Российский вестник акушера-гинеколога
2024, Т. 24, №6, с. 14–25
https://doi.org/10.17116/rosakush20242406114

Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologis
2024, vol. 24, No. 6, pp. 14–25
https://doi.org/10.17116/rosakush20242406114

Особенности экспрессии плацентарных микроРНК у пациенток с преэклампсией и задержкой роста плода

© Н.А. НИКИТИНА[1], И.С. СИДОРОВА[1], М.П. РАЙГОРОДСКАЯ[2], Е.А. МОРОЗОВА[1], С.А. ТИМОФЕЕВ[1], М.Б. АГЕЕВ[1], Н.И. АМИРАСЛАНОВА[1]

[1]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия;
[2]Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Цель исследования. Изучение молекулярных механизмов развития задержки роста плода и преэклампсии на основании сравнительного анализа профиля экспрессии плацентарных микроРНК.

Материал и методы. В исследование включены 60 пациенток: в 1-ю группу вошли 20 беременных с преэклампсией (ПЭ) (основная группа), во 2-ю группу (группа сравнения) — 20 беременных с задержкой роста плода (ЗРП), в 3-ю группу — 20 здоровых женщин с неосложненным течением беременности и своевременными родами (контрольная группа). Всем пациенткам проведены общеклинические, лабораторные и инструментальные исследования, а также определена экспрессия 15 микроРНК в ткани плаценты: hsa-miR-20a-5p, hsa-miR-143-3p, hsa-miR-146a-5p, hsa-miR-181a-5p, hsa-miR-210-3p, hsa-miR-320a-3p, hsa-miR-375-3p, hsa-miR-517a-3p, hsa-miR-517c-3p, hsa-miR-574-3p, hsa-miR-574-5p, hsa-miR-1304-5p, hsa-miR-210-5p, hsa-miR-4498, hsa-miR-1972. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью лицензионного пакета программ SPSS 26 и Statistica 12.

Результаты. В группе с ПЭ по сравнению с контрольной группой выявлено статистически значимое 10-кратное снижение экспрессии микроРНК hsa-miR-4498 (FC=0,11; p=0,04) и ее повышение у микроРНК hsa-miR-20a-5p, hsa-miR-143-3p, hsa-miR-146a-5p ($p \leq 0,05$). В группе сравнения статистически значимо снижена экспрессия hsa-miR-210-5p, hsa-miR-574-3p, hsa-miR-1972 по сравнению с этими показателями в контрольной группе. В основной группе относительно группы сравнения зарегистрировано статистически значимое снижение 5 микроРНК (hsa-miR-20a-5p, hsa-miR-143-3p, hsa-miR-210-5p, hsa-miR-574-3p, hsa-miR-1972). При развитии ПЭ в сочетании с ЗРП зафиксировано статистически значимое снижение экспрессии 6 микроРНК (hsa-miR-146a-5p, hsa-miR-181a-5p, hsa-miR-210-5p, hsa-miR-320a-3p, hsa-miR-574-5p, hsa-miR-4498) по сравнению с таковой при ПЭ без задержки роста плода. При сравнении уровней плацентарных микроРНК у пациенток с умеренной и тяжелой ПЭ статистически значимого различия экспрессии микроРНК среди анализируемых молекул не выявлено.

Заключение. У беременных с ПЭ и задержкой роста плода по сравнению с пациентками с физиологическим течением беременности имеется явная дисрегуляция ряда плацентарных микроРНК, которые являются потенциальными регуляторами многих сигнальных путей и биологических процессов (клеточный цикл, эмбриогенез, канцерогенез, инфекционно-воспалительные процессы, ответ на гипоксию, иммунная дисрегуляция, антиангиогенное и провоспалительное состояние). Полученные результаты подтверждают разнонаправленность этиопатогенетических звеньев развития ПЭ и ЗРП и схожие конечные механизмы развития ранней и поздней ПЭ на этапе клинических проявлений.

Ключевые слова: *микроРНК, беременность, плацента, преэклампсия, задержка роста плода.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Никитина Н.А. — https://orcid.org/0000-0001-8659-9963
Сидорова И.С. — https://orcid.org/0000-0003-2209-8662
Райгородская М.П. — https://orcid.org/0000-0003-0527-7773
Морозова Е.А. — https://orcid.org/0000-0002-1670-9044
Тимофеев С.А. — https://orcid.org/0000-0001-7380-9255
Агеев М.Б. — https://orcid.org/0000-0002-6603-804X
Амирасланова Н.И. — https://orcid.org/0009-0008-7446-3995
Автор, ответственный за переписку: Морозова Е.А. — e-mail: drstrelnikova@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Никитина Н.А., Сидорова И.С., Райгородская М.П., Морозова Е.А., Тимофеев С.А., Агеев М.Б., Амирасланова Н.И. Особенности экспрессии плацентарных микроРНК у пациенток с преэклампсией и задержкой роста плода. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2024;24(6):14–25. https://doi.org/10.17116/rosakush20242406114

Peculiarities of placental microRNA expression in patients with preeclampsia and fetal growth restriction

© N.A. NIKITINA[1], I.S. SIDOROVA[1], M.P. RAIGORODSKAYA[2], E.A. MOROZOVA[1], S.A. TIMOFEEV[1], M.B. AGEEV[1], N.I. AMIRASLANOVA[1]

[1]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Moscow, Russia;
[2]P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute — Filial branch of the National Medical Re-search Center of Radiology, Moscow, Russia

Objective. To study the molecular mechanisms of fetal growth restriction and preeclampsia de-velopment based on a comparative analysis of the placental microRNA expression profile.
Materials and methods. The study included 60 patients: Group 1 included 20 pregnant women with preeclampsia (PE) (main group), Group 2 (comparison group) included 20 pregnant women with fetal growth retardation (FGR), Group 3 included 20 healthy women with uncomplicated pregnancy and timely delivery (control group). All patients underwent general clinical, laboratory and instrumental studies, and the expression of 15 microRNAs in placental tissue was deter-mined: hsa-miR-20a-5p, hsa-miR-143-3p, hsa-miR-146a-5p, hsa-miR-181a-5p, hsa-miR-210-3p, hsa-miR-320a-3p, hsa-miR-375-3p, hsa-miR-517a-3p, hsa-miR-517c-3p, hsa-miR-574-3p, hsa-miR-574-5p, hsa-miR-1304-5p, hsa-miR-210-5p, hsa-miR-4498, hsa-miR-1972. Statistical data processing was performed using the licensed software package SPSS 26 and Statistica 12.
Results. In the group with PE, compared with the control group, a statistically significant 10-fold decrease in the expression of microRNA hsa-miR-4498 (FC=0.11; p=0.04) and its increase in microRNA hsa-miR-20a-5p, hsa-miR-143-3p, hsa-miR-146a-5p ($p \leq 0.05$) were revealed. In the comparison group, the expression of hsa-miR-210-5p, hsa-miR-574-3p, hsa-miR-1972 was statistically significantly reduced compared with these indicators in the control group. In the main group, a statistically significant decrease in 5 microRNAs (hsa-miR-20a-5p, hsa-miR-143-3p, hsa-miR-210-5p, hsa-miR-574-3p, hsa-miR-1972) was recorded relative to the comparison group. With the development of PE in combination with FGR, a statistically significant decrease in the expression of 6 microRNAs (hsa-miR-146a-5p, hsa-miR-181a-5p, hsa-miR-210-5p, hsa-miR-320a-3p, hsa-miR-574-5p, hsa-miR-4498) was recorded compared to that in PE without fetal growth retardation. When comparing the levels of placental microRNAs in patients with moder-ate and severe PE, no statistically significant difference in microRNA expression among the ana-lyzed molecules was revealed.
Conclusion. Pregnant women with PE and fetal growth retardation, compared to patients with physiological pregnancy, have a clear dysregulation of a number of placental microRNAs, which are potential regulators of many signaling pathways and biological processes (cell cycle, embryo-genesis, carcinogenesis, infectious and inflammatory processes, response to hypoxia, immune dysregulation, antiangiogenic and proinflammatory state). The obtained results confirm the muti-directionality of the etiopathogenetic links in the development of PE and IGR and similar final mechanisms for the development of early and late PE at the stage of clinical manifestations.

Keywords: *microRNA, pregnancy, placenta, preeclampsia, fetal growth retardation.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Nikitina N.A. — https://orcid.org/0000-0001-8659-9963
Sidorova I.S. — https://orcid.org/0000-0003-2209-8662
Raigorodskaya M.P. — https://orcid.org/0000-0003-0527-7773
Morozova E.A. — https://orcid.org/0000-0002-1670-9044
Timofeev S.A. — https://orcid.org/0000-0001-7380-9255
Ageev M.B. — https://orcid.org/0000-0002-6603-804X
Amiraslanova N.I. — https://orcid.org/0009-0008-7446-3995
Corresponding author: Morozova E.A. — e-mail: drstrelnikova@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Nikitina NA, Sidorova IS, Raigorodskaya MP, Morozova EA, Timofeev SA, Ageev MB, Amiraslanova NI. Peculiarities of placental microRNA expression in patients with preeclampsia and fetal growth restriction. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2024;24(6):14–25. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/rosakush20242406114

Введение

Одним из ключевых факторов успешного развития и благоприятного исхода беременности является адекватный процесс плацентации, обеспечивающий механизмы гемодинамического, иммунного, метаболического и молекулярного взаимодействия между плодом, плацентой и материнским организмом [1]. Физиологическая плацентация требует координированной многоступенчатой регуляции и сопровождается уникальными процессами инвазии цитотрофобласта и сосудистого ремоделирования, которые во многом определяют дальнейшее функционирование системы мать—плацента—плод [2].

Нарушение физиологической плацентации, характеризующееся отсутствием или неполным ремоделированием спиральных артерий, снижением притока материнской крови ассоциируется с развитием так называемых плацентарных осложнений беременности, в том числе преэклампсии (ПЭ) и задержки роста плода (ЗРП). При этом активная межмолекулярная и межклеточная сигнализация, связанная с недостаточной перфузией плаценты, индуцирует дезадаптационные нарушения в системе мать—плацента—плод, которые характеризуются развитием системного воспаления, дисфункции эндотелия, активацией системы комплемента и гемостаза, полиорганным характером повреждений в организме беременной [3, 4].

Несмотря на обширную исследовательскую базу, не до конца изучены точные механизмы возникновения «плацентарных синдромов», неясны причины клинической гетерогенности ПЭ, что указывает на разнообразие патогенетических звеньев в рамках одной патологии [5]. Сложность и многогранность проблемы этиопатогенеза ПЭ и ЗРП, а также их медико-социальная значимость нацеливают на поиск новых маркеров для ранней диагностики и прогнозирования указанных осложнений беременности [6—11].

В течение последнего десятилетия роль микроРНК в регуляции развития плаценты и плода стала очевидной [12]. МикроРНК широко и разнообразно представлены в разных тканях и типах клеток и являются центральными посттранскрипционными модуляторами экспрессии генов и продукции белков, соответственно регулируют большинство клеточных процессов. Как правило, микроРНК являются негативными регуляторами [13]: связы-

ваясь с комплементарными сайтами — мишенями целевой мРНК, они вызывают их деградацию или ингибируют трансляцию [14].

Методы секвенирования нового поколения позволили определить более 600 различных микроРНК, экспрессирующихся в ткани плаценты [15]. Показано, что микроРНК играют решающую роль в развитии и функционировании плаценты, регулируя экспрессию генов, участвующих в пролиферации, дифференцировке, инвазии, миграции, апоптозе и процессах ангиогенеза в ткани трофобласта [16—18]. Дисрегуляция микроРНК в плаценте оказывает влияние не только на развитие и функцию самой плаценты; эти молекулы также могут экспортироваться как в материнский, так и в плодовый кровоток, что определяет развитие различных нарушений у обоих. Выявление дифференцированной экспрессии в плаценте и плазме крови матери позволяет использовать микроРНК в качестве прогностических и диагностических биомаркеров различных осложнений беременности. При этом, несмотря на существующую обширную исследовательскую базу по данному вопросу, роль отдельных микроРНК в патогенезе ПЭ и ЗРП точно не определена, что требует проведения дальнейших прицельных исследований.

В связи с этим, **целью** настоящей работы явилось более глубокое изучение молекулярных механизмов развития ЗРП и ПЭ на основании сравнительного анализа профиля экспрессии патогенетически значимых плацентарных микроРНК.

Материал и методы

В исследование включены 60 пациенток, которые были разделены на 3 группы: 1-я группа (основная) — 20 беременных с ПЭ, 2-я группа (группа сравнения) — 20 беременных с ЗРП, верифицированной после родов, 3-я группа (контрольная) — 20 соматически здоровых женщин с неосложненным течением беременности и своевременными родами. Диагноз ПЭ и ЗРП устанавливался в соответствии с критериями, указанными в клинических рекомендациях «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде» и «Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода)», утвержденных Минздравом РФ [19, 20].

Критериями исключения из исследования являлись следующие: воспалительные и инфекционные процессы любой локализации, многоплодная беременность, а также отсутствие подписанного согласия на участие в исследовании.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский университет) (выписка из протокола заседания ЛЭК №22-21 от 09.12.2021). У всех женщин получено добровольное информированное письменное согласие на участие в исследовании.

Всем пациенткам проведены общеклинические, лабораторные и инструментальные исследования, а также оценен уровень экспрессии 15 микроРНК в ткани плаценты: hsa-miR-20a-5p, hsa-miR-143-3p, hsa-miR-146a-5p, hsa-miR-181a-5p, hsa-miR-210-3p, hsa-miR-320a-3p, hsa-miR-375-3p, hsa-miR-517a-3p, hsa-miR-517c-3p, hsa-miR-574-3p, hsa-miR-574-5p, hsa-miR-1304-5p, hsa-miR-210-5p, hsa-miR-4498, hsa-miR-1972. Выбор указанных микроРНК основывался на опубликованных в литературе данных об их ассоциации с особенностями плацентации, развития трофобласта, процессами инвазии, миграции, пролиферации, ангиогенеза, а также их роли в патогенезе дислипидемии, артериальной гипертензии, воспалении сосудов, сердечно-сосудистых и цереброваскулярных нарушений у матери [12, 18—29], что дает возможность более глубоко изучить молекулярно-биологические особенности ПЭ в сравнении с ЗРП и здоровыми беременными.

Выделение РНК из плацентарной ткани. Образцы ткани плаценты брали непосредственно после родоразрешения. Срез плацентарной ткани проводили через всю толщу плаценты от хориальной до базальной пластинки. Образец представлял фрагмент шириной около 5 мм. Фрагменты промывали в изотоническом растворе NaCl, замораживали и хранили в жидком азоте при температуре −20 °C до проведения исследований. Экстракцию суммарной РНК из ткани плаценты осуществляли с использованием коммерческого набора согласно инструкции производителя. Концентрацию выделенной РНК измеряли с помощью флуориметра. Качество образцов РНК оценивали в биоанализаторе.

Обратная транскрипция и количественная полимеразная цепная реакция (ПЦР) в реальном времени. 16 мкл РНК, выделенной из каждого образца, конвертировали в кДНК в реакционной смеси (20 мкл), содержащей буфер (10 x *E. coli* Poly(A) Polymerase Reaction Buffer), АТФ и поли(А)-полимеразу из набора *E. coli* Poly(A) Polymerase kit (NEB), а также смесь нуклеотидов и обратную транскриптазу — из набора MMLV RT kit (Евроген) и универсальный праймер (CAGGTCCAGT(14) VN), путем инкубации при температуре 37 °C в течение 60 мин с последующей инкубацией при температуре 85 °C в течение 5 мин. Синтезированная кДНК (1 мкл) служила в качестве матрицы в ПЦР в реальном времени с использованием специфической пары праймеров для каждой исследуемой микроРНК и готовой ПЦР-смеси 5x SYBR Green PCR Kit (Qiagen). Условия реакции ПЦР: 15 мин при температуре 95 °C с последующим проведением 40 циклов по 20 с при температуре 95 °C, 10 с при температуре 60 °C и 15 с при температуре 72 °C в амплификаторе ДТ-прайм.

Для сравнения уровней экспрессии микроРНК использован метод 2-ΔΔCT. В качестве стандарта использованы экспрессии cel-miR-39. При этом в образцы при выделении добавлялся cel-miR-39, и уровни экспрессии микроРНК нормировались по величине отличия экспрессии cel-miR-39 в образце от нормы:

$$\Delta Ct_{ij}^{norm} = Ct_{ij} - \left(Ct_{ij}^{cel-miR-39} - Norm\right),$$

где ΔCt_{ij}^{norm} — нормированное значение экспрессии для i образца в группе j;

Ct_{ij} — значение порогового цикла для i образца в группе j;

$Ct_{i}^{cel-miR-39}$ — значение стандарта для i образца в группе j;

Norm — нормативное значение экспрессии стандарта (Norm=const=19.0);

i — номер образца в группе;

j — номер группы, j=1,2,3;

n — количество образцов в группе сравнения.

На следующем этапе полученное стандартизированное значение экспрессии нормировалось по медиане нормированных значений экспрессии каждой микроРНК в контрольной группе:

$$\Delta\Delta C_{t_j} = \Delta Ct_{ij}^{norm} - med_{\{i \in N\}}\left(Ct_i^{norm}\right),$$

где: ΔCt_{ij}^{norm} — нормированное значение экспрессии для i образца в группе j; $\Delta\Delta C_{t_j}$ — разность нормированного значения в группе сравнения и медианы нормированных значений в контрольной группе; $med_{\{i \in N\}}(Ct_{ij}^{norm})$ — медиана нормированных значений в контрольной группе; N — число образцов контрольной группы.

Далее для значений $\Delta\Delta C_t$ вычисляли относительные значения по сравнению с контрольной группой: $RQ_j = 2^{-\Delta\Delta C_{tj}}$, где RQ_j — относительное число по сравнению с контрольной группой.

Для получения показателя fold change (кратность изменения) находили медианы значений в каждой группе и fold change рассчитывали как отношение медианы полученных значений в одной группе к аналогичной медиане в другой группе для каждой микроРНК:

$$FC_j = \frac{med_{\{i \in n\}}\left(RQ_j\right)}{med_{\{i \in N\}}\left(RQ\right)},$$

где FC_j — относительное число по сравнени — fold change — кратность изменения экспрессии образца в обследуемой группе по сравнению с контрольной группой; $med_{\{i \in N\}}(RQj)$ — медиана RQ_j в группе сравнения; $med_{\{i \in N\}}(RQ)$ — медиана RQ в контрольной группе;

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью лицензионного пакета программ SPSS 26 и Statistica 12. При проведении статистического анализа клинических данных нормальность распределения количественных данных оценивали с помощью критерия Шапиро—Уилка. Все параметры имели распределение, отличное от нормального, поэтому представлены в формате Me [Q_1; Q_3], где Me — медиана, а Q_1 и Q_3 — верхний и нижний квартили. Для сравнения количественных данных применяли непараметрические методы Краскела—Уоллиса (для нескольких групп) и затем осуществляли попарное сравнение групп с помощью U-критерия Манна—Уитни для несвязанных совокупностей. При множественных сравнениях применяли поправку Бонферрони: при сравнении 3 обследуемых групп с учетом данной поправки критическая величина уровня значимости $p<0,017$.

При сравнении категориальных показателей между группами применяли двусторонний критерий Фишера. В случае невозможности использования критерия Фишера (одна из долей при сопоставлении двух выборок равна 0 или 100%) использовали Z-критерий для долей с поправкой для концевых точек.

Анализ значимости различий уровней экспрессии исследуемых микроРНК в группах сравнения выполнен с использованием двустороннего теста Вилкоксона—Манна—Уитни. МикроРНК считали дифференциально экспрессирующейся при кратности изменений (FC) в уровнях экспрессии между сравниваемыми группами более чем в 2 раза; порогом статистической значимости считали $p<0,05$.

Для проверки гипотез полученные значения логарифмировали по основанию два и осуществляли тестирование на нормальность распределения с помощью критериев Колмогорова—Смирнова (со скорректированным по Лильефорс уровнем значимости) и Шапиро—Уилка. В случае отличия распределения от нормального для сравнения групп использовали непараметрический критерий Манна—Уитни. Для принятия решений о статистической значимости различий использованы стандартные значения уровней значимости $p<0,05$ и $p<0,01$.

Результаты

Клиническая характеристика пациенток и исходы беременности в группах обследуемых представлены в **табл. 1**.

Появление клинических симптомов ПЭ в основной группе зарегистрировано в среднем в 34,5 [31,25; 36,75] нед. Ранняя ПЭ имелась у 9 (45%) пациенток, поздняя — у 11 (55%), умеренная ПЭ диагностирована у 13 (65%), тяжелая — у 7 (35%).

Результаты определения уровней экспрессии 15 микроРНК в ткани плаценты пациенток обследуемых групп представлены в **табл. 2** и на **рисунке**.

В основной группе пациенток были получены разнонаправленные изменения экспрессии 4 микроРНК по сравнению с контрольной группой: зарегистрировано более чем двукратное повышение экспрессии hsa-miR-20a-5p (FC=2,93; p=0,223), hsa-miR-143-3p (FC=2,3; p=0,705), hsa-miR-146a-5p (FC=2,1; p=0,978), однако данные изменения не имели статистической значимости, и снижение — hsa-miR-4498 (FC=0,11; p=0,04), которое оказалось статистически значимым.

Анализ плацентарных микроРНК *в группе сравнения* (с ЗРП) позволил отметить статистически значимое снижение экспрессии молекул hsa-miR-210-5p (FC=0,11; $p<0,001$), hsa-miR-574-3p (FC=0,17; p=0,005), hsa-miR-1972 (FC=0,002; $p<0,001$) в сравнении с группой пациенток с неосложненным течением беременности. Обратило внимание также увеличение в 7,5 раза уровня hsa-miR-375-3p (FC=7,46; p=0,775), при этом не имеющее статистической значимости по сравнению с контрольной группой.

При сравнительном анализе уровней плацентарных микроРНК в основной группе и группе сравнения нами выявлено выраженное статистически значимое снижение уровней экспрессии 5 микроРНК при ПЭ: hsa-miR-20a-5p (FC=0,13; p=0,007), hsa-miR-143-3p (FC=0,15; p=0,012), hsa-miR-210-5p (FC=0,10; p=0,001), hsa-miR-574-3p (FC=0,15; p=0,001), hsa-miR-1972 (FC=0,05; p=0,001). МикроРНК hsa-miR-4498 (FC=15,45; p=0,108), hsa-miR-375-3p (FC=55,72; p=0,068) были гиперэкспрессированы в группе ПЭ по отношению к таковым в группе ЗРП, однако статистической значимости выявленные различия не имели.

Оценка профиля экспрессии плацентарных микроРНК у беременных с разными клиническими формами ПЭ представлена в **табл. 3**.

В подгруппе беременных, у которых ПЭ протекала с симптомами ЗРП (n=13), по сравнению с подгруппой без ЗРП (n=7) зафиксировано статистически значимое снижение экспрессии 6 микроРНК: hsa-miR-146a-5p (FC=0,05; p=0,024), hsa-miR-181a-5p (FC=0,08; p=0,046), hsa-miR-210-5p (FC=0,11; p=0,046), hsa-miR-320a-3p (FC=0,10; p=0,046), hsa-miR-574-5p (FC=0,06; p=0,046), hsa-miR-4498 (FC=0,16; p=0,039). В отношении hsa-miR-1972 (FC=2,14; p=0,947) в указанных подгруппах установлена тенденция к двукратному увеличению кон-

центрации данной молекулы у женщин с ПЭ, осложненной ЗРП.

При сравнении уровней микроРНК у пациенток с умеренной (n=13) и тяжелой (n=7) ПЭ дифференциально экспрессирующиеся молекулы не идентифицированы. При анализе экспрессии плацентарных микроРНК у беременных с ранней (n=9) и поздней (n=11) ПЭ отмечено более чем двукратное повышение уровня hsa-miR-1972 (FC=2,83; p=0,593) в случае манифестации клинических симптомов до 34 нед гестации, однако указанные изменения не имели статистической значимости.

Для понимания потенциальной роли выявленных дифференциально экспрессированных плацентарных микроРНК в развитии ПЭ нами проведен их комплексный функциональный анализ с использованием онлайн-платформы DIANA-miRPath (http://www.microrna.gr/miRPathv4), которая анализирует изученные и экспериментально подтвержденные взаимодействия микроРНК [21]. Результаты анализа показали, что 6 микроРНК в группе пациенток с ПЭ, в отношении которых было отмечено статистически значимое изменение экспрессии по сравнению с группами ЗРП и контрольной (hsa-miR-20a-5p, hsa-miR-143-3p, hsa-miR-210-5p, hsa-miR-574-3p, hsa-miR-1972, hsa-miR-4498), являются потенциальными регуляторами 73 сигнальных путей и биологических процессов, в том числе клеточного цикла, эмбриогенеза, канцерогенеза различной локализации, инфекционно-воспалительных заболеваний, ответа на гипоксию, иммунной дисрегуляции, антиангиогенного и провоспалительного состояний.

Обсуждение

Накопленные в последние годы данные литературы свидетельствуют о значительных и крайне вариабельных изменениях плацентарного транскриптома при развитии ПЭ [12]. Сообщается о более 100 различных микроРНК, которые по-разному экспрессируются в плаценте и определяются в кровотоке беременных с ПЭ. Эти несоответствия уровней экспрессии в разных исследованиях трудно объяснить, поскольку у разных пациенток разные предрасполагающие факторы, разный характер и тяжесть поражения плаценты, клинические особенности развития и прогрессирования ПЭ.

Результаты нашего собственного исследования показали наличие явной дисрегуляции экспрессии ряда плацентарных микроРНК у беременных с ПЭ и ЗРП по сравнению с пациентками с физиологическим течением беременности.

Так, среди 15 проанализированных нами плацентарных микроРНК в группе беременных с ПЭ только показатель кратности изменения экспрессии микроРНК hsa-miR-4498 (см. **табл. 2**; см. **рисунок**) был статистически значимо снижен по сравнению с таковым в группе женщин с физиологически протекающей беременностью. Роль данной микроРНК в развитии осложнений беременности остается не до конца изученной. Существуют немногочисленные исследования, рассматривающие hsa-miR-4498 в качестве модулятора иммунных процессов. Так, в некоторых работах онкологического профиля, посвященных изучению транскриптума злокачественных новообразований, авторы продемонстрировали гиперэкспрессию miR-4498 и ее вовлеченность в процессы регуляции иммунного ответа [22, 23]. Изменение уровня hsa-miR-4498 также наблюдалось при тяжелых депрессивных расстройствах, связанных с иммунной дисфункцией [24]. В своей работе M.-W. Su и соавт. [25] рассматривают hsa-miR-4498 в качестве модулятора активности молекулы CD83, которая выступает связующим звеном между клетками врожденного и адаптивного иммунного ответа. Полученные нами результаты о статистически значимом снижении уровня hsa-miR-4498 в ткани плаценты согласуются с данными ранее опубликованной работы Y. Zhong и соавт. [26], в которой авторы изучали дифференциальный профиль экспрессии микроРНК в плазме крови пациенток с ПЭ и получили схожие изменения. Снижение экспрессии hsa-miR-4498, ассоциированной с иммунной дисрегуляцией, подтверждает вовлеченность иммунопатологических механизмов в развитие ПЭ.

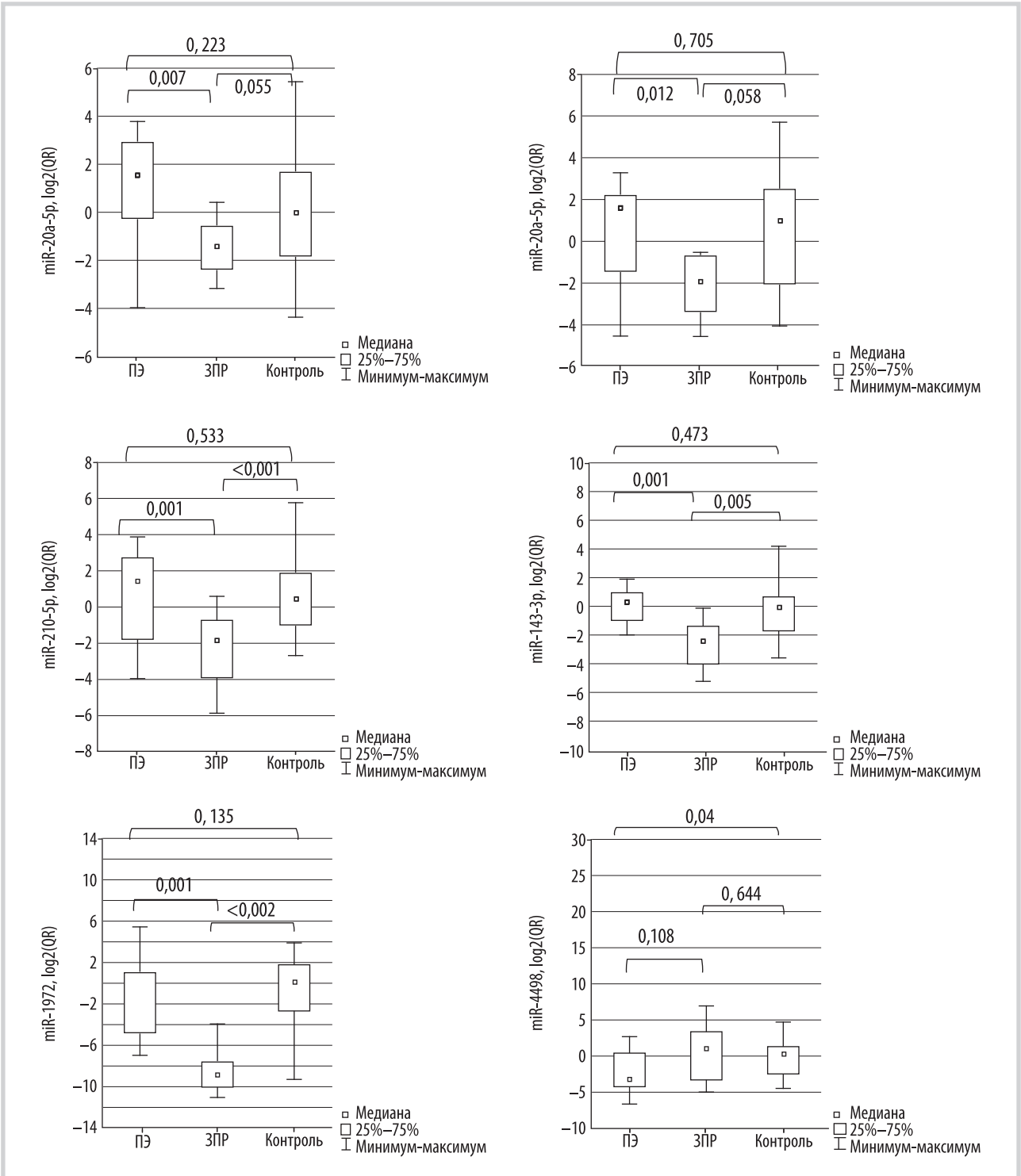
Особый интерес представляют полученные нами данные относительно дифференциальной экспрессии плацентарных микроРНК у пациенток с изолированной ЗРП и ЗРП в сочетании с ПЭ.

В рамках данного исследования показано статистически значимое снижение микроРНК hsa-miR-210-5p в группе ЗРП по сравнению с контрольной группой, а также статистически значимо более низкие ее уровни при сочетании ПЭ с ЗРП по сравнению с таковыми при ПЭ без ЗРП. Молекула miR-210, относящаяся к семейству микроРНК, чувствительных к гипоксии является одной из наиболее изученных плацентарных молекул при патологии беременности [27]. Как известно, снижение маточно-плацентарной перфузии при ПЭ и ЗРП приводит к развитию гипоксии. В условиях гипоксии HIF-1α усиливает экспрессию miR-210, которая может приводить к блокаде клеточной пролиферации и репарации ДНК, ингибированию митохондриального дыхания и синтеза АТФ, угнетению ангиогенеза [28]. Кроме того, в работе Z. Awamleh и соавт. [29] установлено, что эта микроРНК воздействует на гены колониестимулирующего фактора-1 (CSF1) и интегрина альфа-M (ITGAM), регулируя функции миграции и инвазии трофобласта, которые являются важными патофизиологическими звеньями в развитии ПЭ и ЗРП.

Продемонстрированное в нашей работе статистически значимое снижение уровня экспрессии hsa-miR-574-3p согласуется с опубликованными данными I. Hromadnikova [30]. Сходные данные отмечены и в других публикациях [31], в которых оценивался профиль дифференциально экспрессированных микроРНК, связанных с окислительным стрессом и дисфункцией плацентарных сосудов при ЗРП. Авторы обнаружили снижение уровня экспрессии hsa-miR-574-3p при раннем дебюте ЗРП и повышение — при позднем, что, вероятно, указывает на потенциально различные механизмы развития указанных форм ЗРП.

Важным результатом нашего исследования является выявленное статистически значимое снижение плацентарных hsa-miR-574-3p, hsa-miR-1972 у женщин группы ПЭ в сравнении с пациентками с ЗРП, что, по-видимому, связано с длительной дисфункцией эндотелия, присущей ПЭ (но не ЗРП). Данные литературы в отношении miR-574 и miR-1972 свидетельствуют, что эти микроРНК могут рассматриваться как потенциальные антиангиогенные факторы, способствующие развитию дисфункции эндотелия при ПЭ. Показано, что повышение их уровней в плазме крови женщин с ПЭ оказывает существенное влияние на функциональную активность эндотели-

альных клеток in vitro: экспериментальное исследование S. Lip и соавт. [32] продемонстрировало, что трансфекция miR-574-3p приводила к снижению миграции и пролиферации эндотелиальных клеток, в то время как введение hsa-miR-1972 сопровождалось ингибированием образования капиллярных трубок и повышением сосудистой проницаемости. Таким образом, блокада экспрессии hsa-miR-574-3p и hsa-miR-1972 может быть определенным компенсаторным механизмом на фоне выраженного антиангиогенного состояния при ПЭ.



Сравнительный анализ уровней экспрессии плацентарных микроРНК в исследуемых группах методом количественной ПЦР.

Comparative analysis of microRNA expression levels in the placenta of patients in the study groups using PCR.

Таблица 1. **Клиническая характеристика пациенток и перинатальные исходы в исследуемых группах**
Table 1. **Clinical characteristics of *p*atients and *p*erinatal outcomes in the study grou*p*s**

Показатель	Основная группа (*n*=20)	Группа сравнения (*n*=20)	Контрольная группа (*n*=20)	*p*
Возраст, годы	32,00 [28,50; 35,00]	31,0 [22,75; 37,00]	29,0 [22,25; 34,75]	$p_{ЗРП-норма}$=0,494 $p_{ПЭ-норма}$=0,188 $p_{ПЭ-ЗРП}$=0,860
ИМТ, кг/м^2	32,25 [25,33; 36,95]	26,95 [23,40; 30,28]	27,95 [25,23; 31,05]	$p_{ЗРП-норма}$=0,530 $p_{ПЭ-норма}$=0,079 $p_{ПЭ-ЗРП}$=0,078
ПЭ в анамнезе, абс. (%)	3 (15)	0	0	$p_{ПЭ-норма}$=0,03 $p_{ПЭ-ЗРП}$=0,211
Хроническая АГ, абс. (%)	3 (15)	2 (10)	0	$p_{ЗРП-норма}$= 0,333 $p_{ПЭ-норма}$=0,231 $p_{ПЭ-ЗРП}$=0,593
Пренатальный скрининг, абс. (%): риск ПЭ высокий	14 (70)	4 (20)	0	$p_{ЗРП-норма}$= 0,103 $p_{ПЭ-норма}$<0,001 $p_{ПЭ-ЗРП}$=0,019
Клинические симптомы и лабораторные данные				
САД, мм рт.ст.	145 [140,0; 153,75]	120,0 [110,0; 127,5]	115 [110; 120]	$p_{ЗРП-норма}$=0,139 $p_{ПЭ-норма}$<0,001 $p_{ПЭ-ЗРП}$=0,002
ДАД, мм рт.ст.	90 [85,25; 98,75]	70 [70; 85,5]	70 [70; 70]	$p_{ЗРП-норма}$=0,013 $p_{ПЭ-норма}$<0,001 $p_{ПЭ-ЗРП}$=0,003
Протеинурия, г/л*	0,67 [0,30; 3,00]	—	—	—
Отеки, абс. (%)	14 (70)	8 (40)	1 (5)	$p_{ЗРП-норма}$= 0,031 $p_{ПЭ-норма}$<0,001 $p_{ПЭ-ЗРП}$=0,026
НМПК, абс. (%), сроки регистрации, нед	13 (65,0) 31,5 [30,0; 33,75]	2 (10) 35,7 [35,6; 35,7]	0	$p_{ЗРП-норма}$=0,152 $p_{ПЭ-норма}$<0,001 $p_{ПЭ-ЗРП}$<0,001 $p_{ПЭ-ЗРП}$=0,021
Перинатальные исходы				
Срок родоразрешения, нед	38,2 [32,0; 39,96]	37,0 [33,0; 39,11]	40 [39,18; 40,54]	$p_{ЗРП-норма}$<0,001
преждевременные роды, абс. (%) своевременные роды, абс. (%)	6 (30) 14 (70)	8 (40) 12 (60)	0 20 (100)	$p_{ПЭ-норма}$=0,004 $p_{ПЭ-ЗРП}$=0,628
Кесарево сечение, абс. (%)	9 (45)	6 (30)	0	$p_{ЗРП-норма}$=0,03 $p_{ПЭ-норма}$<0,001 $p_{ПЭ-ЗРП}$=0,260
Масса ребенка при рождении, г	2885 [2300; 3537,50]	2355 [2172,55; 2480]	3690 [3440; 3982,5]	$p_{ЗРП-норм}$<0,001 $p_{ПЭ-норма}$<0,001 $p_{ПЭ-ЗРП}$=0,012
Оценка по шкале Апгар, абс. (%): 8—10 баллов ⩽6—7 баллов	 11 (55) 9 (45)	 13 (30) 7 (70)	 20 (100) 0	$p_{ЗРП-норма}$<0,001 $p_{ПЭ-норма}$=0,001 $p_{ПЭ-ЗРП}$=0,209
Неонатальная заболеваемость, абс. (%)				
ЗРП	13 (65)	20 (100)	0	$p_{ЗРП-норма}$<0,001 $p_{ПЭ-норма}$<0,001 $p_{ПЭ-ЗРП}$=0,04
Недоношенность	6 (30)	8 (40)	0	$p_{РП-норма}$=0,003 $p_{ПЭ-норма}$=0,009 $p_{ПЭ-ЗРП}$=0,590

Окончание табл. см. на след. странице

Таблица 1.* Клиническая характеристика пациенток и перинатальные исходы в исследуемых группах. *(Окончание)
Table 1.* Clinical characteristics of patients and perinatal outcomes in the study groups. *(Ending)

Показатель	Основная группа (*n*=20)	Группа сравнения (*n*=20)	Контрольная группа (*n*=20)	*p*
РДС	7 (35)	8 (40)	0	$p_{ЗРП-норма}$=0,003 $p_{ПЭ-норма}$=0,004 $p_{ПЭ-ЗРП}$=0,792
Врожденная пневмония	2 (10)	4 (20)	0	$p_{ЗРП-норма}$=0,042 $p_{ПЭ-норма}$=0,152 $p_{ПЭ-ЗРП}$=0,455
Церебральная депрессия плода	1 (5)	4 (20)	0	$p_{ЗРП-норма}$=0,042 $p_{ПЭ-норма}$=0,317 $p_{ПЭ-ЗРП}$=0,204
Неонатальная желтуха	3 (15)	2 (10)	0	$p_{ЗРП-норма}$=0,157 $p_{ПЭ-норма}$=0,075 $p_{ПЭ-ЗРП}$=0,709
ОДН у новорожденного	7 (35)	14 (70)	0	$p_{ЗРП-норма}$<0,001 $p_{ПЭ-норма}$=0,004 $p_{ПЭ-ЗРП}$=0,075
Первичный ателектаз у новорожденного	7 (35)	12 (60)	0	$p_{ЗРП-норма}$<0,001 $p_{ПЭ-норма}$=0,004 $p_{ПЭ-ЗРП}$=0,200

Примечание. Данные представлены в виде абсолютного числа и доли (%) пациенток, точный критерий Фишера, Z-критерий для долей с поправкой для концевых точек (0%) — данные представлены в виде медианы с интерквартильным интервалом (тест Манна—Уитни). АГ — артериальная гипертензия, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление; ИМТ — индекс массы тела; НМПК — нарушение маточно-плацентарно-плодового кровотока; РДС — респираторный дистресс-синдром; ОДН — острая дыхательная недостаточность

***Таблица 2.* Сравнительный анализ уровней экспрессии плацентарных микроРНК в обследуемых группах**
***Table 2.* Comparative analysis of placental microRNA expression levels in the study groups**

Микро-РНК	Локализация генов (хромосома)	FC (ПЭ/контроль)	*p*	FC (ЗРП/контроль)	*p*	FC (ПЭ/ЗРП)	*p*
hsa-miR-20a-5p	chr13q31.3	2,93	0,223	0,38	0,055	0,13	0,007
hsa-miR-143-3p	chr5q32	2,30	0,705	0,35	0,058	0,15	0,012
hsa-miR-146a-5p	chr5q33.3	2,00	0,978	0,50	0,09	0,25	0,056
hsa-miR-181a-5p	chr9q33.3	1,68	0,797	1,27	0,982	0,76	0,692
hsa-miR-210-3p	chr11p15.5	1,07	0,745	0,48	0,146	0,45	0,082
hsa-miR-210-5p	chr11p15.5	1,07	0,533	0,11	<0,001	0,10	0,001
hsa-miR-320a-3p	chr8p21.3	1,37	0,525	0,57	0,495	0,42	0,809
hsa-miR-375-3p	chr2q35	0,13	0,067	7,46	0,775	55,72	0,068
hsa-miR-517a-3p	chr19q13.42	0,81	0,860	0,34	0,166	0,42	0,123
hsa-miR-517c-3p	chr19q13.42	0,90	0,957	0,29	0,123	0,32	0,082
hsa-miR-574-3p	chr4p14	1,15	0,473	0,17	0,005	0,15	0,001
hsa-miR-574-5p	chr4p14	0,52	0,239	0,47	0,271	0,90	0,999
hsa-miR-1304	chr11q21	1,57	0,829	1,07	0,860	0,68	0,741
hsa-miR-1972	chr16p13.11	0,04	0,135	0,02	<0,001	0,05	0,001
hsa-miR-4498	chr12q24.23	0,11	0,04	1,62	0,644	15,45	0,108

Примечание. FC (fold change) — кратность изменения уровней микроРНК между группами.

В отношении hsa-miR-20a-5p, регулирующей ангиогенез, выявлена тенденция к значимому уменьшению ее экспрессии у беременных с ПЭ по сравнению с таковой в группе ЗРП, что может объясняться ее функциональным потенциалом. Исследования Y. Lu и соавт. [33] также показали, что эта микроРНК ингибирует экспрессию провоспалительных цитокинов, фактора некроза опухоли альфа (TNF-α), интерлейкина 1-бета и гамма-интер-

Таблица 3. **Сравнительный анализ уровней экспрессии плацентарных микроРНК в зависимости от клинических особенностей ПЭ**

Table 3. **Comparative analysis of placental microRNA expression levels depending on the clini-cal features of PE**

Микро-РНК	FC (ПЭ с ЗРП/без ЗРП)	*p*	FC (ПЭ тяжелая/умеренная)	*p*	FC (ПЭ ранняя/поздняя)	*p*
miR-20a-5p	0,15	0,163	0,29	0,781	0,14	0,254
miR-143-3p	0,09	0,144	0,57	0,606	0,50	0,648
miR-146a-5p	0,05	0,024	0,35	0,122	0,31	0,196
miR-181a-5p	0,08	0,046	0,50	0,634	0,50	0,110
miR-210-3p	0,14	0,084	0,62	0,132	0,93	0,790
miR-210-5p	0,11	0,046	0,50	0,113	1,07	0,820
miR-320a-3p	0,10	0,046	0,71	0,383	0,54	0,074
miR-375-3p	1,00	0,232	1,00	0,717	1,00	0,618
miR-517a-3p	0,05	0,126	0,41	0,905	0,09	0,305
miR-517c-3p	0,08	0,184	0,41	0,781	0,13	0,362
miR-574-3p	0,09	0,097	0,47	0,104	1,41	0,909
miR-574-5p	0,06	0,046	0,41	0,249	1,52	0,970
miR-1304	0,07	0,288	0,31	0,999	0,08	0,196
miR-1972	2,14	0,947	0,93	0,525	2,83	0,593
miR-4498	0,16	0,039	0,87	0,341	0,87	0,999

Примечание. Ранняя ПЭ — появление клинических симптомов до 34 нед беременности, поздняя ПЭ — после 34 нед.

ферона, одновременно способствуя выработке интерлейкина-10 (IL-10). Ее снижение, по-видимому, индуцирует или поддерживает провоспалительное и антиангиогенное состояние при ПЭ.

Несколько неожиданные результаты получены нами в отношении значимого снижения экспрессии hsa-miR-143-3p у беременных с ПЭ по сравнению с таковой в группе сравнения. Опубликованные данные свидетельствуют преимущественно о гиперэкспресии данной микроРНК у женщин с гестационным сахарным диабетом [34] и гестационной гипертензией [35]. По данным Y. Gao и соавт. [36], активация hsa-miR-143-3p индуцирует апоптоз, подавляет пролиферацию и миграцию клеток трофобласта, в то время как ингибирование hsa-miR-143-3p оказывает противоположное действие. Некоторыми авторами показана способность hsa-miR-143-3p изменять свою экспрессию в ответ на депривацию кислорода и выраженность окислительного стресса [37], чем, возможно, и могут объясняться результаты, полученные в нашей работе.

Сравнительный анализ уровней экспрессии 15 микроРНК у беременных с разными клиническими фенотипами ПЭ показал отсутствие статистически значимых различий между подгруппами с умеренной и тяжелой, ранней и поздней формами данной патологии, что свидетельствует, по-видимому, о схожих патофизиологических механизмах конечного, «плацентарного», этапа развития ПЭ, поскольку образцы ткани плаценты у всех пациенток были взяты после родоразрешения.

В группе женщин, у которых имелось сочетание ПЭ с ЗРП, в отличие от группы ПЭ без ЗРП, нами отмечено выраженное снижение экспрессии (в 10—20 раз) 6 микроРНК (hsa-miR-146a-5p, hsa-miR-181a-5p, hsa-miR-210-5p, hsa-miR-320a-3p, hsa-miR-574-5p, hsa-miR-4498). Плацентарная дисфункция на начальном этапе приводит к активации компенсаторных реакций, в том числе на клеточном и молекулярном уровне. Этому, по-видимому, предшествует снижение соответствующих уровней микроРНК, что устраняет деградацию или блокаду трансляции вновь синтезированных мРНК-мишеней. Данный механизм может предотвратить чрезмерную активацию апоптоза и гибель клеток трофобласта, блокаду процессов пролиферации, инвазии и миграции вневорсинчатого трофобласта, неконтролируемую индукцию провоспалительных и антиангиогенных факторов, тяжелую дисфункцию эндотелия.

В настоящее время ряд исследователей относят преэклампсию и ЗРП к истинно «плацентарным осложнениям», молекулярные механизмы развития которых имеют много общего. В нашем исследовании дифференциальная экспрессия микроРНК плаценты при ПЭ значительно отличалась от таковой при ЗРП, что может свидетельствовать о различных механизмах развития этих осложнений беременности.

Существующие данные об экспорте плацентарных микроРНК в фетальную и материнскую циркуляцию [38] позволяют констатировать, что дисрегуляция микроРНК в плаценте может влиять на развитие многих патологических процессов у матери, а также нарушать рост и развитие плода В то же время физиологическое значение большинства микроРНК плацентарного происхождения для организма матери и плода еще предстоит установить. Кроме того, недавние исследования показали важную роль микроРНК в эпигенетической регуляции: микроРНК влияют на уровни белка мРНК-мишеней, не изменяя последовательности генов [39].

Измененная экспрессия плацентарных микроРНК может изменить физиологическую программу развития плода и иметь долгосрочные последствия после его рождения [40], что подтверждает «гипотезу Баркера» о внутриутробном программировании многих заболеваний взрослых.

Заключение

У беременных с ПЭ и ЗРП по сравнению с пациентками с физиологическим течением беременности имеется явная дисрегуляция ряда плацентарных микроРНК, которые являются потенциальными регуляторами многих сигнальных путей и биологических процессов, таких как клеточный цикл, эмбриогенез, канцерогенез, инфекционно-воспалительные процессы, ответ на гипоксию, иммунная дисрегуляция, антиангиогенное и провоспалительное состояние. Полученные результаты исследования указывают на разнонаправленность этиопатогенетических звеньев развития ПЭ и ЗРП, но при этом свидетельствуют о схожих конечных механизмах развития ранней и поздней ПЭ — так называемый стресс трофобласта, описываемый многими авторами на этапе клинических проявлений ПЭ [41].

Для подтверждения справедливости данного утверждения, а также идентификации потенциальных диагностических и терапевтических мишеней при ПЭ и ЗРП необходимы дальнейшие исследования с большим размером выборки, применением широкомасштабных высокопроизводительных молекулярно-генетических методов.

Участие авторов:
Концепция и дизайн исследования — Никитина Н.А.
Сбор и обработка материала — Морозова Е.А., Тимофеев С.А., Агеев М.Б., Амирасланова Н.И.
Анализ экспрессии микроРНК — Райгородская М.П.
Написание текста — Никитина Н.А., Морозова Е.А.
Редактирование — Сидорова И.С., Никитина Н.А.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Participation of authors:
Concept and design of the study — Nikitina N.A.
Data collection and processing — Morozova E.A., Timofeev S.A., Ageev M.B., Amiraslanova N.I.
Analysis of microRNA expression — Raigorodskaya M.P.
Text writing — Nikitina N.A., Morozova E.A.
Editing — Sidorova I.S., Nikitina N.A.

Authors declare lack of the conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Радзинский В.Е., Милованов А.П. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности. М.: МИА. 2004.
Radzinskii VE, Milovanov AP. Extraembryonic and amniotic structures in normal and complicated pregnancy. Moscow: MIA. 2004. (In Russ.).
2. Александрова Н.В., Баев О.Р. Ранние этапы становления системы мать—плацента—плод. *Акушерство и гинекология*. 2011;8:4-10.
Aleksandrova NV, Baev OR. Early stages of formation of the mother—placenta—fetus system. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2011;8:4-10. (In Russ.).
3. Staff AC, Fjeldstad HE, Fosheim IK, Moe K, Turowski G, Johnsen GM, Alnaes-Katjavivi P, Sugulle M. Failure of physiological transformation and spiral artery atherosis: their roles in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226:2S:895-906. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.09.026
4. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruysse L, Romero R. The «Great Obstetrical Syndromes» are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204:3:193-201. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.08.009
5. Di Renzo GC. The Great Obstetrical Syndromes. *J Maternal-fetal 4. Neonatal Med*. 2018;22:8:633-635. https://doi.org/10.1080/14767050902866804
6. Сидорова И.С., Никитина Н.А. Преэклампсия как гестационный иммунокомплексный комплементопосредованный эндотелиоз. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2019;19:1:5-11.
Sidorova IS, Nikitina NA. Preeclampsia as a gestational immune complex complement-mediated endotheliosis. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2021;8:5-12. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/rosakush2019190115
7. Симанов И.В. Факторы риска развития преэклампсии. *Справочник врача общей практики*. 2019;1:17-21.
Simanov IV. Risk factors for developing preeclampsia. *Spravochnik vracha obshchei praktiki*. 2019;1:17-21. (In Russ.).
8. Ярыгина Т.А., Батаева Р.С. Методика проведения скринингового исследования в первом триместре беременности с расчетом риска развития преэклампсии и задержки роста плода по алгоритму Фонда медицины плода (Fetal Medicine Foundation). *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2018;4:77-88.
Yarygina TA, Bataeva RS. Methodology of 1st trimester screening for preeclampsia and intrauterine growth restriction according to Fetal Medicine Foundation algorithm (FMF). *Ultrasvukovaya i funktsional'naya diagnostika*. 2018;4:77-88. (In Russ.).
9. Mureşan D. The usefulness of fetal Doppler evaluation in early versus late onset intrauterine growth restriction. *Med Ultrason*. 2016;18:1:103-109. https://doi.org/10.11152/mu.2013.2066.181.dop
10. Ohno Y. The risk factors for labor onset hypertension. *Hypertens Res*. 2016;39:4:260-265. https://doi.org/10.1038/hr.2015.112
11. Oudejans CB. Noncoding RNA-regulated gain-of-function of STOX2 in Finnish pre-eclamptic families. *Sci Rep*. 2016;24:6:32129. https://doi.org/10.1038/srep32129
12. Qin S, Sun N, Xu L, Xu Y, Tang Q, Tan L, Chen A, Zhang L, Liu S. The Value of Circulating microRNAs for diagnosis and prediction of preeclampsia: a meta-analysis and systematic review. *Reprod Sci*. 2022;29:11:3078-3090. https://doi.org/10.1007/s43032-021-00799-6
13. Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell*. 2009;136:215-233.
14. Ali A, Hadlich F, Abbas MW, Iqbal MA, Tesfaye D, Bouma GJ, Winger QA, Ponsuksili S. MicroRNA-mRNA networks in preg-

nancy complications: A Comprehensive downstream analysis of potential biomarkers. *Int J Mol Sci*. 2021;22:5:2313. https://doi.org/10.3390/ijms22052313

15. Mouillet JF, Chu T, Sadovsky Y. Expression patterns of placental microRNAs. Birth defects researc. Part A. *Clin Mol Teratol*. 2011;91:8:737-743.
16. Enquobahrie DA, Abetew DF, Sorensen TK, Willoughby D, Chidambaram K, Williams MA. Placental microRNA expression in pregnancies complicated by preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204:2:178.e12-21. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.09.004
17. Luo S, Cao N, Tang Y, Gu W. Identification of key microRNAs and genes in preeclampsia by bioinformatics analysis. *PLoS One*. 2017;12:6:e0178549. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178549
18. Wu L, Zhou H, Lin H, Qi J, Zhu C, Gao Z, Wang H. Circulating microRNAs are elevated in plasma from severe preeclamptic pregnancies. *Reproduction*. 2012;143:3:389-397. https://doi.org/10.1530/REP-11-0304
19. Клинические рекомендации «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде – 2021-2022-2023 (24.06.2021)». М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2021. https://disuria.ru/_ld/10/1046_kr21O10O16MZ.pdf.
Clinical guide «Preeclampsia. Eclampsia. Edema, proteinuria and hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and the postpartum period» 2021-2022-2023 (24.06.2021). Moscow: Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii, 2021. (In Russ.). Available at: https://disuria.ru/_ ld/10/1046_kr21O10O16MZ.pdf.
20. Клинические рекомендации «Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода) — 2022-2023-2024 (14.02.2022)». М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2022. https://disuria.ru/_ld/11/1152_kr22O36p5MZ.pdf.
Clinical guidelines «Insufficient fetal growth requiring medical care for the mother (fetal growth retardation) – 2022-2023-2024 (14.02.2022)». Moscow: Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii. 2022. (In Russ.). https://disuria.ru/_ ld/11/1152_kr22O36p5MZ.pdf.
21. Tastsoglou S, Skoufos G, Miliotis M, Karagkouni D, Koutsoukos I, Karavangeli A, Kardaras FS, Hatzigeorgiou AG. DIANA-miRPath v4.0: expanding target-based miRNA functional analysis in cell-type and tissue contexts. *Nucleic Acids Res*. 2023;51(W1):154-159. https://doi.org/10.1093/nar/gkad431
22. Estal RM, Suela SP, de Juan Jiménez I, Rojas CE, García-Casado Z, Fita MJJ, Heras AB S, Huerta AS, González IC, Sánchez-Izquierdo D, García ML, González EB, Gilabert PB. MicroRNA signatures in hereditary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;142:1:19-30.
23. Czernek L, Duchler M. Functions of cancer-derived extracellular vesicles in immunosuppression. *Arch Immunol Ther Exp*. 2017;65:311-323. https://doi.org/10.1007/s00005-016-0453-3
24. Qiao-li Zhang, Jim Lu, Xin-yang Sun, Wei Guo, Lin Zhao, Hui-min Fan, Ai-fang Zhong, Wei Niu, Yun-hua Dai, Li-yi Zhang, Hong-tao Song, Liang Zhang. A preliminary analysis of association between plasma microRNA expression alteration and symptomatology improvement in major depressive disorder (MDD) patients before and after antidepressant treatment. *Eur J Psychiatry*. 2014;28:252-264. https://doi.org/10.4321/S0213-61632014000400006
25. Su M-W, Yu S-L, Lin W-C, Tsai C-H, Chen P-H, Lee YL. Smoking-related microRNAs and mRNAs in human peripheral blood mononuclear cells. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2016;305:169-175. https://doi.org/10.1016/j.taap.2016.06.020
26. Zhong Y, Zhu F, Ding Y. Differential microRNA expression profile in the plasma of preeclampsia and normal pregnancies. *Exp Ther Med*. 2019;18:1:826-832. https://doi.org/10.3892/etm.2019.7637
27. Ura B, Feriotto G, Monasta L, Bilel S, Zweyer M, Celeghini C. Potential role of circulating microRNAs as early markers of preeclampsia. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2014;53:2:232-234. https://doi.org/10.1016/j.tjog.2014.03.001
28. Jaszczuk I, Koczkodaj D, Kondracka A, Kwaśniewska A, Winkler I, Filip A. The role of miRNA-210 in pre-eclampsia development. *Ann Med*. 2022;54:1:1350-1356. https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2071459
29. Awamleh Z, Gloor GB, Han VKM. Placental microRNAs in pregnancies with early onset intrauterine growth restriction and preeclampsia: potential impact on gene expression and pathophysiology. *BMC Med Genomics*. 2019;12:1:91. https://doi.org/10.1186/s12920-019-0548-x
30. Hromadnikova I, Kotlabova K, Hympanova L, Krofta L. Cardiovascular and cerebrovascular disease associated microRNAs are dysregulated in placental tissues affected with gestational hypertension, preeclampsia and intrauterine growth restriction. *PLoS One*. 2015;10:9:e0138383. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138383
31. Гусар В.А., Тимофеева А.В., Кан Н.Е., Чаговец В.В., Ганичкина М.Б., Франкевич В.Е. Профиль экспрессии планцентарных микроРНК — регуляторов окислительного стресса при синдроме задержки роста плода. *Акушерство и гинекология*. 2019;1:74-80.
Gusar VA, Timofeeva AV, Kan NE, Chagovets VV, Ganichkina MB, Frankevich VE. Expression profile of placental microRNAs—regulators of oxidative stress in fetal growth restriction syndrome**.** *Akusherstvo i ginekologiya*. 2019;1:74-80. https://doi.org/10.18565/aig.2019.1.74-80
32. Lip S, Boekschoten MV, van Pampus M, Scherjon S. 103. Dysregulated circulating microRNAs in preeclampsia: the role of miR-574-5p and miR-1972 in endothelial dysfunction. *Pregnancy Hypertens*. 2018;13:22. https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.08.068
33. Lu Y, Li Z, Xie B, Song Y, Ye X, Liu P. hsa-miR-20a-5p attenuates allergic inflammation in HMC-1 cells by targeting HDAC4. *Mol Immunol*. 2019;107:84-90. https://doi.org/10.1016/j.molimm.2019.01.010
34. Hromadnikova I, Kotlabova K, Dvorakova L, Krofta L. Diabetes mellitus and cardiovascular risk assessment in mothers with a history of gestational diabetes mellitus based on postpartal expression profile of MicroRNAs associated with diabetes mellitus and cardiovascular and cerebrovascular diseases. *Int J Mol Sci*. 2020;21:7:2437.
35. Hromadnikova I, Kotlabova K, Dvorakova L, Krofta L. Postpartum profiling of microRNAs involved in pathogenesis of cardiovascular/cerebrovascular diseases in women exposed to pregnancy-related complications. *Int J Cardiol*. 2019;291:158-167.
36. Gao Y, Tang Y, Sun Q, Guan G, Wu X, Shi F, Zhou Z, Yang W. Circular RNA FOXP1 relieves trophoblastic cell dysfunction in recurrent pregnancy loss via the miR-143-3p/S100A11 cascade. *Bioengineered*. 2021;2:1:9081-9093. https://doi.org/10.1080/21655979.2021.1988374
37. Cross CE, Tolba MF, Rondelli CM, Xu M, Abdel-Rahman SZ. Oxidative stress alters miRNA and gene expression profiles in villous first trimester trophoblasts. *Bio Med Res Int*. 2015; 2015:1-11. https://doi.org/10.1155/2015/257090

38. Chang G, Mouillet J-F, Mishima T, Chu T, Sadovsky E, Coyne CB, Parks WT, Surti U, Sadovsky Y. Expression and trafficking of placental microRNAs at the feto-maternal interface. *FASEB J*. 2017;31:7:2760-2770. https://doi.org/10.1096/fj.201601146R

39. Yao Q, Chen Y, Zhou X. The roles of microRNAs in epigenetic regulation. *Curr Opin Chem Biol*. 2019;51:11-17. https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2019.01.024

40. Floris I, Kraft JD, Altosaar I. Roles of microRNA across prenatal and postnatal periods. *Int J Mol Sci*. 2016;17:12:1994. https://doi.org/10.3390/ijms17121994

41. Redman CWG, Staff AC, Roberts JM. Syncytiotrophoblast stress in preeclampsia: the convergence point for multiple pathways. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226:2S:907-927. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.09.047

Поступила 01.11.2023
Received 01.11.2023
Принята к печати 28.12.2023
Accepted 28.12.2023