

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2023 • ТОМ 17 • № 2

OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2023 Vol. 17 No 2

www.gynecology.ru

Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-55; эл. пошта: info@rjbis.ru.
Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта www.gynecology.ru. Не предназначено для коммерческого использования.



Профиль экспрессии плазматических микроРНК и генов-мишеней у пациенток с осложненным течением беременности

Д.Г. Пашковский¹, Е.В. Соловьева¹, Ц.Р. Рабаданова¹, П.Т. Горбунова¹,
А.Б. Дубовая¹, Э.Р. Муслимова¹, Э.Э. Хороз¹, З.С. Карабаш¹, Л.Е. Сорокина²

¹Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; Россия, 295051 Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7;

²ФГБУ «Государственный научный центр "Институт иммунологии и алергологии" Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24, корп. 2

Для контактов: Лея Евгеньевна Сорокина, e-mail: leya.sorokina@mail.ru

Резюме

Цель: сравнительный анализ профиля экспрессии плазматических микроРНК и генов-мишеней у пациенток с осложненным течением беременности.

Материалы и методы. Проведено проспективное наблюдательное сравнительное исследование в параллельных группах. В исследование включены 73 женщины, разделенные на 3 группы: основная группа – 42 пациентки с преэклампсией (ПЭ), группа сравнения – 12 беременных с задержкой роста плода (ЗРП), контрольная группа – 19 клинически здоровых женщин с неосложненным течением беременности. Выполнено обследование, включавшее анализ клинических характеристик и изучение экспрессии микроРНК в плазме крови с помощью метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты. МикроРНК hsa-miR-210-5p и hsa-miR-1972 не были идентифицированы ни в одном образце плазмы. Анализ плазменных микроРНК в основной группе (женщины с ПЭ) показал статистически значимые изменения уровней экспрессии: снижение hsa-miR-517a-3p ($p = 0,025$), hsa-miR-517c-3p ($p = 0,036$), hsa-miR-574-5p ($p = 0,015$), hsa-miR-517a-3p ($p < 0,001$) и повышение miR-20a-5p ($p = 0,046$) по сравнению с контрольной группой. Значимых различий в профиле экспрессии микроРНК в группе женщин с ЗРП по сравнению с контрольной группой выявлено не было. Проведенная оценка влияния изученных микроРНК на регуляторные сигнальные пути позволила установить, что hsa-miR-miR-146a-5p, -181a-5p, -210-3p, -517a-3p, -517c-3p, -574-3p, -574-5p, -1304-5p являются потенциальными регуляторами каскадов реакций, вовлеченных в патогенез ПЭ.

Заключение. Выявленные изменения содержания циркулирующих в плазме крови микроРНК свидетельствуют о наличии специфических молекулярных изменений на уровне транскриптома при осложненном течении беременности.

Ключевые слова: осложнения беременности, преэклампсия, ПЭ, задержка роста плода, ЗРП, транскриптом, микроРНК

Для цитирования: Пашковский Д.Г., Соловьева Е.В., Рабаданова Ц.Р., Горбунова П.Т., Дубовая А.Б., Муслимова Э.Р., Хороз Э.Э., Карабаш З.С., Сорокина Л.Е. Профиль экспрессии плазматических микроРНК и генов-мишеней у пациенток с осложненным течением беременности. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2023;17(2):231–243. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.413>.

Expression profile of plasma microRNAs and target genes in patients with complicated pregnancy

Dmitry G. Pashkovsky¹, Ekaterina V. Solovieva¹, Tsiabts R. Rabadanova¹, Polina T. Gorbunova¹, Anastasia B. Dubovaya¹, Emilie R. Muslimova¹, Edie E. Khoroz¹, Zekie S. Karabash¹, Leya E. Sorokina²

¹Institute "Georgievsky Medical Academy", Vernadsky Crimean Federal University; 5/7 Lenin Avenue, Simferopol 295051, Russia;

²National Research Center – Institute of Immunology, Federal Medical-Biological Agency of Russia; 24 bldg. 2, Kashirskoe Highway, Moscow 115478, Russia

Corresponding author: Leya E. Sorokina, e-mail: leya.sorokina@mail.ru

Abstract

Aim: comparative analysis of the expression profile of plasma microRNAs and target genes in patients with complicated pregnancy.

Materials and Methods. A prospective observational comparative study in parallel groups was carried out. The study included 73 women divided into three groups: the main group – 42 patients with preeclampsia (PE), the comparison group – 12 pregnant women with fetal growth retardation (FGR), the control group – 19 clinically healthy women with uncomplicated pregnancy. An examination was performed, which included the analysis of clinical characteristics and the study of microRNA expression in blood plasma using the real-time polymerase chain reaction.

Results. MicroRNAs hsa-miR-210-5p and hsa-miR-1972 were not identified in any plasma sample. Analyzing plasma microRNAs in group of women with PE showed significant changes in the expression levels: decrease in hsa-miR-517a-3p ($p = 0.025$), hsa-miR-517c-3p ($p = 0.036$), hsa-miR-574-5p ($p = 0.015$), hsa-miR-517a-3p ($p < 0.001$) and an increase in miR-20a-5p ($p = 0.046$) compared to control group. No significant differences were found in the microRNAs expression profile in group of women with FGR compared to control group. Assessing an influence of the studied microRNAs on regulatory signaling pathways allowed to establish that hsa-miR-miR-146a-5p, -181a-5p, -210-3p, -517a-3p, -517c-3p, -574-3p, -574-5p, -1304-5p are potential regulators of the reaction cascades involved in the PE pathogenesis.

Conclusion. The changes revealed in the circulating blood plasma microRNAs level indicate the presence of specific transcriptomic alterations during complicated course of pregnancy.

Keywords: pregnancy complications, preeclampsia, PE, fetal growth retardation, FGR, transcriptome, microRNAs

For citation: Pashkovsky D.G., Solovieva E.V., Rabadanova Ts.R., Gorbunova P.T., Dubovaya A.B., Muslimova E.R., Khoroz E.E., Karabash Z.S., Sorokina L.E. Expression profile of plasma microRNAs and target genes in patients with complicated pregnancy. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2023;17(2):231–243. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.413>.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Дискутабельными остаются вопросы патофизиологии различных форм акушерской патологии, включая преэклампсию (ПЭ) и задержку роста плода (ЗРП).
- ▶ МикроРНК обеспечивают регуляцию ряда важных молекулярно-генетических механизмов, обеспечивающих успешную реализацию беременности.
- ▶ При развитии акушерской патологии обнаруживаются значительные изменения транскриптома плацентарной ткани и плазмы крови.

Что нового дает статья?

- ▶ Подтверждена вовлеченность процессов нарушения плацентации в развитие ПЭ и ЗРП.
- ▶ Установлено существование альтернативных патофизиологических механизмов, лежащих в основе различных форм ПЭ и ЗРП.
- ▶ Идентифицированы микроРНК, которые на ранних сроках могут служить потенциальными биомаркерами неблагоприятного течения беременности.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Установленная диагностическая и прогностическая значимость изучения плазменного транскриптома может быть использована при ведении пациенток с осложненным течением беременности.
- ▶ Полученные данные позволяют усовершенствовать динамический мониторинг женщин, относящихся к группе риска развития акушерской патологии.
- ▶ Новые представления о патофизиологии различных форм ПЭ и ЗРП позволяют оптимизировать тактику ведения пациенток с осложненным течением беременности и минимизировать возможные риски материнских и перинатальных потерь.

Highlights

What is already known about this subject?

- ▶ The pathophysiology of various forms of obstetric pathology, including preeclampsia (PE) and fetal growth retardation (FGR), remains debatable.
- ▶ MicroRNAs regulate a number of important molecular-genetic mechanisms that ensure successful implementation of pregnancy.
- ▶ Upon development of obstetric pathology, profound changes in transcriptome of placental tissue and blood plasma are detected.

What are the new findings?

- ▶ The involvement of placental disorders in the developing PE and FGR has been confirmed.
- ▶ The existence of alternative pathophysiological mechanisms underlying various forms of PE and FGR has been established.
- ▶ MicroRNAs have been identified that can serve as potential biomarkers of an unfavorable course of pregnancy at early stages.

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

- ▶ The established diagnostic and prognostic significance of studying the plasma transcriptome can be used in the management of patients with complicated pregnancy.
- ▶ The data obtained will improve the dynamic monitoring of women at risk of developing obstetric pathology.
- ▶ New insights into the pathophysiology of various forms of PE and FGR will optimize management of patients with complicated pregnancy and minimize potential risks of maternal and perinatal losses.

Lauryl Sulfat, SLS), использовали метод капиллярной фотометрии (венозная кровь). Биохимический анализ крови с определением содержания общего белка, креатинина, общего билирубина, лактатдегидрогеназы, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, глюкозы, С-реактивного белка осуществляли турбидиметрическим методом (венозная кровь) на автоматическом биохимическом анализаторе А-25 (BioSystems, Испания). Параметры системы гемостаза – содержание протромбина по Квику и фибриногена, активированное парциальное тромбопластиновое время, международное нормализованное отношение оценивали клоттинговым методом (венозная кровь) на автоматическом анализаторе Sysmex CA-660 (Sysmex, Япония). Оценку показателей общего анализа мочи проводили методом сухой химии на автоматическом анализаторе Laura XL (Erba, Чехия).

Ультразвуковое исследование органов малого таза и плода с доплерографическим исследованием маточно-плацентарного бассейна выполняли на аппарате Affiniti 50 (Philips, США). При проведении кардиотокографии использовали фетальный монитор (кардиотокограф) Сономед-200 (Спектрмед, Россия).

С использованием современных молекулярных методов всем участницам исследования оценивали профиль экспрессии 15 молекул микроРНК, циркулирующих в плазме крови: miR-20a-5p, miR-143-3p, miR-146a-5p, miR-181a-5p, miR-210-3p, miR-210-5p, miR-320a-3p, miR-375-3p, miR-517a-3p, miR-517c-3p, miR-574-3p, miR-574-5p, miR-1304-5p, miR-1972, miR-4498. Выбор указанных микроРНК основывался на опубликованных в литературе данных об их вовлеченности в патологию беременности [25–34].

Выделение РНК из плазмы периферической крови / Peripheral blood plasma RNA isolation

Взятие биоматериала (венозная кровь) осуществляли в вакуумные пробирки Vacuette® с антикоагулянтом (Greiner Bio-One, Австрия). Отделение плазмы из образцов крови выполняли поэтапным центрифугированием. Экстракцию микроРНК из полученной плазмы крови проводили с использованием коммерческого набора miRNeasy Serum/Plasma Kit (Qiagen, Германия) по протоколу фирмы-производителя. На этапе денатурации добавляли $5,6 \times 10^8$ копий синтетической микроРНК cel-miR-39 (Qiagen, Германия), используемой в качестве экзогенного контроля эффективности выделения нуклеиновой кислоты и синтеза комплиментарной ДНК (кДНК).

Реверс-транскрипция и количественная полимеразная цепная реакция в реальном времени / Reverse transcription and quantitative real-time polymerase chain reaction

Экспрессию выделенных микроРНК оценивали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с ре-

верс-транскрипцией в режиме реального времени. Реверс-транскрипция осуществлялась согласно инструкции miScript® II RT Kit (Qiagen, Германия) с использованием тест-системы фирмы. ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ) проводили на амплификаторе StepOnePlus™ (Applied Biosystems, США) с помощью наборов Qiagen (Германия), содержащих специфические зонды и праймеры к исследуемым молекулам микроРНК и экзогенному контролю (cel-miR-39). Определение степени экспрессированности микроРНК в исследуемых и контрольном образцах относительно референсных микроРНК (cel-miR-39) осуществляли методом 2- $\Delta\Delta$ CT.

Этические аспекты / Ethical aspects

Исследование проведено в соответствии с этическими стандартами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации 1964 г. и ее последующими изменениями. Все участницы исследования подписали добровольное информированное согласие на участие в научно-исследовательской работе и отбор биоматериала для анализа. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО КФУ им. В.И. Вернадского, протокол № 2 от 27.02.2022.

Методы статистического анализа / Statistical analysis

Для проведения статистического анализа полученных данных использовали лицензионный пакет программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Форму распределения количественных данных оценивали с применением критерия Шапиро–Уилка. Описательная статистика данных, имевших нормальное распределение, представлена в формате среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$). Для представления данных, имевших ненормальное распределение, использовали медиану и квартили в формате $Me [Q_1; Q_3]$. Оценку различий несвязанных выборок для нормально распределенных данных проводили с использованием параметрического t-критерия Стьюдента и непараметрического критерия Манна–Уитни, если распределение было отличным от нормального. Величину порогового уровня значимости p-value принимали равной 0,05. Если значение p было меньше 0,001, то p-value указывали в формате $p < 0,001$.

Оценку влияния изучаемых микроРНК на функционирование сигнальных путей, задействованных в регуляторных процессах при осложненном течении беременности, проводили с использованием программного обеспечения DIANA miRPath v.3.0 (DIANA-Lab, Department of Electrical & Computer Engineering, University of Thessaly, Греция) на основе базы данных Киотской энциклопедии генов и геномов (англ. Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) (Kanehisa Laboratories, Япония) с примени-

ем баз данных TargetScan v.7.0 (Whitehead Institute for Biomedical Research, Cambridge, США), TarBase (University of Thessaly, Hellenic Pasteur Institute Verified, IMIS – "Athena" RC, Греция), microT-CDS (University of Thessaly, IMIS – "Athena" RC, Alexander Fleming Biomedical Sciences Research Center, Греция).

Анализ значимости различий степени экспрессии исследуемых микроРНК в группах обследуемых выполнен при помощи двухстороннего теста Вилкоксона–Манна–Уитни. МикроРНК считали дифференциально экспрессирующейся при кратности изменений (англ. fold change, FC) в уровнях экспрессии между сравниваемыми группами более чем в 2 раза (соответственно $-1 < \log_2 FC > 1$); порогом статистической значимости считали $p\text{-value} < 0,05$.

Результаты / Results

Все группы участниц исследования были сопоставимы по исходным клиничко-anamnestическим характеристикам (табл. 1).

Между группами обследованных выявлены статистически значимые различия по показателям артериального давления (АД). Средние значения систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления у пациенток основной группы были выше относительно группы сравнения ($p = 0,01$ и $p < 0,001$, соответственно) и контрольной группы ($p = 0,02$ и $p < 0,001$, соответственно). Установленные статистически значимые различия некоторых показателей общеклинического и биохимического анализов крови между группами клинически здоровых женщин с неосложненным течением беременности и беременных с ПЭ не являются клинически значимыми. Все беременные, включенные в исследование, были родоразрешены в среднем в 39,19 [37,57; 40,5] нед беременности; в 24 (36,9 %) наблюдениях выполнена операция кесарева сечения. При проведении сравнительного анализа в основной группе по отношению к группе сравнения и контрольной группе определены статистически значимые различия в массе тела новорожденных ($p = 0,03$ и $p = 0,01$, соответственно). Все группы были сопоставимы по клиническому статусу новорожденных ($p > 0,05$ для оценки по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах). Обращает на себя внимание тенденция к более высокой частоте неонатальной заболеваемости в основной группе женщин с ПЭ, не достигающая, однако, статистически значимой разницы в связи с небольшой выборкой.

Таблица 1. Клиничко-anamnestические характеристики обследованных женщин.

Table 1. Clinical and anamnetic characteristics of women examined.

Показатель Parameter	Основная группа Main group n = 42	Группа сравнения Comparison group n = 12	Контрольная группа Control group n = 19	p
	1	2	3	
Возраст, лет, Me [Q ₁ ; Q ₃] Age, years, Me [Q ₁ ; Q ₃]	29,76 [27,85; 31,67]	30,83 [26,58; 35,09]	28,8 [25,62; 31,98]	$p_{1-2} = 0,625$ $p_{1-3} = 0,594$ $p_{2-3} = 0,416$
Индекс массы тела, кг/м ² , Me [Q ₁ ; Q ₃] Body mass index, kg/m ² , Me [Q ₁ ; Q ₃]	31,17 [28,73; 33,62]	27,8 [25,03; 0,57]	28,17 [26,43; 29,90]	$p_{1-2} = 0,062$ $p_{1-3} = 0,045$ $p_{2-3} = 0,809$
Преэклампсия в анамнезе, n (%) Preeclampsia in history, n (%)	3 (7,1)	0 (0)	0 (0)	$p_{1-3} = 0,231$
Хроническая артериальная гипертензия, n (%) Chronic arterial hypertension, n (%)	7 (16,7)	1 (8,3)	0 (0)	$p_{1-2} = 0,667$ $p_{1-3} = 0,005$ $p_{2-3} = 0,375$
Пренатальный скрининг, n (%): риск преэклампсии высокий Prenatal screening, n (%): high preeclampsia risk	28 (66,7)	2 (16,7)	0 (0)	$p_{1-2} = 0,003$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,133$
Манифестация преэклампсии, нед, Me [Q ₁ ; Q ₃] Manifested preeclampsia, gestational age, weeks, Me [Q ₁ ; Q ₃]	33,79 [32,45; 35,12]	–	–	–
Ранняя преэклампсия, n (%) Early preeclampsia, n (%)	6 (14,3)	–	–	–
Поздняя преэклампсия, n (%) Late preeclampsia, n (%)	36 (85,7)	–	–	–
Умеренная преэклампсия, n (%) Moderate preeclampsia, n (%)	38 (90,5)	–	–	–
Тяжелая преэклампсия, n (%) Severe preeclampsia, n (%)	4 (9,5)	–	–	–

Результаты определения уровней экспрессии изученных микроРНК в плазме крови беременных представлены в **таблице 2**. МикроРНК – hsa-miR-210-5p и hsa-miR-1972 не были идентифицированы ни в одном образце плазмы.

Анализ плазменных микроРНК в группе женщин с ПЭ (основная группа) показал значимые изменения уровней экспрессии 9 микроРНК по сравнению с контрольной группой: повышение экспрессии hsa-miR-20a-5p ($\log_2FC = 1,2$) и снижение hsa-miR-146a-5p ($\log_2FC = -1,1$), hsa-miR-181a-5p ($\log_2FC = -1,5$), hsa-miR-210-3p ($\log_2FC = -1,6$), hsa-miR-517a-3p ($\log_2FC = -2,7$), hsa-miR-517c-3p ($\log_2FC = -1,8$), hsa-miR-574-3p ($\log_2FC = -1,1$), hsa-miR-574-5p ($\log_2FC = -3,9$), hsa-miR-1304-3p ($\log_2FC = -5,3$). При этом выбранным критериям значимости различий в уровнях экспрессии между женщинами основной и контрольной групп удовлетворяли только 5 молекул (**рис. 1**): снижение hsa-miR-517a-3p ($p = 0,025$), hsa-miR-517c-3p ($p = 0,036$), hsa-miR-574-5p ($p = 0,015$), hsa-miR-517a-3p ($p = 0,001$) и повышение miR-20a-5p ($p = 0,046$).

Оценка профиля плазматических микроРНК в группе сравнения (женщины с ЗРП) позволила идентифицировать 6 молекул, экспрессия которых имела тенденцию к выраженным изменениям относительно контрольной группы, а именно, повышенные уровни были характерны для hsa-miR-210-3p ($\log_2FC = 2,3$), hsa-miR-320a-3p ($\log_2FC = 2,4$), hsa-miR-375-3p

($\log_2FC = 4,8$), hsa-miR-4498 ($\log_2FC = 1,9$), снижение отмечено для hsa-miR-517a-3p ($\log_2FC = -1,2$) и hsa-miR-1304-3p ($\log_2FC = -1,8$). При этом выявленные различия в уровнях экспрессии данных микроРНК в группе сравнения и контрольной группе были статистически незначимы.

При сравнительном анализе профиля экспрессии микроРНК женщин с осложнённым течением беременности (основная группа и группа сравнения) продемонстрировано выраженное снижение уровней hsa-miR-181a-5p ($\log_2FC = -1,2$), hsa-miR-210-3p ($\log_2FC = -3,9$), hsa-miR-320a-3p ($\log_2FC = -2,9$), hsa-miR-375-3p ($\log_2FC = -5,8$), hsa-miR-517a-3p ($\log_2FC = -1,5$), hsa-miR-517c-3p ($\log_2FC = -1,4$), hsa-miR-574-3p ($\log_2FC = -1,1$), hsa-miR-574-5p ($\log_2FC = -3,6$), hsa-miR-1304-3p ($\log_2FC = -3,5$), hsa-miR-4498 ($\log_2FC = -2,3$), при этом полученные данные не достигали статистической значимости.

Проведенный анализ влияния микроРНК на функционирование сигнальных путей, задействованных в регуляторных процессах при осложненном течении беременности, позволил установить, что hsa-miR-miR-146a-5p, -181a-5p, -210-3p, -517a-3p, -517c-3p, -574-3p, -574-5p, -1304-5p являются потенциальными регуляторами каскадов реакций, участвующих в развитии различных инфекционных патологий (hsa05161, hsa05169, hsa05166), процессов канцерогенеза различной локализации (hsa05205, hsa05202,

Таблица 2. Уровни экспрессии микроРНК в плазме крови обследованных женщин.

Table 2. MicroRNAs expression levels in the blood plasma of women examined.

МикроРНК miRNA	\log_2FC (основная группа/ контрольная группа) \log_2FC (main group/ control group)	p	\log_2FC (группа сравнения/ контрольная группа) \log_2FC (comparison group/ control group)	p	\log_2FC (основная группа/ группа сравнения) \log_2FC (main group/ comparison group)	p
miR-20a-5p	1,2	0,046	0,6	0,236	0,7	0,299
miR-143-3p	0,3	0,25	-0,6	0,825	0,9	0,132
miR-146a-5p	-1,1	0,068	-0,2	0,49	-0,9	0,238
miR-181a-5p	-1,5	0,081	-0,3	0,532	-1,2	0,279
miR-210-3p	-1,6	0,202	2,3	0,75	-3,9	0,173
miR-320a-3p	-0,5	0,34	2,4	0,383	-2,9	0,129
miR-375-3p	-0,9	1,0	4,8	0,2	-5,8	0,222
miR-517a-3p	-2,7	0,025	-1,2	0,503	-1,5	0,244
miR-517c-3p	-1,8	0,036	-0,4	0,968	-1,4	0,178
miR-574-3p	-1,1	0,291	0	1,0	-1,1	0,404
miR-574-5p	-3,9	0,015	-0,2	0,761	-3,6	0,061
miR-1304-5p	-5,3	< 0,001	-1,8	0,6	-3,5	0,25
miR-4498	-0,3	1,0	1,9	0,667	-2,3	0,4

Примечание: FC – кратность изменения, данные представлены в виде логарифмированной по основанию 2 разницы между экспрессией микроРНК; выделены значимые различия.

Note: FC – fold change, data are presented as \log_2 difference in microRNAs expression; significant differences are highlighted.

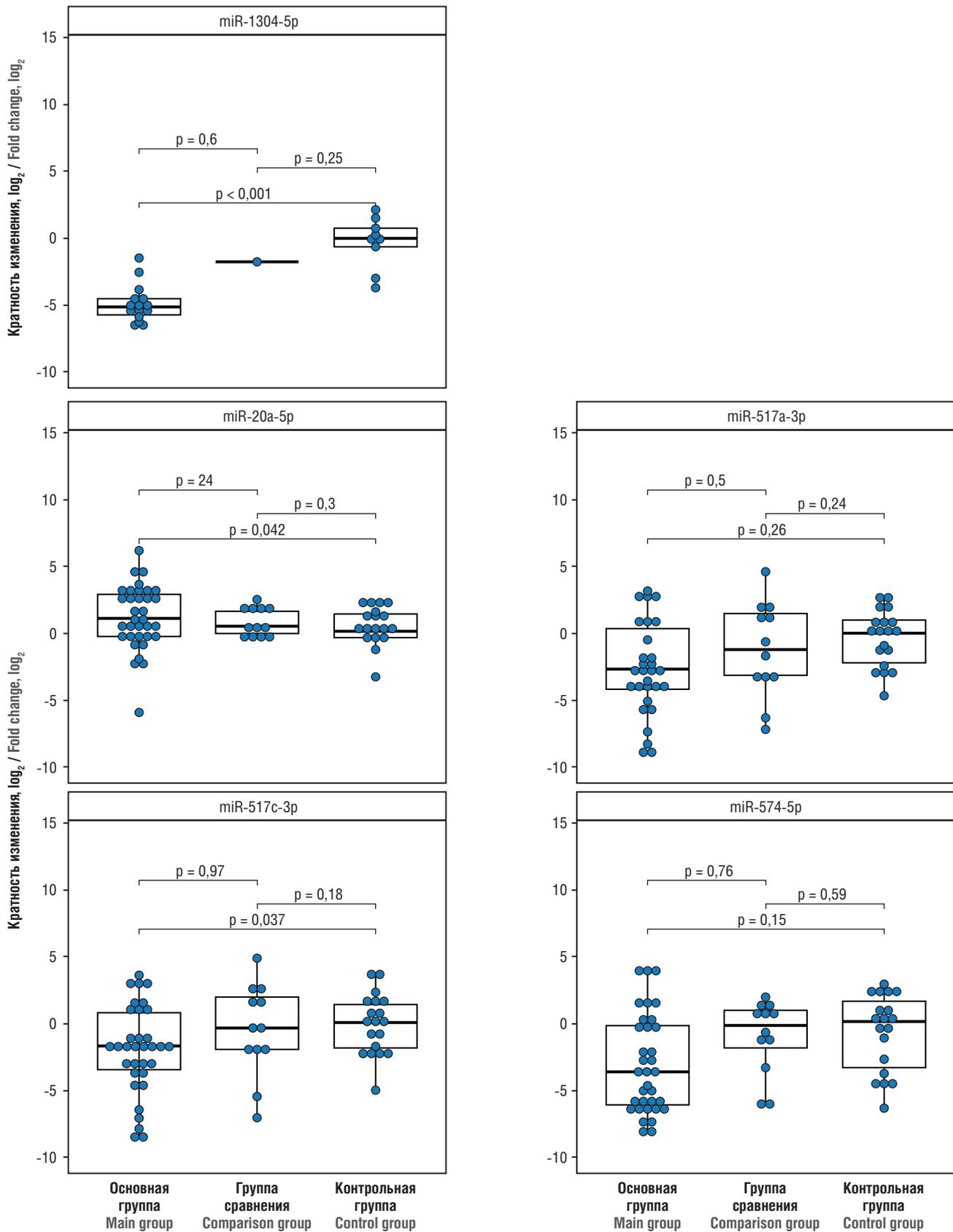


Рисунок 1. Сравнительный анализ экспрессии микроРНК в плазме крови обследованных женщин.

Примечание: данные представлены в виде логарифмированной по основанию 2 разницы между экспрессией микроРНК при преэклампсии (основная группа) и задержке роста плода (группа сравнения) по сравнению с контрольной группой.

Figure 1. Comparative analysis of blood plasma microRNAs expression in women examined.

Note: data are presented as \log_2 difference between microRNAs expression in preeclampsia (main group) and fetal growth retardation (comparison group) compared to control group.

hsa05213, hsa05214, hsa05215, hsa05216, hsa05230, hsa05220, hsa05223, hsa05212, hsa05200, hsa05222, hsa05211, hsa05221, hsa05219, hsa05218), сигнальных путей, регулирующих эмбриогенез, дифференцировку клеток, закладку тканей и органов (hsa04390, hsa05210, hsa04550, hsa04068, hsa04320, hsa00900), а также индуцируемого гипоксией фактора-1 (англ. hypoxia inducible factor-1, HIF-1) (hsa04066), TGF- β (hsa04350), PI3K/АКТ/mTOR (hsa04151), реакций, опосредующих метаболизм органических соединений, эстрогена и пролактина (hsa00310, hsa04071, hsa04915, hsa04917), а также являются контроллерами процессов клеточного эндоцитоза (hsa04144), адгезии (hsa04520), клеточного цикла (hsa04110) и реализации р53-опосредованного пути (hsa04115), что в целом сопоставимо с общепринятыми представлениями о развитии ПЭ.

Обсуждение / Discussion

ПЭ и ЗРП неоднородны по этиологии, а их развитие может быть обусловлено несколькими факторами. У части пациенток ранняя ПЭ развивается вместе с ЗРП, что позволяет предположить совпадение механизмов, лежащих в основе этих осложнений [2]. Хотя ряд исследователей относят ПЭ и ЗРП к истинно «плацентарным заболеваниям», в настоящее время ведутся дискуссии о различии патофизиологии ранних и поздних форм рассматриваемых патологий [35].

Целью настоящего исследования стало изучение молекулярных механизмов развития ПЭ и ЗРП на основании анализа уровня экспрессии циркулирующих в плазме крови микроРНК с помощью метода ПЦР-РВ. Проведенный сравнительный анализ выявил дисрегуляцию экспрессии микроРНК в плазме крови при беременности, осложненной ЗРП и ПЭ.

Особый интерес представляют полученные нами данные относительно отмеченной aberrантной экспрессии микроРНК, кодируемых ассоциированными с беременностью кластерами генов 19-й хромосомы. Согласно данным литературы, кластер микроРНК C19MC играет значимую роль в регуляции эмбрионального развития и клеточной дифференцировке [36]. Известно, что экспрессия молекул микроРНК кластера изменяется на протяжении беременности, а именно, снижается во время I триместра беременности и повышается к концу беременности [37]. По результатам нашего исследования, в отношении микроРНК hsa-miR-181a-5p, hsa-miR-517a-3p, hsa-miR-517c-3p, входящих в кластер C19MC, отмечена тенденция к снижению экспрессии как у женщин с ЗРП, так и с ПЭ. При этом у женщин с ПЭ уровень экспрессии молекул hsa-miR-517a-3p и hsa-miR-517c-3p был статистически значимо ниже по сравнению с женщинами с неосложненным течением беременности. Ранее, для уточнения роли miR-517a/b и miR-

517c рабочей группой под руководством L. Anton с соавт. была проведена серия экспериментов *in vitro*. По итогу выполненных экспериментов доказано, что изменение уровней экспрессии данных микроРНК связано с нарушением инвазии трофобласта и aberrантным высвобождением растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (англ. soluble fms-like tyrosine kinase-1, sFlt1) – белка, связывающего циркулирующие ангиогенные факторы и блокирующего их способность индуцировать ангиогенез [25].

Еще одной дифференциально экспрессирующейся микроРНК, идентифицированной в нашем исследовании, стала hsa-miR-1304-3p. В доступной литературе мы обнаружили лишь единичные работы, характеризующие функцию данной молекулы. Ранее в работе Y. Zhong с соавт. было продемонстрировано достоверное снижение экспрессии miR-1304 в плазме крови пациенток с ПЭ и указана ключевая роль молекулы в процессах клеточной пролиферации [33]. По нашему мнению, факт контрастирования наших результатов обусловлен неоднозначностью и противоречивостью данных литературы о процессах апоптоза и клеточной пролиферации у пациенток с ПЭ. Так, по данным ряда научных работ, у беременных с ПЭ отмечается гиперэкспрессия биомаркера пролиферативной клеточной активности ki-67 в строме ворсин плаценты и трофобласте [38, 39]. Напротив, в аналогичном исследовании I.K. Prusac с соавт. проведенная количественная оценка ядерного антигена ki-67 продемонстрировала отсутствие изменений экспрессии в ворсинах трофобласта [40]. По результатам выполненных исследований, отечественные коллеги пришли к выводу, что эффект ряда биологических факторов (в частности, цитокинов), стимулирующих пролиферацию и миграцию трофобласта у беременных, нивелируется в случае развития ПЭ [41]. Таким образом, сниженный уровень экспрессии hsa-miR-1304-3p укладывается в концепцию, представленную отечественными коллегами, и подчеркивает значение программ клеточного обновления в развитии беременности, осложненной ПЭ.

Интерес в аспекте патогенеза ЗРП и ПЭ представляют также результаты, полученные в отношении уровней экспрессии циркулирующей в плазме крови hsa-miR-20a-5p. Известно, что гиперэкспрессия miR-20a способна значительно подавлять пролиферативную и инвазивную активность клеток трофобласта путем подавления экспрессии транскрипционного фактора FOXA1 (англ. forkhead box protein A1), оказывающего непосредственное влияние на закладку и развитие органов и тканей [26]. Результаты нашего исследования указывают на повышение экспрессии hsa-miR-20a-5p в обеих группах с осложненным течением беременности, при этом в группе с ПЭ оно достигало статистической значимости по отношению к контрольной группе.

Согласно данным литературы, микроРНК miR-146-5p обладает супрессивным потенциалом в отношении процессов пролиферации, миграции, инвазии клеток трофобластов и эпителиально-мезенхимального перехода, что достигается путем ингибирования сигнального пути Wnt2/ β -катенин [27]. Ранее в работе I. Hromadnikova с соавт. сообщалось о достоверном снижении значений плазматической miR-146-5p в группе ПЭ с ЗРП и среди женщин, которым потребовалось проведение досрочного родоразрешения в сроке до 34 нед [42]. В отношении hsa-miR-146-5p в нашем исследовании не было получено существенных различий по уровню экспрессии между группами. При этом обращает на себя внимание закономерность в отношении снижения экспрессированности среди женщин с ПЭ и ЗРП.

Несмотря на то что miR-574 является одной из наиболее часто идентифицируемых микроРНК при различных соматических патологиях, о ее роли в развитии акушерской патологии известно недостаточно. Существуют единичные исследования, рассматривающие miR-574 в качестве ключевого модулятора эндотелиальной дисфункции при ПЭ [28]. В нашей работе продемонстрирован достоверно пониженный уровень экспрессии hsa-miR-574-5p в образцах плазмы пациенток с ПЭ с тенденцией к более значимому снижению у женщин с поздней формой этой патологии. Обнаруженные изменения в уровне экспрессии miR-574 при проведении меж- и внутригруппового анализа указывают на кардинальные различия в патофизиологических механизмах, лежащих в основе ЗРП и различных форм ПЭ, и подтверждают возможность рассмотрения поздней ПЭ как чисто материнского синдрома [43].

Примечательно, что молекуле miR-143 традиционно отводят роль в регуляции процессов дифференциации гладкомышечных клеток сосудов. В работе S. Chen с соавт. авторы указывают на гиперэкспрессию miR-143-3p в лейкоцитах периферической крови у пациентов с гипертонической болезнью [44]. В это же время исследование A. Luque с соавт. продемонстрировало связь экспрессии miR-143-3p с выраженностью процессов ангиогенеза, миграции и ремоделирования клеток сосудов [29]. В проведенном нами исследовании получены результаты, указывающие на достоверное снижение экспрессии miR-143-3p в подгруппе пациенток с ранней ПЭ, что подтверждает ведущее значение эндотелиальной дисфункции при формировании патологии позднее 34-й недели.

Неожиданные результаты получены нами в отношении miR-210, которая является одной из наиболее изученных микроРНК в акушерско-гинекологической

практике. Ранее учеными уже были предприняты попытки рассмотрения miR-210 в качестве диагностического и прогностического маркера ПЭ [45]. Известно, что miR-210 является членом семейства микроРНК, чувствительных к гипоксии [46]. Эктопическая экспрессия данной молекулы способна оказывать влияние на некоторые клеточные сигнальные пути и вовлечение транскрипционных факторов HIF1 α и NF- κ B (ядерный фактор каппа В; англ. nuclear factor kappa B), играющих важную роль в регуляции процессов клеточного цикла, митохондриального дыхания, репарации ДНК, ангиогенеза [30]. Результаты нашего исследования указывают на отсутствие экспрессии hsa-miR-210-5p у всех обследованных и повышение уровня hsa-miR-210-3p в группе сравнения по отношению к основной и контрольной группам, не достигающее, однако, статистической значимости.

Имеющиеся различия по сравнению с результатами предыдущих исследований могут быть обусловлены размером выборок, критериями отбора пациенток, различиями в платформах, используемых для измерения экспрессии, а также аналитическими методами, используемыми для выявления дифференциально экспрессированных микроРНК.

Заключение / Conclusion

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что различные осложнения беременности характеризуются специфическими молекулярными изменениями на уровне транскриптома. Изучение профиля плацентарных микроРНК у женщин с ПЭ и ЗРП позволило подтвердить значимость вовлеченности процесса нарушения плацентации в развитие осложнений беременности. Между тем выявленная дисрегуляция в экспрессии молекул микроРНК свидетельствует о существовании альтернативных патофизиологических механизмов, лежащих в основе различных форм ПЭ и ЗРП. Поскольку патологические процессы предшествуют клиническим признакам и симптомам ПЭ или ЗРП, возможно, что микроРНК, идентифицированные в данном исследовании, на ранних сроках могут служить потенциальными биомаркерами неблагоприятного течения беременности. Полученные данные относительно aberrантной экспрессии изучаемых микроРНК требуют последующей верификации на более крупной выборке пациентов с применением альтернативных молекулярно-биологических методов для уточнения влияния идентифицированных молекул на регуляторные сигнальные пути, а также для определения диагностической ценности данных молекул на протяжении всего срока беременности.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 31.03.2023. В доработанном виде: 17.04.2023.	Received: 31.03.2023. Revision received: 17.04.2023.
Принята к печати: 22.04.2023. Опубликована онлайн: 24.04.2023.	Accepted: 22.04.2023. Published online: 24.04.2023.
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных.	All authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interest.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии финансирования.	The authors declare no funding.
Ограничения	Restrictions
Необходимы дальнейшие исследования на более крупных выборках с применением альтернативных молекулярно-биологических методов.	Further studies with larger patient samples are required using alternative molecular biological methods.
Согласие пациентов	Patient consent
Получено.	Obtained.
Одобрение этического комитета	Ethics approval
Исследование одобрено локальным этическим комитетом Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО КФУ им. В.И. Вернадского, протокол № 2 от 27.02.2022.	The study was approved by the Local Ethics Committee of the Institute "Georgievsky Medical Academy", Vernadsky Crimean Federal University, Protocol No. 2 dated of February 27, 2022.
Политика раскрытия данных	Clinical Trials Disclosure Policy
Данные об отдельных участниках, лежащие в основе результатов, протокол исследования, план статистического анализа, принципы анализа, представленные в этой статье, будут доступны после деидентификации (текст, таблицы, рисунки и приложения) по запросу спустя 3 мес и до 2 лет после публикации статьи. Для этого будет необходимо предоставить обоснование для осуществления метаанализа индивидуальных данных участников. Предложения должны быть направлены на почтовый ящик leya.sorokina@mail.ru. Чтобы получить доступ, лица, запрашивающие данные, должны будут подписать соглашение о доступе к данным.	The data on individual participants that are the basis of the results, the research Protocol, the statistical analysis plan, and the principles of analysis presented in this article will be available after de-identification (text, tables, figures, and appendices) on request 3 months and up to 2 years after the publication of the article. To do this, it will be necessary to provide a justification for conducting a meta-analysis of individual data of participants. Offers must be sent to the mailbox leya.sorokina@mail.ru. To get access, data requesters will need to sign a data access agreement.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература:

- Di Renzo G.C. The great obstetrical syndromes. *J Maternal Fetal Neonatal Med.* 2018;22(8):633–5. <https://doi.org/10.1080/147670509.02866804>.
- Brosens I., Pijnenborg R., Vercruyssen 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>.
- Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Фролова Н.А. и др. Методология профилактики больших акушерских синдромов. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2016;(2):20–30. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2016-2-20-30>.
- Ковалев В.В., Кудрявцева Е.В., Милыева Н.М., Беломестнов С.Р. Большие акушерские синдромы: «гордиев узел» генных сетей. *Уральский медицинский журнал.* 2018;(13):40–7. <https://doi.org/10.25694/URMJ.2018.13.45>.
- Никитина Н.А., Сидорова И.С., Агеев М.Б. и др. Новые технологии в решении проблем преэклампсии. *Акушерство и гинекология.* 2022;(10):5–13. <https://doi.org/10.18565/aig.2022.10.5-13>.
- Romero R. Prenatal medicine: The child is the father of the man. 1996. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009;22(8):636–9. <https://doi.org/10.1080/14767050902784171>.
- Волочаева М.В., Баев О.Р. Современные представления о патогенезе задержки роста плода. *Акушерство и гинекология.* 2021;(8):13–7. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.8.13-17>.
- Сидорова И.С., Никитина Н.А., Унанян А.Л. и др. Система комплемента при беременности, осложненной преэклампсией. *Акушерство и гинекология.* 2021;(8):5–12. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.8.5-12>.
- Игнатко И.В., Казбекова М.Т., Якубова Д.И. и др. Что мы знаем о фетальном и материнском микроиммеризме? *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2021;20(5):87–92. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2021-5-87-92>.
- Акушерство. Национальное руководство. Под ред. Э.К. Айламазяна, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 608 с.
- Сидорова И.С., Никитина Н.А. Преэклампсия как гестационный иммунокомплексный комплементопосредованный эндотелиоз. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2019;19(1):5–11. <https://doi.org/10.17116/rosakush2019190115>.
- Симанов И.В. Факторы риска развития преэклампсии. *Справочник врача общей практики.* 2019;(1):17–21.
- Ярыгина Т.А., Батаева П.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.
- Muresan D., Rotar I.C., Stamatian F. The usefulness of fetal Doppler evaluation in early versus late onset intrauterine growth restriction. Review of the literature. *Med Ultrason.* 2016;18(1):103–9. <https://doi.org/10.11152/mu.2013.2066.181.dop>.
- Ohno Y., Terauchi M., Tamakoshi K. et al. The risk factors for labor onset hypertension. *Hypertens Res.* 2016;39(4):260–5. <https://doi.org/10.1038/hr.2015.112>.
- Oudejans C.B., Poutsma A., Michel O.J. et al. 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>.
- Hromadnikova I., Kotlabova K., Ondrackova M. et al. Circulating C19MC microRNAs in preeclampsia, gestational hypertension, and fetal growth restriction. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:186041. <https://doi.org/10.1155/2013/186041>.
- Noguer-Dance M., Abu-Amero S., Al-Khtib M. et al. The primate-specific microRNA gene cluster (C19MC) is imprinted in the placenta. *Hum Mol Genet.* 2010;19(18):3566–82. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq272>.
- Suarez Y. MicroRNAs as novel regulators of angiogenesis. *Circ Res.*

- 2009;104(4):442–54. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.108.191270>.
20. Enquobahrie D.A., Abetew D.F., Sorensen T.K. et al. 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>.
21. 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>.
22. Wu L., Zhou H., Lin H. et al. Circulating microRNAs are elevated in plasma from severe preeclamptic pregnancies. *Reproduction.* 2012;143(3):389–97. <https://doi.org/10.1530/REP-11-0304>.
23. 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. 54 с. Режим доступа: http://disuria.ru/_id/10/1046_kr21010016MZ.pdf. [Дата обращения: 25.03.2023].
24. 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. 47 с. Режим доступа: http://disuria.ru/_id/11/1152_kr22036p5MZ.pdf. [Дата обращения: 25.03.2023].
25. Anton L., Olarerin-George A.O., Hogenesch J.B., Elovitz M.A. Placental expression of miR-517a/b and miR-517c contributes to trophoblast dysfunction and preeclampsia. *PLoS One.* 2015;10(3):e0122707. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122707>.
26. Wang Y., Zhang Y., Wang H. et al. Aberrantly up-regulated miR-20a in pre-eclamptic placenta compromised the proliferative and invasive behaviors of trophoblast cells by targeting forkhead box protein A1. *Int J Biol Sci.* 2014;10(9):973–82. <https://doi.org/10.7150/ijbs.9088>.
27. Peng P., Song H., Xie C. et al. miR-146a-5p-mediated suppression on trophoblast cell progression and epithelial-mesenchymal transition in preeclampsia. *Biol Res.* 2021;54(1):30. <https://doi.org/10.1186/s40659-021-00351-5>.
28. Lip S., Boekschoten M., van Pampus M. et al. 103. Dysregulated circulating microRNAs in preeclampsia: the role of miR-574-5p and miR-1972 in endothelial dysfunction. *Pregnancy Hypertens.* 2018;13:S22. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.08.068>.
29. Luque A., Farwati A., Crovatto F. et al. Usefulness of circulating microRNAs for the prediction of early preeclampsia at first-trimester of pregnancy. *Sci Rep.* 2014;4:4882. <https://doi.org/10.1038/srep04882>.
30. Luo R., Shao X., Xu P. et al. MicroRNA-210 contributes to preeclampsia by downregulating potassium channel modulatory factor 1. *Hypertension.* 2014;64(4):839–45. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03530>.
31. Huang X., Wu L., Zhang G. et al. Elevated microRNA-181a-5p contributes to trophoblast dysfunction and preeclampsia. *Reprod Sci.* 2019;26(8):1121–9. <https://doi.org/10.1177/1933719118808916>.
32. Xie N., Jia Z., Li L. miR-320a upregulation contributes to the development of preeclampsia by inhibiting the growth and invasion of trophoblast cells by targeting interleukin 4. *Mol Med Rep.* 2019;20(4):3256–64. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10574>.
33. Zhong Y., Zhu F., Ding Y. Differential microRNA expression profile in the plasma of preeclampsia and normal pregnancies. *Exp Ther Med.* 2019;18(1):826–32. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7637>.
34. Ren Y., Xu Y., Wang Y. et al. Regulation of miR-375 and Sonic hedgehog on vascular endothelial growth factor in preeclampsia rats and its effect on trophoblast cells. *Biosci Rep.* 2020;BSR20200613. <https://doi.org/10.1042/BSR20200613>. [Online ahead of print].
35. Awamleh Z., Gloor G.B., Han V.K.M. 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>.
36. Morales-Prieto D.M., Ospina-Prieto S., Chaiwangyen W. et al. Pregnancy-associated miRNA-clusters. *J Reprod Immunol.* 2013;97(1):51–61. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2012.11.001>.
37. Morales-Prieto D.M., Chaiwangyen W., Ospina-Prieto S. et al. MicroRNA expression profiles of trophoblastic cells. *Placenta.* 2012;33(9):725–34. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2012.05.009>.
38. Jeschke U., Schiessl B., Mylonas I. et al. Expression of the proliferation marker Ki-67 and of p53 tumor protein in trophoblastic tissue of preeclamptic, HELLP, and intrauterine growth-restricted pregnancies. *Int J Gynecol Pathol.* 2006;25(4):354–60. <https://doi.org/10.1097/01.pgp.0000225838.29127.6>.
39. Staribratova D., Zaprianov Z., Milchev N. Proliferation of villous trophoblast and stroma in normal and pathologic pregnancies (preeclampsia). *Akush Ginekol (Sofia).* 2005;44(2):20–2. [Article in Bulgarian].
40. Prusac I.K., Zekic Tomas S., Roje D. Apoptosis, proliferation and Fas ligand expression in placental trophoblast from pregnancies complicated by HELLP syndrome or pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011;90(10):1157–63. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0412.2011.01512.x>.
41. Фураева К.Н., Степанова О.И., Овчинникова О.М. и др. Проллиферативная и миграционная активность клеток трофобласта при преэклампсии. *Акушерство и гинекология.* 2015;(5):49–55.
42. Hromadnikova I., Kotlabova K., Hympanova L., Krofta L. Gestational hypertension, preeclampsia and intrauterine growth restriction induce dysregulation of cardiovascular and cerebrovascular disease associated microRNAs in maternal whole peripheral blood. *Thromb Res.* 2016;137:126–40. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2015.11.032>.
43. Ходжаева З.С., Холин А.М., Выхляева Е.М. Ранняя и поздняя преэклампсия: парадигмы патофизиологии и клиническая практика. *Акушерство и гинекология.* 2013;(10):4–11.
44. Chen S., Chen R., Zhang T. et al. Relationship of cardiovascular disease risk factors and noncoding RNAs with hypertension: a case-control study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018;18(1):58. <https://doi.org/10.1186/s12872-018-0795-3>.
45. Tolba F.M., Agha A.M., Rachwan M. et al. Evaluation of MicroRNA-210 (miR-210) as a diagnostic and prognostic biomarker in pre-eclampsia pregnancies. *Benha Medical Journal.* 2020;38(1):79–93. <https://doi.org/10.21608/bmfj.2020.120287>.
46. Ura B., Feriotto G., Monasta L. et al. Potential role of circulating microRNAs as early markers of preeclampsia. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2014;53(2):232–4. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2014.03.001>.

References:

1. Di Renzo G.C. The great obstetrical syndromes. *J Maternal Fetal Neonatal Med.* 2018;22(8):633–5. <https://doi.org/10.1080/147670509.02866804>.
2. Brosens I., Pijnenborg R., Vercruyse 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>.
3. Tezиков Ю.В., Липатов И.С., Фролова Н.А. et al. Methodology for prevention of major obstetric syndromes. [Metodologiya profilaktiki bol'shikh akusherskikh sindromov]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2016;(2):20–30. (In Russ.). <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2016-2-20-30>.
4. Kovalev V.V., Kudryavtseva E.V., Milyaeva N.M., Belomestnov S.R. Great obstetric syndromes: «Gordian knot» of genetic networks. [Bol'shie akusherskie sindromy: «gordiev uzel» gennyh setej]. *Ural'skij medicinskiy zhurnal.* 2018;(13):40–7. (In Russ.). <https://doi.org/10.25694/URMJ.2018.13.45>.
5. Nikitina N.A., Sidorova I.S., Ageev M.B. et al. New technologies in solving the problems of preeclampsia. [Novye tekhnologii v reshenii problem preeklampsii]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2022;(10):5–13. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2022.10.5-13>.
6. Romero R. Prenatal medicine: The child is the father of the man. 1996. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009;22(8):636–9. <https://doi.org/10.1080/14767050902784171>.
7. Volochaeva M.V., Baev O.R. Current views on the pathogenesis of fetal growth restriction. [Sovremennye predstavleniya o patogeneze zaderzhki rosta ploda]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2021;(8):13–7. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2021.8.13-17>.
8. Sidorova I.S., Nikitina N.A., Unanyan A.L. et al. The complement system in preeclampsia- complicated pregnancy. [Sistema komplementa pri beremennosti, oslozhnennoj preeklampsiej]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2021;(8):5–12. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2021.8.5-12>.

9. Ignatko I.V., Kazbekova M.T., Yakubova D.I. et al. What do we know about fetal-maternal microchimerism? [Chto my znaem o fetal'nom i materinskom mikrochimerizme?] *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2021;20(5):87–92. (In Russ.). <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2021-5-87-92>.
10. Obstetrics. National guide. Eds. E.K. Ailamazyan, V.N. Serova, V.E. Radzinsky, G.M. Savelyeva. [Akusherstvo. Nacional'noe rukovodstvo. Pod red. E.K. Ailamazyan, V.N. Serova, V.E. Radzinskogo, G.M. Savel'ev]. Moscow: GEOTAR-Media, 2021. 608 p. (In Russ.).
11. Sidorova I.S., Nikitina N.A. Preeclampsia as gestational immune complex complement-mediated endotheliosis. [Preeklampsiya kak gestacionnyj immunokompleksnyj komplekmentoposredovannyj endotelioz]. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa*. 2019;19(1):5–11. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/rosakush2019190115>.
12. Simanov I.V. Risk factors for preeclampsia. [Faktory riska razvitiya preeklampsii]. *Spravochnik vracha obshchej praktiki*. 2019;(1):17–21. (In Russ.).
13. Yarygina T.A., Bataeva R.S. Methodology of 1st trimester screening for preeclampsia and intrauterine growth restriction pregnancy with the calculation of the risk of developing and fetal retardation according to Fetal Medicine Foundation algorithm (FMF). [Metodika provedeniya skringingovogo issledovaniya v perom trimestre beremennosti s raschetom riska razvitiya preeklampsii i zaderzhki rosta ploda po algoritmu Fonda mediciny ploda (Fetal Medicine Foundation)]. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika*. 2018;(4):77–88. (In Russ.).
14. Muresan D., Rotar I.C., Stamatian F. The usefulness of fetal Doppler evaluation in early versus late onset intrauterine growth restriction. Review of the literature. *Med Ultrason*. 2016;18(1):103–9. <https://doi.org/10.11152/mu.2013.2066.181.dop>.
15. Ohno Y., Terauchi M., Tamakoshi K. et al. The risk factors for labor onset hypertension. *Hypertens Res*. 2016;39(4):260–5. <https://doi.org/10.1038/hr.2015.112>.
16. Oudejans C.B., Poutsma A., Michel O.J. et al. 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>.
17. Hromadnikova I., Kotlabova K., Ondrackova M. et al. Circulating C19MC microRNAs in preeclampsia, gestational hypertension, and fetal growth restriction. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:186041. <https://doi.org/10.1155/2013/186041>.
18. Noguer-Dance M., Abu-Amero S., Al-Khtib M. et al. The primate-specific microRNA gene cluster (C19MC) is imprinted in the placenta. *Hum Mol Genet*. 2010;19(18):3566–82. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq272>.
19. Suarez Y. MicroRNAs as novel regulators of angiogenesis. *Circ Res*. 2009;104(4):442–54. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.108.191270>.
20. Enquobahrie D.A., Abetew D.F., Sorensen T.K. et al. 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>.
21. 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>.
22. Wu L., Zhou H., Lin H. et al. Circulating microRNAs are elevated in plasma from severe preeclamptic pregnancies. *Reproduction*. 2012;143(3):389–97. <https://doi.org/10.1530/REP-11-0304>.
23. Clinical guidelines – Preeclampsia. Eclampsia. Edema, proteinuria and hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and the postpartum period – 2021–2022–2023 (24.06.2021). [Klinicheskie rekomendacii – Preeklampsiya. Eklampsiya. Oteki, proteinuriya i gipertenzivnye rasstrojstva vo vremya beremennosti, v rodah i poslerodovom periode – 2021–2022–2023 (24.06.2021)]. Moscow: Ministerstvo zdavoohraneniya Rossijskoj Federacii, 2021. 54 p. (In Russ.). Available at: http://disuria.ru/_id/10/1046_kr21010016MZ.pdf. [Accessed: 25.03.2023].
24. Clinical guidelines – Insufficient fetal growth requiring medical care for the mother (fetal growth retardation) – 2022–2023–2024 (14.02.2022). [Klinicheskie rekomendacii – Nedostatochnyj rost ploda, trebuyushchij predstavleniya medicinskoj pomoshchi materi (zaderzhka rosta ploda) – 2022–2023–2024 (14.02.2022)]. Moscow: Ministerstvo zdavoohraneniya Rossijskoj Federacii, 2022. 47 p. (In Russ.). Available at: http://disuria.ru/_id/11/1152_kr22036p5MZ.pdf. [Accessed: 25.03.2023].
25. Anton L., Olarerin-George A.O., Hogenesch J.B., Elovitz M.A. Placental expression of miR-517a/b and miR-517c contributes to trophoblast dysfunction and preeclampsia. *PLoS One*. 2015;10(3):e0122707. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122707>.
26. Wang Y., Zhang Y., Wang H. et al. Aberrantly up-regulated miR-20a in pre-eclamptic placenta compromised the proliferative and invasive behaviors of trophoblast cells by targeting forkhead box protein A1. *Int J Biol Sci*. 2014;10(9):973–82. <https://doi.org/10.7150/ijbs.9088>.
27. Peng P., Song H., Xie C. et al. miR-146a-5p-mediated suppression on trophoblast cell progression and epithelial-mesenchymal transition in preeclampsia. *Biol Res*. 2021;54(1):30. <https://doi.org/10.1186/s40659-021-00351-5>.
28. Lip S., Boekschoten M., van Pampus M. et al. 103. Dysregulated circulating microRNAs in preeclampsia: the role of miR-574-5p and miR-1972 in endothelial dysfunction. *Pregnancy Hypertens*. 2018;13:S22. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.08.068>.
29. Luque A., Farwati A., Crovetto F. et al. Usefulness of circulating microRNAs for the prediction of early preeclampsia at first-trimester of pregnancy. *Sci Rep*. 2014;4:4882. <https://doi.org/10.1038/srep04882>.
30. Luo R., Shao X., Xu P. et al. MicroRNA-210 contributes to preeclampsia by downregulating potassium channel modulatory factor 1. *Hypertension*. 2014;64(4):839–45. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03530>.
31. Huang X., Wu L., Zhang G. et al. Elevated microRNA-181a-5p contributes to trophoblast dysfunction and preeclampsia. *Reprod Sci*. 2019;26(8):1121–9. <https://doi.org/10.1177/1933719118808916>.
32. Xie N., Jia Z., Li L. miR-320a upregulation contributes to the development of preeclampsia by inhibiting the growth and invasion of trophoblast cells by targeting interleukin 4. *Mol Med Rep*. 2019;20(4):3256–64. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10574>.
33. Zhong Y., Zhu F., Ding Y. Differential microRNA expression profile in the plasma of preeclampsia and normal pregnancies. *Exp Ther Med*. 2019;18(1):826–32. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7637>.
34. Ren Y., Xu Y., Wang Y. et al. Regulation of miR-375 and Sonic hedgehog on vascular endothelial growth factor in preeclampsia rats and its effect on trophoblast cells. *Biosci Rep*. 2020;BSR20200613. <https://doi.org/10.1042/BSR20200613>. [Online ahead of print].
35. Awamleh Z., Gloor G.B., Han V.K.M. 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>.
36. Morales-Prieto D.M., Ospina-Prieto S., Chaiwangyen W. et al. Pregnancy-associated miRNA-clusters. *J Reprod Immunol*. 2013;97(1):51–61. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2012.11.001>.
37. Morales-Prieto D.M., Chaiwangyen W., Ospina-Prieto S. et al. MicroRNA expression profiles of trophoblastic cells. *Placenta*. 2012;33(9):725–34. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2012.05.009>.
38. Jeschke U., Schiessl B., Mylonas I. et al. Expression of the proliferation marker Ki-67 and of p53 tumor protein in trophoblastic tissue of preeclamptic, HELLP, and intrauterine growth-restricted pregnancies. *Int J Gynecol Pathol*. 2006;25(4):354–60. <https://doi.org/10.1097/01.pgp.0000225838.29127.6>.
39. Staribratova D., Zaprianov Z., Milchev N. Proliferation of villous trophoblast and stroma in normal and pathologic pregnancies (preeclampsia). *Akush Ginekol (Sofia)*. 2005;44(2):20–2. [Article in Bulgarian].
40. Prusac I.K., Zekic Tomas S., Roje D. Apoptosis, proliferation and Fas ligand expression in placental trophoblast from pregnancies complicated by HELLP syndrome or pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011;90(10):1157–63. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0412.2011.01152.x>.
41. Furaeva K.N., Stepanova O.I., Ovchinnikova O.M. et al. Proliferative and migratory activity of trophoblast cells in preeclampsia. [Proliferativnaya i migracionnaya aktivnost' kletok trofoblata pri preeklampsii]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2015;(5):49–55. (In Russ.).
42. Hromadnikova I., Kotlabova K., Hympanova L., Krofta L. Gestational hypertension, preeclampsia and intrauterine growth restriction induce dysregulation of cardiovascular and cerebrovascular disease associated microRNAs in maternal whole peripheral blood. *Thromb Res*. 2016;137:126–40. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2015.11.032>.
43. Khodzhaeva Z.S., Kholin A.M., Vikhlyayeva E.M. Early and late preeclampsia: pathobiology paradigms and clinical practice. [Rannaya i pozdnaya preeklampsiya: paradigmy patobiologii i klinicheskaya praktika]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2013;(10):4–11. (In Russ.).
44. Chen S., Chen R., Zhang T. et al. Relationship of cardiovascular disease risk factors and noncoding RNAs with hypertension: a case-control study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018;18(1):58. <https://doi.org/10.1186/s12872-018-0795-3>.
45. Tolba F.M., Agha A.M., Rachwan M. et al. Evaluation of MicroRNA-210

(miR-210) as a diagnostic and prognostic biomarker in pre-eclampsia pregnancies. *Benha Medical Journal*. 2020;38(1):79–93. <https://doi.org/10.21608/bmfj.2020.120287>.

46. Ura B., Feriotto G., Monasta L. et al. Potential role of circulating microRNAs as early markers of preeclampsia. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2014;53(2):232–4. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2014.03.001>.

Сведения об авторах:

Пашковский Дмитрий Геннадьевич – студент Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Симферополь, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5449-2982>.

Соловьева Екатерина Васильевна – студент Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Симферополь, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5812-6779>.

Рабаданова Цибац Рабазановна – студент Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Симферополь, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9457-757X>.

Горбунова Полина Тарасовна – студент Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Симферополь, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0175-1968>.

Дубовая Анастасия Богдановна – студент Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Симферополь, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8507-5797>.

Муслимова Эмилие Рефатовна – студент Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Симферополь, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0510-1324>.

Хороз Эдие Эльдаровна – студент Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Симферополь, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7157-5846>.

Карабаш Зекие Серверовна – студент Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Симферополь, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4133-9628>.

Сорокина Лея Евгеньевна – аспирант ФГБУ «Государственный научный центр "Институт иммунологии и аллергологии" Федерального медико-биологического агентства», Москва, Россия. E-mail: leya.sorokina@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1862-6816>.

About the authors:

Dmitry G. Pashkovsky – Student, Institute "Georgievsky Medical Academy", Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5449-2982>.

Ekaterina V. Solovieva – Student, Institute "Georgievsky Medical Academy", Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5812-6779>.

Tsibats R. Rabadanova – Student, Institute "Georgievsky Medical Academy", Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9457-757X>.

Polina T. Gorbunova – Student, Institute "Georgievsky Medical Academy", Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0175-1968>.

Anastasia B. Dubovaya – Student, Institute "Georgievsky Medical Academy", Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8507-5797>.

Emilie R. Muslimova – Student, Institute "Georgievsky Medical Academy", Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0510-1324>.

Eddie E. Khoroz – Student, Institute "Georgievsky Medical Academy", Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7157-5846>.

Zekie S. Karabash – Student, Institute "Georgievsky Medical Academy", Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4133-9628>.

Leya E. Sorokina – MD, Postgraduate Student, National Research Center – Institute of Immunology, Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1862-6816>.