), 541.e1-541.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.11.013>
- Suh, Y. J., Park, H. J., Lee, K. A., Lee, B. E., Ha, E. H., & Kim, Y. J. (2013). Associations Between Genetic Polymorphisms of Beta-2 Adrenergic Receptor and Preterm Delivery in Korean Women. *American Journal of Reproductive Immunology*, 69(1), 85–91. <https://doi.org/10.1111/aji.12022>
- Svensson, A. C., Sandin, S., Cnattingius, S., Reilly, M., Pawitan, Y., Hultman, C. M., & Lichtenstein, P. (2009). Maternal Effects for Preterm Birth: A Genetic Epidemiologic Study of 630,000 Families. *American Journal of Epidemiology*, 170(11), 1365–1372.
<https://doi.org/10.1093/aje/kwp328>
- Tan, Z., Hu, Z., Cai, E. Y., Alev, C., Yang, T., Li, Z., Sung, J., El-Sayed, Y. Y., Shaw, G. M., Stevenson, D. K., Butte, A. J., Sheng, G., Sylvester, K. G., Cohen, H. J., & Ling, X. B. (2015). Serological Targeted Analysis of an ITIH4 Peptide Isoform: A Preterm Birth

- Biomarker and Its Associated SNP Implications. *Journal of Genetics and Genomics*, 42(9), 507–510. <https://doi.org/10.1016/j.jgg.2015.06.001>
- Thota, C., Menon, R., Wentz, M. J., Fortunato, S. J., Bartlett, J., Drobek, C. O., Nair, S., & Al-Hendy, A. (2012). A single-nucleotide polymorphism in the fetal catechol-O-methyltransferase gene is associated with spontaneous preterm birth in African Americans. *Reproductive Sciences (Thousand Oaks, Calif.)*, 19(2), 135–142. PubMed. <https://doi.org/10.1177/1933719111417885>
- Tiensuu, H., Haapalainen, A. M., Karjalainen, M. K., Pasanen, A., Huusko, J. M., Marttila, R., Ojaniemi, M., Muglia, L. J., Hallman, M., & Rämetsä, M. (2019). Risk of spontaneous preterm birth and fetal growth associates with fetal SLIT2. *PLoS Genetics*, 15(6), e1008107–e1008107. PubMed. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1008107>
- Tsai, H.-J., Liu, X., Mestan, K., Yu, Y., Zhang, S., Fang, Y., Pearson, C., Ortiz, K., Zuckerman, B., Bauchner, H., Cerda, S., Stubblefield, P. G., Xu, X., & Wang, X. (2008). Maternal cigarette smoking, metabolic gene polymorphisms, and preterm delivery: New insights on G×E interactions and pathogenic pathways. *Human Genetics*, 123(4), 359–369. <https://doi.org/10.1007/s00439-008-0485-9>
- Tsoi, E., Fuchs, I. B., Rane, S., Geerts, L., & Nicolaides, K. H. (2005). Sonographic measurement of cervical length in threatened preterm labor in singleton pregnancies with intact membranes. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 25(4), 353–356. <https://doi.org/10.1002/uog.1809>
- Uma, R., Forsyth, J. S., Struthers, A. D., Fraser, C. G., Godfrey, V., & Murphy, D. J. (2008). Correlation of angiotensin converting enzyme activity and the genotypes of the I/D polymorphism in the ACE gene with preterm birth and birth weight. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 141(1), 27–30. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2008.07.006>

- Valdez-Velazquez, L. L., Quintero-Ramos, A., Perez, S. A., Mendoza-Carrera, F., Montoya-Fuentes, H., Rivas, F., Olivares, N., Celis, A., Vazquez, O. F., & Rivas, F. (2007). Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system in preterm delivery and premature rupture of membranes. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, 8(4), 160–168. <https://doi.org/10.3317/jraas.2007.026>
- Velez, D. R., Menon, R., Thorsen, P., Jiang, L., Simhan, H., Morgan, N., Fortunato, S. J., & Williams, S. M. (2007). Ethnic differences in interleukin 6 (IL-6) and IL6 receptor genes in spontaneous preterm birth and effects on amniotic fluid protein levels. *Annals of Human Genetics*, 71(5), 586–600. <https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.2007.00352.x>
- Velez, Digna R., Fortunato, S., Thorsen, P., Lombardi, S. J., Williams, S. M., & Menon, R. (2009). Spontaneous preterm birth in African Americans is associated with infection and inflammatory response gene variants. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 200(2), 209.e1-209.27. PubMed. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.08.051>
- Vogel, I., HOLLEGAARD, M. V., HOUGAARD, D. M., THORSEN, P., & GROVE, J. (2009). Polymorphisms in the Promoter Region of Relaxin-2 and Preterm Birth: Involvement of Relaxin in the Etiology of Preterm Birth. *In Vivo*, 23(6), 1005.
- Wang, Y., Yang, X., Zheng, Y., Wu, Z.-H., Zhang, X.-A., Li, Q.-P., He, X.-Y., Wang, C.-Z., & Feng, Z.-C. (2013). The SEPS1 G-105A polymorphism is associated with risk of spontaneous preterm birth in a Chinese population. *PloS One*, 8(6), e65657–e65657. PubMed. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065657>
- Watson, H., Carter, J., Seed, P., Tribe, R., & Shennan, A. (2017). The QUIPP app: A safe alternative to a treat-all strategy for threatened preterm labour: QUIPP app triage. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 50. <https://doi.org/10.1002/uog.17499>

- Wei, S.-Q., Qi, H.-P., Luo, Z.-C., & Fraser, W. D. (2013). Maternal vitamin D status and adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, *26*(9), 889–899.
<https://doi.org/10.3109/14767058.2013.765849>
- Winger, E. E., Reed, J. L., & Ji, X. (2017). Early first trimester peripheral blood cell microRNA predicts risk of preterm delivery in pregnant women: Proof of concept. *PloS One*, *12*(7), e0180124–e0180124. PubMed.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180124>
- Winger, E. E., Reed, J. L., Ji, X., Gomez-Lopez, N., Pacora, P., & Romero, R. (2020). MicroRNAs isolated from peripheral blood in the first trimester predict spontaneous preterm birth. *PloS One*, *15*(8), e0236805–e0236805. PubMed.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236805>
- Xiao, P.-L., Zhou, Y.-B., Chen, Y., Yang, M.-X., Song, X.-X., Shi, Y., & Jiang, Q.-W. (2015). Association between maternal HIV infection and low birth weight and prematurity: A meta-analysis of cohort studies. *BMC Pregnancy and Childbirth*, *15*, 246–246. PubMed. <https://doi.org/10.1186/s12884-015-0684-z>
- Yang, X., Peng, W., Zhu, L.-N., Zhang, X.-A., & Wang, Y. (2016). Association between interleukin-1 β C+3953T and genetic susceptibility to spontaneous preterm birth: A case-control study. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi = Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*, *18*, 1123–1129.
- Yilmaz, Y., Verdi, H., Taneri, A., Yazıcı, A. C., Ecevit, A. N., Karakaş, N. M., Tarcan, A., Haberal, A., Ozbek, N., & Atac, F. B. (2011). Maternal–Fetal Proinflammatory Cytokine Gene Polymorphism and Preterm Birth. *DNA and Cell Biology*, *31*(1), 92–97. <https://doi.org/10.1089/dna.2010.1169>
- Yoo, J. Y., Hyeon, D. Y., Shin, Y., Kim, S. M., You, Y.-A., Kim, D., Hwang, D., & Kim, Y. J. (2021). Integrative analysis of transcriptomic data for identification of T-cell

- activation-related mRNA signatures indicative of preterm birth. *Scientific Reports*, *11*(1), 2392–2392. PubMed. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81834-z>
- Yu, Y., Tsai, H.-J., Liu, X., Mestan, K., Zhang, S., Pearson, C., Ortiz, K., Xu, X., Zuckerman, B., & Wang, X. (2009). The joint association between F5 gene polymorphisms and maternal smoking during pregnancy on preterm delivery. *Human Genetics*, *124*(6), 659–668. PubMed. <https://doi.org/10.1007/s00439-008-0589-2>
- Zhang, G., Feenstra, B., Bacelis, J., Liu, X., Muglia, L. M., Juodakis, J., Miller, D. E., Litterman, N., Jiang, P.-P., Russell, L., Hinds, D. A., Hu, Y., Weirauch, M. T., Chen, X., Chavan, A. R., Wagner, G. P., Pavličev, M., Nnamani, M. C., Maziarz, J., ... Muglia, L. J. (2017). Genetic Associations with Gestational Duration and Spontaneous Preterm Birth. *New England Journal of Medicine*, *377*(12), 1156–1167. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612665>
- Zhang, G., Srivastava, A., Bacelis, J., Juodakis, J., Jacobsson, B., & Muglia, L. J. (2018). Genetic studies of gestational duration and preterm birth. *Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology*, *52*, 33–47. PubMed. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.05.003>
- Zhang, H., Baldwin, D. A., Bukowski, R. K., Parry, S., Xu, Y., Song, C., Andrews, W. W., Saade, G. R., Esplin, M. S., Sadovsky, Y., Reddy, U. M., Ilekis, J., Varner, M., Biggio, J. R., Jr, & Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Genomic and Proteomic Network for Preterm Birth Research (GPN-PBR). (2015). A genome-wide association study of early spontaneous preterm delivery. *Genetic Epidemiology*, *39*(3), 217–226. PubMed. <https://doi.org/10.1002/gepi.21887>
- Zhou, G., Holzman, C., Heng, Y. J., Kibschull, M., & Lye, S. J. (2020). Maternal blood EBF1-based microRNA transcripts as biomarkers for detecting risk of spontaneous

preterm birth: A nested case-control study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 1–9. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1745178>

Zhou, G., Holzman, C., Heng, Y. J., Kibschull, M., Lye, S. J., & Vazquez, A. (2020). EBF1 Gene mRNA Levels in Maternal Blood and Spontaneous Preterm Birth. *Reproductive Sciences*, 27(1), 316–324. <https://doi.org/10.1007/s43032-019-00027-2>

LISAD

Lisa tabel 1. Enneaegse sünnituse kandidaatgeenid, mis on näidanud statistiliselt olulisi tulemusi (Sheikh et al., 2016 põhjal).

Geeni nimetus	Viide
1. Endokriinse süsteemiga seotud geenid	
<i>CRHR1</i> – Corticotropin receptor1	(Bream et al., 2013; Gimenez et al., 2017)
<i>FSHR</i> – Follicle stimulating hormone receptor	(Chun et al., 2013; Plunkett et al., 2011)
<i>IGF1R</i> – Insulin-like growth factor receptor 1	(Haataja et al., 2011)
<i>IGF2</i> – Insulin-like growth factor 2	(Roberto Romero, Velez Edwards, et al., 2010)
<i>IGFBP3</i> – Insulin-like growth factor-binding protein 3	(Bream et al., 2013)
<i>LNPEP</i> – Leucyl/cystinyl aminopeptidase	(Kim et al., 2013)
<i>NR3C1</i> – Glucocorticoid receptor	(Christiaens et al., 2015)
<i>OXTR</i> – Oxytocin receptor	(Kim et al., 2013; Kuessel et al., 2013)
<i>PGR</i> – Progesterone receptor	(Ehn et al., 2007; Mann et al., 2013; Manuck et al., 2010, 2011)
<i>PLA2G4C</i> – Phospholipase A2 Group IVC	(G.-J. Liu et al., 2017)
<i>PTGER3</i> – Prostaglandin E receptor 3	(Ryckman et al., 2010)
<i>PTGS1</i> – Prostaglandin G/H synthase 1	
<i>RLN2</i> – Relaxin 2 gene	(Lyubomirskaya et al., 2020; Rocha et al., 2013; Vogel et al., 2009)
2. Kudede ümberkujundamise ja biogeneesiga seotud geenid	
<i>COL1A2</i> – Collagen type I Alpha 2 Chain	(Roberto Romero, Friel, et al., 2010; Ryckman et al., 2010)
<i>COL4A3</i> – Collagen type IV Alpha 3 Chain	(Gimenez et al., 2017; Roberto Romero, Friel, et al., 2010; Roberto Romero, Velez Edwards, et al., 2010)
<i>COL5A1</i> – Collagen type IV Alpha 1 Chain	(Myking et al., 2011)
<i>COL5A2</i> – Collagen type IV alpha 2 Chain	(Myking et al., 2011)
<i>FGF-1</i> – Fibroblast growth factor 1	(Preda et al., 2020)
<i>ICAM1</i> – Intercellular adhesion molecule-1	(Kwon et al., 2009)
<i>MMP-8</i> – Matrix metalloproteinase 8	(Ryckman et al., 2010)
<i>MMP-9</i> – Matrix metalloproteinase 9	(Jones et al., 2012)
<i>TIMP2</i> – Tissue inhibitor of metalloproteinase 2	(Roberto Romero, Friel, et al., 2010; Roberto Romero, Velez Edwards, et al., 2010)
3. Veresoonekonna ja angiogeneesiga seotud geenid	
<i>ACE</i> – Angiotensin converting enzyme	(Uma et al., 2008)
<i>ADD1</i> – Alpha adducin	(Gibson et al., 2007)
<i>ADRB2</i> – Beta-2 adrenergic receptor	(Gibson et al., 2007; Suh et al., 2013)

<i>AGT – Angiotensinogen</i>	(Valdez-Velazquez et al., 2007)
<i>ANGPT1 – Angiopoietin 1</i>	(Andraweera et al., 2012)
<i>CR1 – Complement receptor 1</i>	(McElroy et al., 2013)
<i>EDN1 – Endothelin 1</i>	(Roberto Romero, Friel, et al., 2010)
<i>F5 – Factor V</i>	(Yu et al., 2009)
<i>ITIH4 – Inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain H4</i>	(Tan et al., 2015)
<i>KCNN3 – Small conductance calcium-activated potassium channel 3</i>	(Day et al., 2011; Mann et al., 2013)
<i>NOS2 – Inducible nitric oxide synthases</i>	(Gibson et al., 2007)
<i>NOS3 – Endothelial nitric oxide synthases</i>	(Gibson et al., 2007; Silva et al., 2020)
<i>PPARG – Peroxisome proliferator-activated receptor gamma</i>	(Meirhaeghe et al., 2007)
<i>REN – Renin</i>	(Rodríguez-Sánchez et al., 2016)
<i>SERPINE1 – Plasminogen activator inhibitor-1</i>	(Chen et al., 2007; Gibson et al., 2007)
<i>THBD – Thrombomodulin</i>	(Gibson et al., 2007)
<i>VEGFA – Vascular endothelial growth factor</i>	(Andraweera et al., 2012)

4. Metabolismiga seotud geenid

<i>ABCA1 – ATP-binding cassette transporter</i>	(Steffen et al., 2007)
<i>APOA1 – Apolipoprotein A-I</i>	(Steffen et al., 2007)
<i>APOC – Apolipoprotein C</i>	
<i>APOE – Apolipoprotein E</i>	(Steffen et al., 2007)
<i>CYP1A1 – Cytochrome P4501A1</i>	(Y.-J. Luo et al., 2012; Suh et al., 2008; Tsai et al., 2008)
<i>CYP2E1 – Cytochrome P4502E1</i>	(Bream et al., 2013)
<i>DHCR24 – 24-Dehydrocholesterol reductase</i>	(Bream et al., 2013)
<i>DHCR7 – 7-Dehydrocholesterol Reductase</i>	(Bream et al., 2013)
<i>ENPP1 – Ectonucleotide Pyrophosphatase/Phosphodiesterase 1</i>	(Bream et al., 2013)
<i>FNDC5 – Fibronectin Type III Domain Containing 5</i>	(Salem et al., 2018)
<i>GSTM1 – Glutathione S-transferase mu 1</i>	(Lee et al., 2010; Y.-J. Luo et al., 2012; Suh et al., 2008; Tsai et al., 2008)
<i>GSTT1 – Glutathione S-transferase theta 1</i>	(Y.-J. Luo et al., 2012)
<i>HMGCR – Hydroxy methyl glutaryl CoA reductase</i>	(Steffen et al., 2007)
<i>LIPC – Hepatic lipase</i>	(Steffen et al., 2007)
<i>MBL2 – Mannose binding lectin</i>	(Modi et al., 2018; Modi, Teves, Pearson, Parikh, Haymond-Thornburg, et al., 2017; Silva et al., 2020)
<i>MTHFD1 – Methylene tetrahydrofolate dehydrogenase 1</i>	(Christensen et al., 2014)
<i>MTHFR – Methylene tetrahydrofolate reductase</i>	(Nan & Li, 2015)

<i>MTRR – Methionine synthase reductase</i>	(Engel et al., 2006)
<i>NR5A2 – Nuclear Receptor Subfamily 5 Group A Member 2</i>	(Kaluarachchi et al., 2016)
<i>PON1 – Serum paraoxonase/arylesterase 1</i>	(Gimenez et al., 2017; Harley et al., 2011; Myking et al., 2011; Ryckman et al., 2010)
<i>PTGES2 – Prostaglandin E synthase 2</i>	(Xin Liu et al., 2012)
<i>SHMT1 – Serine hydroxymethyltransferase 1</i>	(Engel et al., 2006)
<i>VDR – Vitamin D receptor</i>	(Dutra et al., 2019; Rosenfeld et al., 2017)

5. Kaasasündinud immuunsuse ja põletikuga seotud geenid

<i>CARD6 – Caspase Recruitment Domain 6</i>	(Modi, Teves, Pearson, Parikh, Haymond-Thornburg, et al., 2017)
<i>CSF2 – Colony-stimulating factor 2</i>	(Harmon et al., 2013)
<i>CYLD – CYLD lysine 63 deubiquitinase</i>	(Yoo et al., 2021)
<i>DEFA5 – Defensin alpha 5</i>	(Roberto Romero, Friel, et al., 2010)
<i>DEFB1 – Defensin beta 1</i>	(Modi et al., 2018; Modi, Teves, Pearson, Parikh, Haymond-Thornburg, et al., 2017)
<i>FcγRIIb – low-affinity receptor for immunoglobulin G</i>	(Iwanaga et al., 2011)
<i>FUT2 – Fucosyltransferase 2</i>	(Modi, Teves, Pearson, Parikh, Haymond-Thornburg, et al., 2017)
<i>IFN-γ – Interferon γ</i>	(Devi et al., 2014; Moura et al., 2009)
<i>IFNGR2 – Interferon γ receptor 2</i>	(Harmon et al., 2013)
<i>IL10 – Interleukin 10</i>	(Heinzmann et al., 2009; Lyubomirskaya et al., 2020)
<i>IL12 – Interleukin 12</i>	(Digna R Velez et al., 2009)
<i>IL12Rβ – Interleukin 12 receptor</i>	(Digna R Velez et al., 2009)
<i>IL12α – Interleukin 12 alpha</i>	(Harmon et al., 2013)
<i>IL13 – Interleukin 13</i>	(Harmon et al., 2013)
<i>IL15 – Interleukin 15</i>	(Digna R Velez et al., 2009)
<i>IL1R2 – Interleukin 1 receptor 2</i>	(Ryckman et al., 2010)
<i>IL1RN – Interleukin-1 receptor antagonist</i>	(Chaves et al., 2008; Gillespie et al., 2017; Jones et al., 2012)
<i>IL1α – Interleukin 1 alpha</i>	(Ryckman et al., 2010; Sata et al., 2009; Yilmaz et al., 2011)
<i>IL1β – Interleukin 1 beta</i>	(Hollegaard et al., 2008; Jones et al., 2010; Schmid et al., 2012; Yang et al., 2016; Yilmaz et al., 2011)
<i>IL2Rβ – Interleukin 2 receptor beta</i>	(Digna R Velez et al., 2009)
<i>IL4 – Interleukin 4</i>	(Harmon et al., 2013; Heinzmann et al., 2009; Lyubomirskaya et al., 2020; Ryckman et al., 2010)
<i>IL6 – Interleukin 6</i>	(Menon et al., 2006; Moura et al., 2009; Sugita et al., 2012; D. R. Velez et al., 2007)
<i>IL6R – Interleukin 6 receptor</i>	(Menon et al., 2006; Ryckman et al., 2010; D. R. Velez et al., 2007)

<i>KIR3DL2 – Killer cell immunoglobulin-like receptor three domain long cytoplasmic tail 2</i>	(Harmon et al., 2013)
<i>NFκB1 – Nuclear factor-kappa B</i>	(Lappas & Rice, 2007)
<i>NLRP10 – NLR Family Pyrin Domain Containing 10</i>	(Modi, Teves, Pearson, Parikh, Haymond-Thornburg, et al., 2017)
<i>NOD2 – Nucleotide binding oligomerization domain containing 2</i>	(Modi, Teves, Pearson, Parikh, Haymond-Thornburg, et al., 2017)
<i>PRKCA – Protein kinase C alpha</i>	(Modi, Teves, Pearson, Parikh, Haymond-Thornburg, et al., 2017)
<i>RIPK – Receptor interacting protein kinase</i>	(Yoo et al., 2021)
<i>ROBO1 – Roundabout Guidance Receptor 1</i>	(Tiensuu et al., 2019)
<i>SEPS1 – Selenoprotein S</i>	(Wang et al., 2013)
<i>SFTPD – Surfactant, pulmonary-associated protein D</i>	(Karjalainen et al., 2012)
<i>SLIT2 – Slit Guidance Ligand 2</i>	(Tiensuu et al., 2019)
<i>TFRC – Transferrin Receptor</i>	(Yoo et al., 2021)
<i>TGF-β1 – Transforming growth factor beta1</i>	(Devi et al., 2014)
<i>TIRAP – TIR domain receptor-associated protein</i>	(Karody et al., 2013)
<i>TLR10 – Toll-like receptor 10</i>	(Heinzmann et al., 2009)
<i>TLR2 – Toll-like receptor 2</i>	(Krediet et al., 2007; Lyubomirskaya et al., 2020)
<i>TLR4 – Toll like receptor 4</i>	(Bitner et al., 2013; Lorenz et al., 2002; Lyubomirskaya et al., 2020)
<i>TNFR2 – Tumor necrosis factor receptor 2</i>	(Jones et al., 2012)
<i>TNFα – Tumor necrosis factor alpha</i>	(Devi et al., 2014; Drews-Piasecka et al., 2014; Hollegaard et al., 2008; Jones et al., 2010, 2012; Liang et al., 2010; Moura et al., 2009)
<i>TRAF2 – TNF receptor associated factor 2</i>	(Bream et al., 2013)

6. Mitmesugused geenid

<i>COMT – Catechol-o-methyltransferase</i>	(Thota et al., 2012)
<i>EGR1 – Early growth response 1</i>	(Enquobahrie et al., 2016)
<i>SKA2 – Spindle and kinetochore-associated protein 2</i>	(Ijabi et al., 2019)
<i>SP1 – Specificity protein 1</i>	(Enquobahrie et al., 2016)
<i>SP3 – Specificity protein 3</i>	(Enquobahrie et al., 2016)
<i>TFP2A – Transcription factor AP2A</i>	(Enquobahrie et al., 2016)

Lisa tabel 2. Emapoolsed kandidaatgeenide SNP-d, mis omavad kõrget statistilist väärtust ($p < 0,05$) enneaegse sünnituse riski tõstmisel.

Geen	SNP ID	Proovi võtmise aeg	Kude	Viide
<i>PGR</i>	Rs653752, rs503362, rs4754732, PROGINS	Sünnitusel	Perifeerne veri/ suuõõne rakud	(Ehn et al., 2007)
	Rs471767, rs578029	Raseduse vältel	Vere suspensioon	(Manuck et al., 2010)
	Rs471767, rs578029, rs500760, rs503362, rs666553	-	Sülg	(Manuck et al., 2011)
<i>KCNN3</i>	Rs883319	-	Platsenta/ perifeerne veri/ sülg	(Mann et al., 2013)
	Rs1218585, rs1218584,	-	Perifeerne veri/ Suuõõne rakud	(Day et al., 2011)
<i>TIMP2</i>	Rs2277698	Sünnitusel	Perifeerne veri	(Roberto Romero, Velez Edwards, et al., 2010)
<i>IL6R</i>	Rs8192282	Sünnitusel	Perifeerne veri	(Roberto Romero, Velez Edwards, et al., 2010)
<i>OXTR</i>	Rs4686302, rs237902	Sünnitusel (21.-36.)	Perifeerne veri/ suuõõne rakud/ sülg	(Kim et al., 2013)
<i>RLN2</i>	Rs10115467, rs4742076	Raseduse vältel	Perifeerne veri	(Vogel et al., 2009)
	Rs4742076	Raseduse vältel	Perifeerne veri	(Rocha et al., 2013)
	Rs4742076, rs3758239	Sünnitusel	Perifeerne veri	(Lyubomirskaya et al., 2020)
<i>FSHR</i>	Rs11686474, rs11680730, rs12473870, rs1247381	-	Perifeerne veri/sülg	(Plunkett et al., 2011)
<i>PTGER3</i>	Rs977214, rs6665776, rs2072947	17.–18.	-	(Ryckman et al., 2010)
<i>COL5A2</i>	Rs3923384, rs6434322, rs10165260, rs7420331	17.–18., sünnitusel	Perifeerne veri	(Myking et al., 2011)
<i>COL5A1</i>	Rs3124932, , rs4842157, rs3128621, rs3811161, rs3811152, rs10745387	17.–18., sünnitusel	Perifeerne veri	(Myking et al., 2011)

<i>F5</i>	Rs6019, rs2213869, rs6022	Sünnitusel	Perifeerne veri	(Yu et al., 2009)
<i>ABCA1</i>	Rs4149313	-	Perifeerne veri/ suuõõne rakud	(Steffen et al., 2007)
<i>IL1α</i>	Rs1800587	Sünnitusel	Perifeerne veri	(Sata et al., 2009)
<i>IL1RN</i>	Rs17561 2. alleel*2	Sünnitusel Peale sünnitust	Perifeerne veri Suuõõne rakud	(Yilmaz et al., 2011) (Chaves et al., 2008)
<i>IL1RN</i>	2. alleel Rs2637988	15.–27. 28.-33.	Perifeerne veri Perifeerne veri	(Jones et al., 2012) (Gillespie et al., 2017)
<i>TNFR2</i>	Rs72863489	15.–27.	Perifeerne veri	(Jones et al., 2012)
<i>IL-15</i>	Rs10833	Sünnitusel	Perifeerne veri	(Digna R Velez et al., 2009)
<i>TNF-α</i>	Rs1800629	Sünnitusel	Perifeerne veri	(Harper et al., 2011)
	Rs1799724	-	Perifeerne veri	(Hollegaard et al., 2008)
	Rs1800629 Rs361525	- Sünnitusel	Perifeerne veri Perifeerne veri	(Liang et al., 2010) (Drews-Piasecka et al., 2014)
	Rs1800629	Peale sünnitust	Perifeerne veri	(Devi et al., 2014)
<i>IFN-γ</i>	Rs2430561	Peale sünnitust	Perifeerne veri	(Devi et al., 2014)
<i>TGF-β1</i>	Rs1982073	Peale sünnitust	Perifeerne veri	(Devi et al., 2014)
<i>ICAM-1</i>	Rs5498	-	Perifeerne veri	(Kwon et al., 2009)
<i>FcγR11b</i>	Rs2125685	-	Perifeerne veri	(Iwanaga et al., 2011)
<i>IL1β</i>	Rs1143634	-	Perifeerne veri	(Schmid et al., 2012)
<i>CR1</i>	Rs6691117	-	Perifeerne veri/sülg	(McElroy et al., 2013)
<i>CSF2</i>	Rs4705916, rs721121	-	Perifeerne veri	(Harmon et al., 2013)
<i>NOS3</i>	Rs1799983	-	Perifeerne veri	(Silva et al., 2020)
<i>NR5A2</i>	Rs12131233, rs2737667, rs2816949	-	Perifeerne veri, suuõõne rakud, sülg	(Kaluarachchi et al., 2016)
<i>NR3C2</i>	Rs17484063, rs2883929	-	Sülg	(Christiaens et al., 2015)
<i>MTHFR</i>	Rs1801133	18.-34.	Perifeerne veri	(Nan & Li, 2015)
<i>IL10</i>	Rs1800896 and rs1800872	Sünnitusel	Perifeerne veri	(Lyubomirskaya et al., 2020)
<i>IL4</i>	Rs2243250	Sünnitusel	Perifeerne veri	(Lyubomirskaya et al., 2020)
<i>SKA2</i>	Rs7208505	Peale sünnitust	Perifeerne veri	(Ijabi et al., 2019)
<i>VDR</i>	Rs1544410, rs731236	Sünnitusel	Perifeerne veri	(Dutra et al., 2019)

	Rs7975232	Sünnitusel	Perifeerne veri	(Rosenfeld et al., 2017)
<i>ITIH4</i>	Rs2276814	-	Vereplasma	(Tan et al., 2015)
<i>PLA2G4C</i>	Rs1366442	24.–28.	Perifeerne veri	(G.-J. Liu et al., 2017)
<i>FNDC5</i>	Rs726344	Peale sünnitust	Perifeerne veri	(Salem et al., 2018)

Lisa tabel 3. Enneaegse sünnitusega seotud miRNA-d. Rasvaselt on märgitud need RNA-d, mida on teadaolevalt alla ekspresseritud.

Viide	Proov	Proovi võtmise aeg	Statistiliselt olulised leiud
(Montenegro et al., 2009)	Lootevee membraan	Sünnitusel	MiR-25, miR-338, miR-101, miR-449, miR-154, miR-199a, miR-135a, miR-142-3p, miR-202, miR-136
(Elovitz et al., 2014)	RNA PAP	24.–28.	MiR-143, miR-145, miR-199b-5p.
(Sanders et al., 2015)	RNA PAP	16.–19.	MiR-21-5p, miR-30e-5p, miR-142-3p, miR-148b-3p, miR-29b-3p, miR-223-3p
(Elovitz et al., 2015)	Vereseerum	22.–34.	MiR-200a , miR-4695-5p, miR-665, miR-887
(Enquobahrie et al., 2016)	Lootevesi, lootevee membraan	Sünnitusel	MiR-223
(Gray et al., 2017)	Vereplasma	19.–21.	MiR-302b, miR-1253, miR-548a, miR-548aa, miR-548ai, miR-548ak, miR-548n, miR-223
(Winger et al., 2017)	Perifeerne veri	7.–8.	MiR-148a, miR-301a, miR-671, miR-181a, miR-210, miR-1267, miR-223, miR-340
(Fallen et al., 2018)	Vereplasma	Sümptomite esinemisel/ kontrollvisiidil	MiR-127-3p, miR-181c-5p, miR-377 , miR-483-5p
	Plasma EV		MiR-100-5p, miR-141-3p , miR-194-5p, miR-377-3p, miR515-5p, miR-517a, miR-518e-5p, miR-525-5p
	Plasma ilma EV-ta		MiR-377-3p , miR-483-5p
(Ackerman et al., 2018)	Emaka müomeetrium	Keisrilõikel	MiR-146b-5p, miR-223-3p, miR-223-5p, miR-888-5p, miR-891a-5p, miR-892b, miR-150-5p
(Menon et al., 2019)	Vereplasma	7.–13. 18.–20. 26.–28.	Let-7b-3p, miR-197-3p, miR-148a-3p, miR-1304-3p, miR-101-1-3p, miR-10a-3p, miR-1304-5p, miR-145-5p, let-7i-3p, miR-128-1-3p, miR-1275, miR-1249-5p, miR-202-5p, miR-1255b-2-3p.
(Cook et al., 2019)	Vereplasma	12.–22.	miR-150-5p, miR-374a-5p, miR-19b-3p, miR185-5p, miR15b-5p, miR-191-5p, miR-93-5p, let-7a-5p, miR-23a-3p

(Paquette et al., 2019)	Perifeerne veri	24.–34.	MiR-1299-3p, miR-374a-5p , miR-4742-3p , miR-1248-5p , miR-1291-5p , miR-21-3p, miR-3120-5p , miR-342-5p , miR-4286-5p.
(Son et al., 2019)	Lootevesi	Sümptomite ilmnemisel	MiR-548
(Zhou, Holzman, Heng, Kibschull, & Lye, 2020)	Perifeerne veri	27.–33.	MIR-4266, MIR-1251, MIR-601, MIR-3612.
(Winger et al., 2020)	Perifeerne veri	6.–12.	miR-181a-3p, miR-221-3p, miR-33a-5p, miR-6752-3p, miR-1244, miR-148a-3p, miR-1-3p, miR-1267, miR-223-5p, miR-199b-5p, miR-133b, miR-144-3p.

Lisa tabel 4. Enneagse sünnitusega seotud diferentsiaalselt reguleeritud geenid.

Geen	Kude	Proovi võtmise aeg	Üles/alla	Viide
<i>TNF-α – Tumor necrosis factor alpha</i>	Platsenta limaskest/ lootevee membraan	Peale sünnitust	Üles	(W. Li et al., 2020)
<i>IL-6 – Interleukin 6</i>	Platsenta limaskest/ lootevee membraan	Peale sünnitust	Üles	(W. Li et al., 2020)
<i>TLR2 – Toll-like receptor 2</i>	Platsenta limaskest/ lootevee membraan	Peale sünnitust	Üles	(Lyubomirskaya et al., 2020)
<i>TLR4 – Toll like receptor 4</i>	Platsenta limaskest /lootevee membraan	Peale sünnitust	Üles	(Lyubomirskaya et al., 2020)
<i>SLIT2 – Slit Guidance Ligand 2</i>	Platsenta	-	Üles	(Tiensuu et al., 2019)
<i>ROBO1 – Roundabout Guidance Receptor 1</i>	Platsenta	-	Üles	(Tiensuu et al., 2019)
<i>CYLD – CYLD lysine 63 deubiquitinase</i>	Veri	Sünnitusel	Üles	(Yoo et al., 2021)
<i>TFRC – Transferrin Receptor</i>	Veri	Sünnitusel	Üles	(Yoo et al., 2021)
<i>RIPK2 – Receptor interacting protein kinase</i>	Veri	Sünnitusel	Üles	(Yoo et al., 2021)
<i>EBF1 – EBF transcription factor 1</i>	Veri	Teine trimester	Alla	(Zhou, Holzman, Heng, Kibschull, Lye, et al., 2020)

LIHTLITSENTS

Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

Mina, Heelika Uuk (19.11.1998),

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) minu loodud teose „Enneaegse sünnituse kliinilised ja võimalikud pärilikud põhjused“, mille juhendaja on Rain Inno ja kaasjuhendajad Kristiina Rull ja Triin Laisk, reprodutseerimiseks eesmärgiga seda säilitada, sealhulgas lisada digitaalarhiivi DSpace kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.
2. Annan Tartu Ülikoolile loa teha punktis 1 nimetatud teos üldsusele kättesaadavaks Tartu Ülikooli veebikeskkonna, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace kaudu Creative Commons'i litsentsiga CC BY NC ND 3.0, mis lubab autorile viidates teost reprodutseerida, levitada ja üldsusele suunata ning keelab luua tuletatud teost ja kasutada teost ärieesmärgil, kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.
3. Olen teadlik, et punktides 1 ja 2 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.
4. Kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei riku ma teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse õigusaktidest tulenevaid õigusi.

Heelika Uuk

31.05.2021