

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2023 • том 17 • № 3



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2023 Vol. 17 No 3

www.gynecology.ru

Данная интернет-версия статьи была размещена по адресу <http://www.gynecology.ru>. На предназначено для цитирования в научных работах. Информация о репринтах можно получить в редакцию. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.



Исследование плацентарного транскриптома у пациенток с осложненным течением беременности

М.Д. Умерова¹, С.С. Алядинова¹, М.Д. Хонджонова¹, Р.А. Балакадашева¹,
Э.Э. Менаджиив¹, Д.И. Харчук¹, Д.И. Леус¹, Г.И. Ислямова¹, М.И. Ислямова¹,
С.Л. Абкаримова², Д.С. Касабян², Л.Е. Сорокина³

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

²ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет»; Россия, 350040 Краснодар, ул. Ставропольская, д. 149;

³ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии и аллергологии» Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, д. 24, корп. 2

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

Резюме

Цель: изучение особенностей плацентарного транскриптома у пациенток с осложненным течением и исходом беременности.

Материалы и методы. Выполнено проспективное наблюдательное сравнительное исследование в параллельных группах. Обследованы 44 пациентки, которые были разделены на 3 группы: в группу 1 вошли 13 беременных с преэклампсией (ПЭ) умеренной и тяжелой степени, группу 2 составили 12 пациенток с задержкой роста плода (ЗРП), контрольная группа включала 19 клинически здоровых женщин с неосложненным течением беременности и родов. Всем женщинам, включенным в исследование, проведено комплексное обследование, включавшее сбор анамнеза, общий и акушерско-гинекологический осмотр, лабораторные и инструментальные исследования. В ходе работы использованы специальные методы, подразумевающие отбор образцов ткани плаценты с последующим определением профиля экспрессии 12 микроРНК методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени.

Результаты. Выполненный ПЦР-анализ указал на отсутствие экспрессии анализируемых miR-210-3p, miR-320-3p, miR-1304-5p и miR-375-5p в образцах ткани плаценты пациенток с ЗРП. Статистически значимых различий в содержании плацентарных микроРНК у пациенток с ЗРП по сравнению с пациентками с ПЭ и здоровыми женщинами не выявлено. Анализ плаценто-специфичных микроРНК в группе женщин с ПЭ показал статистически значимое снижение уровней экспрессии miR-517a-3p ($p = 0,025$), miR-517c-3p ($p = 0,036$), miR-574-5p ($p = 0,015$) и повышение экспрессии miR-20a-5p ($p = 0,046$) по сравнению с контрольной группой.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют, что осложнения беременности характеризуются специфическими молекулярными изменениями на уровне плацентарного транскриптома.

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

Для цитирования: Умерова М.Д., Алядинова С.С., Хонджонова М.Д., Балакадашева Р.А., Менаджиив Э.Э., Харчук Д.И., Леус Д.И., Ислямова Г.И., Ислямова М.И., Абкаримова С.Л., Касабян Д.С., Сорокина Л.Е. Исследование плацентарного транскриптома у пациенток с осложненным течением беременности. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2023;17(3):309–320. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.420>.

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

Mavile D. Umerova¹, Safinar S. Alyadinova¹, Muhayo J. Khonjonova¹, Raziya A. Balakadasheva¹, Edem E. Menadzhiev¹,
Daria I. Kharchuk¹, Daniil O. Leus¹, Guzel I. Islyamova¹, Merdzhani I. Islyamova¹, Sabina L. Abkarimova²,
Diana S. Kasabyan², Leya E. Sorokina³

¹Institute "Georgievsky Medical Academy", Vernadsky Crimean Federal University; 5/7 Lenin Avenue, Simferopol 295051, Russia;²Kuban State University; 149 Stavropolskaya Str., Krasnodar 350040, Russia;³National 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:** to assess features of placental transcriptome in patients with complicated pregnancy course and outcome.**Materials and Methods.** A prospective observational comparative study in parallel groups was carried out by examining 44 patients divided into three groups: group 1 included 13 pregnant women with moderate and severe preeclampsia (PE), group 2 consisted of 12 patients with fetal growth retardation (FGR), control group included 19 clinically healthy women with uncomplicated pregnancy and delivery. All women enrolled to the study underwent a comprehensive examination, including history collection, general and obstetric-gynecological examination, laboratory and instrumental studies. Special research methods were used during the study, which included placental tissue sampling followed by analyzed expression profile of 12 microRNAs using real-time polymerase chain reaction (PCR).**Results.** The PCR data indicated about lack of expression for analyzed miR-210-3p, miR-320-3p, miR-1304-5p and miR-375-5p in placental tissue samples in FGR patients. No significant differences in placental miRNA levels were observed in FGR vs. PE and control group. Analysis of placenta-specific microRNAs in women with PE vs. control group showed a significantly down modulated expression level for miR-517a-3p ($p = 0.025$), miR-517c-3p ($p = 0.036$), miR-574-5p ($p = 0.015$) along with upregulated expression of miR-20a-5p ($p = 0.046$).**Conclusion.** The data obtained evidence that pregnancy-related complications are characterized by specific molecular changes at placental transcriptome level.**Keywords:** placental dysfunction, pregnancy complications, preeclampsia, PE, fetal growth retardation, FGR, transcriptome, miRNA**For citation:** Umerova M.D., Alyadinova S.S., Khonjonova M.D., Balakadasheva R.A., Menadzhiev E.E., Kharchuk D.I., Leus D.I., Islyamova G.I., Islyamova M.I., Abkarimova S.L., Kasabyan D.S., Sorokina L.E. Expression profile of plasma microRNAs and target genes in patients with complicated pregnancy. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2023;17(3):309–320. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.420>.**Введение / Introduction**

Несмотря на значительные достижения современной медицинской науки, патологии, объединенные в группу «больших акушерских синдромов» (БАС), продолжают сохранять свою медико-социальную значимость, обуславливая высокий процент репродуктивных потерь [1, 2].

Несмотря на достаточную вариабельность первопричин БАС, объединению данных патологических состояний в одну группу способствовало расширение представлений о плаценте как важнейшем провизорном органе, который обеспечивает физиологическое течение беременности и нормальное развитие плода [3]. Формирование плаценты подразумевает сложный процесс, который требует координированной регуляции процессов дифференцировки, миграции и инвазии трофобласта. Развитие дисфункции плаценты, составляющей патофизиологическую основу БАС, сопровождается каскадом патологических процессов на различных уровнях организации, включая генетические aberrации и эпигенетические воздействия [4, 5].

В современном научном мире в качестве ключевого механизма влияния на транскрипционную активность генов рассматривается изменение количества и функциональной активности молекул микроРНК, представляющих собой короткие некодирующие после-

довательности длиной 18–25 нуклеотидов. Достижения последних десятилетий в области молекулярной биологии позволили описать более 500 микроРНК, ассоциированных с процессами созревания и функционирования плаценты [6]. Данные литературы свидетельствуют о вовлеченности молекул микроРНК в развитие гестационного сахарного диабета [7], преэклампсии (ПЭ) [8–15], преждевременных родов [16], задержки роста плода (ЗРП) [17]. Доказано, что будучи мультигенными регуляторами, микроРНК участвуют практически во всех фундаментальных процессах плацентации, включая миграцию, инвазию, клеточную пролиферацию, апоптоз, ангиогенез и развитие иммунологической толерантности [18–20].

Учитывая накопленные знания о роли микроРНК в развитии различных патологических состояний, становится возможным предположить перспективность дальнейшего изучения особенностей плацентарного транскриптома при фетоплацентарной дисфункции. Кроме того, с клинической точки зрения, микроРНК, характеризующиеся aberrантной экспрессией в тканях плаценты, могут стать перспективными биомаркерами для оценки риска развития осложнений беременности и минимизации репродуктивных потерь.

Цель: изучение особенностей плацентарного транскриптома у пациенток с осложненным течением и исходом беременности.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Согласно современным представлениям, плацента рассматривается как важнейший провизорный орган, обеспечивающий физиологическое течение беременности и нормальное развитие плода.
- ▶ Развитию плацентарной недостаточности, являющейся патофизиологической основой «больших акушерских синдромов», предшествует каскад патологических процессов на нескольких уровнях регуляции, включая генетические aberrации и эпигенетические воздействия.
- ▶ Сегодня в качестве одного из основных механизмов влияния на экспрессию генов принято рассматривать изменение количества и функциональной активности молекул микроРНК.

Что нового дает статья?

- ▶ Доказано, что осложнения беременности характеризуются специфическими молекулярными изменениями на уровне плацентарного транскриптома.
- ▶ Продemonстрирована вовлеченность miR-517a-3p, miR-517c-3p, miR-574-5p, miR-20a-5p в развитие преэклампсии (ПЭ).
- ▶ Подтверждено ключевое значение плацентарной дисфункции в патогенезе ПЭ.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Выявленная aberrантная экспрессия микроРНК miR-517a-3p, miR-517c-3p, miR-574-5p, miR-20a-5p позволяет рассматривать данные молекулы в качестве потенциальных биомаркеров развития ПЭ.
- ▶ Выявленная ассоциация между изменениями транскриптома и развитием акушерской патологии позволяет идентифицировать перспективные молекулярные мишени для создания таргетной терапии гестационных осложнений.

Highlights

What is already known about this subject?

- ▶ According to the current concepts, placenta is considered as the most important provisional organ that ensures physiological course of pregnancy and normal fetal development.
- ▶ Development of placental insufficiency being a pathophysiological basis of "major obstetric syndromes" is preceded by a cascade of pathological events at several levels of regulation including genetic aberrations and epigenetic impacts.
- ▶ Today, it is acknowledged to consider alterations in microRNA magnitude and functional activity as one of the major mechanisms affecting gene expression.

What are the new findings?

- ▶ It has been proven that pregnancy-related complications are characterized by specific molecular changes at placental transcriptome level.
- ▶ The role for miR-517a-3p, miR-517c-3p, miR-574-5p, miR-20a-5p in developing preeclampsia (PE) has been demonstrated.
- ▶ The key importance of placental dysfunction in PE pathogenesis has been confirmed.

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

- ▶ The revealed aberrant expression for microRNA miR-517a-3p, miR-517c-3p, miR-574-5p, miR-20a-5p allows to consider these molecules as potential biomarkers for PE developing.
- ▶ The revealed association between transcriptome alterations and development of obstetric pathology allows to identify promising molecular targets to propose targeted therapy for gestational complications.

Материалы и методы / Materials and Methods

Дизайн исследования / Study design

В 2022–2023 гг. выполнено проспективное наблюдательное сравнительное исследование в параллельных группах. Обследовано 44 женщины, родоразрешенных на базе Перинатального центра ГБУЗ РК РКБ им. Н.А. Семашко (Симферополь). Среди участников исследования были выделены 3 группы: группу 1 составили 13 беременных с ПЭ умеренной и тяжелой степени, манифестирующей до и после 34 нед гестации; в группу 2 вошли 12 пациенток, у которых беременность осложнилась ЗРП; контрольная группа включала 19 женщин с физиологическим течением беременности и неосложненными родами.

Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

Критерии включения в группу с ПЭ: возрастная группа от 18 до 45 лет; одноплодная беременность в сроках гестации от 22 до 42 нед; установленный согласно Федеральным клиническим рекомендациям

Российского общества акушеров-гинекологов (РОАГ) диагноз ПЭ [21].

Критерии включения в группу с ЗРП: возрастная группа от 18 до 45 лет; одноплодная беременность в сроках гестации от 22 до 42 нед; установленный согласно Федеральным клиническим рекомендациям РОАГ диагноз ЗРП [22].

Критерии включения в контрольную группу: возрастная группа от 18 до 45 лет; одноплодная беременность в сроках гестации от 22 до 42 нед; неосложненное течение беременности, родов и послеродового периода.

Критерии исключения: возраст младше 18 лет; декомпенсированные формы экстрагенитальной патологии в анамнезе; пациентки, перенесшие острые инфекционные заболевания во время беременности; пациентки с преждевременными родами, многоплодной беременностью; отказ от участия в исследовании.

Методы исследования / Study methods

Всем женщинам, участвовавшим в исследовании, проведено комплексное обследование, включавшее сбор анамнестических данных, объективный осмотр,

проведение лабораторных и инструментальных исследований.

Общепринятое лабораторное обследование выполнено в объеме: общеклинический анализ крови; биохимический анализ крови; коагулограмма; госпитальный комплекс; общий анализ мочи; мазок из влагалища на флору.

Инструментальное обследование включало в себя ультразвуковую фетометрию, доплерометрическое исследование плодово-плацентарного и маточно-плацентарного кровотока (аппарат General Electric Voluson e6, GE Healthcare, США) и проведение кардиотокографии с использованием аппарата Сономед 200 (ООО «Спектрмед», Россия).

При оценке состояния новорожденных рассчитывали балл по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах, определяли антропометрические показатели, наличие осложнений.

Для реализации поставленных в ходе работы задач использованы специальные методы исследования, подразумевающие отбор образцов ткани плаценты с последующим определением профиля экспрессии 12 плаценто-специфичных микроРНК: miR-20a-5p, miR-143-3p, miR-146a-5p, miR-181a-5p, miR-210-3p, miR-320a-3p, miR-375-3p, miR-517a-3p, miR-517c-3p, miR-574-3p, miR-574-5p, miR-1304-5p [8–15]. Молекулярно-генетические методы исследования выполнялись на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» (Симферополь).

Выделение РНК из плацентарной ткани / Placental tissue RNA isolation

Отбор биоматериала проводили путем среза ткани плаценты от хориальной до базальной пластинки. Образец представлял собой лентообразный фрагмент плацентарной ткани шириной 5 мм. Забранный биоматериал промывали в 0,9% физиологическом растворе. Хранили образцы в жидком азоте при температуре -20°C .

Выделение тотальной РНК из образцов плацентарной ткани осуществляли при помощи тест-системы miRNeasy Micro Kit (Qiagen, Нидерланды) согласно инструкции производителя. Концентрацию выделенной РНК измеряли с помощью флуориметра Qubit 3.0 (Invitrogen, Австрия). Качество образцов РНК оценивали в биоанализаторе Bioanalyzer 2100 (Agilent Technologies, США).

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

Обратную транскрипцию проводили совместно с реакцией полиаденилирования. Для приготовления реакционной смеси использовали 2 набора: E. coli Poly (A) Polymerase kit (NEB, США) и MMLV RT kit (Ев-

роген, Россия). К 4 мкл полученной смеси добавляли 750 нг РНК (в случае лизатов до и после преципитации) либо 16 мкл РНК (в случае преципитатов). В случае лизатов добавляли воду до конечного объема 20 мкл. Программа обратной транскрипции: 60 мин при 37°C , 10 мин при 70°C (для инактивации ферментов). Полученные образцы комплиментарной ДНК (кДНК) хранили при температуре -20°C .

ПЦР в реальном времени проводили на амплификаторе ДТ-Прайм (ДНК-диагностика, Россия) с использованием готовой смеси qPCRmix-HS SYBR (Евроген, Россия). Суммарный объем реакции составил 25 мкл. Реакцию ставили в трех технических повторах для каждого образца. Сравнительный анализ в отношении уровня экспрессии микроРНК в образцах проводили методом $2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$.

Этические аспекты / Ethical aspects

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Института «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» (структурное подразделение ФГАОУ ВО КФУ им. В.И. Вернадского), протокол № 4 от 20.04.2022.

Исследование было проведено в соответствии с этическими стандартами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации 1964 г. и ее последующими изменениями. Все обследованные женщины подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании и проведение медицинских вмешательств.

Методы статистического анализа / Statistical analysis

Статистический анализ данных выполнен с помощью лицензионного пакета программ Statistica версия 6.0 (StatSoft Inc., США). Проверку нормальности распределения данных осуществляли с помощью критерия Шапиро–Уилка. При нормальном распределении данные представляли в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$) или медианы и 25-го и 75-го перцентилей ($Me [Q_1; Q_3]$) при распределении, отличавшемся от нормального.

При сравнении категориальных показателей между группами применяли двусторонний критерий Фишера. Анализ степени экспрессируемости исследуемых микроРНК в группах сравнения выполнен с использованием теста Вилкоксона–Манна–Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение / Results and Discussion

Клиническая характеристика участниц исследования / Clinical characteristics of study participants

Все включенные в исследование женщины были сопоставимы по возрасту, антропометрическим и анамнестическим данным (табл. 1).

Таблица 1 (начало). Клиническая характеристика и лабораторные данные обследованных женщин.

Table 1 (beginning). Clinical characteristics and laboratory data of women examined.

Показатель Parameter	Группа Group	Презекламсия Preeclampsia n = 13	Задержка роста плода Fetal growth retardation n = 12	Контрольная группа Control group n = 19
Демографические характеристики и анамнез / Demographic characteristics and history				
Возраст, лет, Ме [Q ₁ ; Q ₃] Age, years, Me [Q ₁ ; Q ₃]		30,5 [26,5; 35,0]	31,0 [27,5; 35,5]	30,0 [22,5; 34,5]
Индекс массы тела, кг/м ² , Ме [Q ₁ ; Q ₃] Body mass index, kg/m ² , Me [Q ₁ ; Q ₃]		30,3 [25,32; 35,93]	27,8 [25,4; 30,58]	27,5 [25,35; 30,49]
Презекламсия в анамнезе, n (%) Preeclampsia in history, n (%)		2 (4,7)	–	–
Хроническая артериальная гипертензия, n (%) Chronic arterial hypertension, n (%)		6 (14,2)	1 (8,3)	–
Пренатальный скрининг («Astraia»), n (%): риск презекламсии высокий Prenatal screening («Astraia»), n (%): high preeclampsia risk		6 (14,2)	2 (16,7)	–
Манифестация презекламсии, нед, Ме [Q ₁ ; Q ₃] Manifested preeclampsia, gestational age, weeks, Me [Q ₁ ; Q ₃]		34,5 [31,25; 37,75]	–	–
Длительность течения презекламсии, нед, Ме [Q ₁ ; Q ₃] Preeclampsia duration, weeks, Me [Q ₁ ; Q ₃]		4 [1; 7]	–	–
Ранняя презекламсия, n (%) Early preeclampsia, n (%)		5 (38,5)	–	–
Поздняя презекламсия, n (%) Late preeclampsia, n (%)		8 (61,5)	–	–
Умеренная презекламсия, n (%) Moderate preeclampsia, n (%)		11 (84,6)	–	–
Тяжелая презекламсия, n (%) Severe preeclampsia, n (%)		2 (15,4)	–	–
Клинические симптомы и лабораторные данные / Clinical symptoms and laboratory data				
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст., Ме [Q ₁ ; Q ₃] Systolic blood pressure, mm Hg, Me [Q ₁ ; Q ₃]		145 [140,0; 153,5]**	120 [112,5; 127,5]	115 [110; 120]
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст., Ме [Q ₁ ; Q ₃] Diastolic blood pressure, mm Hg, Me [Q ₁ ; Q ₃]		90 [86; 100]***	75 [70; 88,5]	70 [60; 75]
Отеки, n (%) Edema, n (%)		9 (69,2)	–	–
Протеинурия, г/л, Ме [Q ₁ ; Q ₃] Proteinuria, g/L, Me [Q ₁ ; Q ₃]		0,65 [0,31; 1,0]	–	–
Гемоглобин, г/л, Ме [Q ₁ ; Q ₃] Hemoglobin, g/L, Me [Q ₁ ; Q ₃]		105,5 [100; 111]**	122 [108,5; 125]	113 [112,5; 119]
Гематокрит, %, Ме [Q ₁ ; Q ₃] Hematocrit, %, Me [Q ₁ ; Q ₃]		31,95 [29,57; 32,9]***	36,0 [32,58; 37,95]	35,5 [33,75; 36,55]
Количество эритроцитов, ×10 ¹² /л, Ме [Q ₁ ; Q ₃] Erythrocyte count, ×10 ¹² /L, Me [Q ₁ ; Q ₃]		3,58 [3,38; 3,75]***	3,85 [3,76; 3,94]	4,02 [3,77; 4,15]
Количество тромбоцитов, ×10 ⁹ /л, Ме [Q ₁ ; Q ₃] Platelet count, ×10 ⁹ /L, Me [Q ₁ ; Q ₃]		198 [138,25; 266,25]	203 [188,75; 241,75]	220 [172,5; 242]
Общий белок, г/л, Ме [Q ₁ ; Q ₃] Total protein, g/L, Me [Q ₁ ; Q ₃]		60,1 [56; 61,75]**	64,5 [62,25; 69,67]	70 [68,5; 70,75]
Альбумин, г/л, Ме [Q ₁ ; Q ₃] Albumin, g/L, Me [Q ₁ ; Q ₃]		33,5 [30; 34,9]	35 [32,5; 36,75]	–
Глюкоза, ммоль/л, Ме [Q ₁ ; Q ₃] Glucose, mmol/L, Me [Q ₁ ; Q ₃]		5,7 [4,6; 6,5]	5,4 [4,2; 6,2]	5,4 [4,4; 6,0]
Креатинин, мкмоль/л, Ме [Q ₁ ; Q ₃] Creatinine, μmol/L, Me [Q ₁ ; Q ₃]		72,45 [65,02; 87,8]	72 [64,25; 77]	65 [62; 68]
Мочевина, ммоль/л, Ме [Q ₁ ; Q ₃] Urea, mmol/L, Me [Q ₁ ; Q ₃]		4,1 [3,5; 4,6]	3,65 [2,9; 4,93]	3,9 [3,9; 3,9]
Аспартатаминотрансфераза ЕД/л, Ме [Q ₁ ; Q ₃] Aspartate aminotransferase, U/L, Me [Q ₁ ; Q ₃]		25 [19; 30,25]**	12,5 [11,0; 14,75]	18 [15,75; 20,75]

Таблица 1 (окончание). Клиническая характеристика и лабораторные данные обследованных женщин.**Table 1 (ending).** Clinical characteristics and laboratory data of women examined.

Показатель Parameter	Группа Group	Презеклампсия Preeclampsia n = 13	Задержка роста плода Fetal growth retardation n = 12	Контрольная группа Control group n = 19
Аланинаминотрансфераза, ЕД/л, Ме [Q ₁ ; Q ₃] Alanine aminotransferase, U/L, Me [Q ₁ ; Q ₃]		15 [10,11; 23,87]	15 [11,75; 22,0]	16 [11,5; 18,5]
Лактатдегидрогеназа, ЕД/л, Ме [Q ₁ ; Q ₃] Lactate dehydrogenase, U/L, Me [Q ₁ ; Q ₃]		274,75 [216,32; 315,5]	275 [275; 275]	28 [28; 28]
Активированное частичное тромбопластиновое время, с, Ме [Q ₁ ; Q ₃] Activated partial thromboplastin time, s, Me [Q ₁ ; Q ₃]		28,2 [26,85; 30,45]	–	26,45 [25,88; 27,03]
Протромбиновое время, с, Ме [Q ₁ ; Q ₃] Prothrombin time, s, Me [Q ₁ ; Q ₃]		10,45 [9,83; 11,05]*	–	14,35 [14,22; 14,47]
Тромбиновое время, с, Ме [Q ₁ ; Q ₃] Thrombin time, s, Me [Q ₁ ; Q ₃]		18,9 [16,8; 20,6]	–	16,2 [15,9; 16,5]
Фибриноген, г/л, Ме [Q ₁ ; Q ₃] Fibrinogen, g/L, Me [Q ₁ ; Q ₃]		4,46 [4,11; 4,94]	4,2 [3,74; 4,59]	3,73 [3,66; 3,81]
Нарушение плацентарно-маточного кровообращения, n (%) Placental-uterine circulation disorders, n (%)		1 (7,7)*	12 (100,0)	–
Задержка роста плода, n (%) Fetal growth retardation, n (%)		6 (46,2)	12 (100,0)	–

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ – различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой;

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ – различия статистически значимы по сравнению с группой с задержкой роста плода.

Note: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ – significant differences compared with control group; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ – significant differences compared with fetal growth retardation group.

Сравнительный анализ уровней артериального давления (АД) выявил статистически значимые различия между группами обследованных. Так, женщины из группы ПЭ имели наибольшие значения систолического (САД) и диастолического (ДАД) давления по сравнению с группой ЗРП ($p < 0,05$ и $p < 0,05$, соответственно) и контрольной группой ($p < 0,01$ и $p < 0,001$, соответственно). Данные отличия укладываются в общепринятые представления о ПЭ и являются патогномоничными для данного осложнения беременности.

Установленные достоверные различия в отношении некоторых показателей общеклинического и биохимического анализов крови между группами обследованных не являются клинически значимыми и не могут быть предметом множественного сравнения.

Оценка перинатальных исходов и неонатальной заболеваемости представлена в **таблице 2**.

Все беременные, включенные в исследование, были родоразрешены в среднем в 39,19 [37,11; 40,5] нед беременности; 11 (25 %) беременных из числа обследованных женщин были родоразрешены путем операции кесарева сечения. Обращают на себя внимания достоверные отличия между группами по массе тела новорожденных. Так, в группе ПЭ данный показатель в среднем составил 3230 г, в группе ЗРП – 2355 г, в группе контроля – 3720 г. Все участницы исследования имели сопоставимые показатели в отношении клинического статуса новорожденных по шкале Апгар. Группы сравнения были сопоставимы по показателю неонатальной заболеваемости, при этом имею-

щаяся тенденция к увеличению процента патологии новорожденных детей в группе женщин с ПЭ не достигала статистической значимости.

Профиль экспрессии плацентарных микроРНК участниц исследования / Placental miRNAs expression profile in study participants

Результаты исследования плацентарного транскриптома позволили выявить ряд особенностей у пациенток с осложненным и неосложненным течением беременности (**рис. 1, 2**).

Выполненный ПЦР-анализ указал на отсутствие экспрессии анализируемых miR-210-3p, miR-320-3p, miR-1304-5p и miR-375-5p в образцах ткани плаценты пациенток с ЗРП (**рис. 1: a, b, c, d**). Статистически значимых различий в содержании плацентарных микроРНК у пациенток с ЗРП по сравнению с пациентками с ПЭ и здоровыми женщинами не выявлено, что согласуется с результатами работы R. Inno с соавт., которые проанализировали специфическую плацентарную сигнатуру микроРНК (miRNome) при некоторых поздних осложнениях беременности (ПЭ, гестационный диабет, ЗРП, макросомия плода) и указали на изменения транскриптома именно при ПЭ [23].

Проведенное профилирование в нашем исследовании позволило идентифицировать все 12 изучаемых молекул микроРНК в плацентарной ткани женщин с ПЭ. Стоит отметить, что данные изменения в группе женщин с ПЭ носили разнонаправленный характер, при этом значимые изменения

Таблица 2. Перинатальные исходы и неонатальная заболеваемость в группах обследованных.

Table 2. Perinatal outcomes and neonatal morbidity in the examined groups.

Показатель Parameter	Группа Group	Презекламсия Preeclampsia n = 13	Задержка роста плода Fetal growth retardation n = 12	Контрольная группа Control group n = 19
Перинатальные исходы / Perinatal outcomes				
Срок родоразрешения, нед, Ме [Q ₁ ; Q ₃] Delivery time, weeks, Me [Q ₁ ; Q ₃]		39,57 [37,57; 40,43]	38 [37,11; 38,36]**	40 [39,21; 40,5]
Метод родоразрешения, n (%) / Delivery method, n (%): самопроизвольные роды / spontaneous delivery кесарево сечение / caesarean section		6 (46,2) 7 (53,8)	8 (66,7) 4 (33,3)	19 (100,0) –
Пол плода, n (%) / Fetal gender, n (%): мужской / male женский / female		5 (38,5) 8 (61,5)	2 (16,7) 10 (83,3)	2 (16,7) 7 (36,8)
Масса тела ребенка при рождении, г, Ме [Q ₁ ; Q ₃] Child body weight at birth, g, Me [Q ₁ ; Q ₃]		3230 [2870; 3580]**	2355 [2172,5; 2465]***	3720 [3450; 3975]
Оценка по шкале Апгар, n (%) / Apgar score, n (%): 8–10 баллов / 8–10 points < 6–7 баллов / < 6–7 points		4 (30,8) 9 (69,2)	6 (50,0) 6 (50,0)	19 (100,0) –
Неонатальная заболеваемость / Neonatal morbidity				
Респираторный дистресс-синдром, n (%) Respiratory distress syndrome, n (%)		1 (7,7)	–	–
Врожденная пневмония, n (%) Congenital pneumonia, n (%)		2 (15,4)	–	–
Церебральная депрессия плода, n (%) Fetal cerebral depression, n (%)		2 (15,4)	1 (8,3)	–
Неонатальная желтуха, n (%) Neonatal jaundice, n (%)		1 (7,7)	–	–
Транзиторное тахипноэ у новорожденного, n (%) Neonate transient tachypnea, n (%)		1 (7,7)	–	–
Дыхательная недостаточность у новорожденного, n (%) Respiratory failure in a newborn, n (%)		2 (15,4)	–	–
Врожденная инфекционная болезнь неуточненная, n (%) Congenital infectious disease, unspecified, n (%)		1 (7,7)	–	–

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ – различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой; * $p < 0,05$ – различия статистически значимы по сравнению с группой с задержкой роста плода.

Note: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ – significant differences compared with control group; * $p < 0,05$ – significant differences compared with fetal growth retardation group.

определены лишь в отношении 4 микроРНК. Так, содержание miR-517a-3p ($p = 0,025$), miR-517c-3p ($p = 0,036$), miR-574-5p ($p = 0,015$) было статистически значимо ниже по сравнению с группой женщин с физиологически протекающей беременностью (рис. 2: f, g, h), в то время как концентрация miR-517a-3p, напротив, была повышена ($p = 0,046$).

В своей работе L. Anton с соавт. указывают на вовлеченность miR-517a-3p и miR-517c-3p в развитие ПЭ посредством индукции изменений развития ворсинчатого древа и сосудистой системы ворсин в I триместре беременности. Показано, что повышенная экспрессия молекул семейства miR-517 приводит к снижению инвазии трофобласта, увеличению экспрессии гена TNF-сигнального пути (TNFSF15) и высвобождению антиангиогенного белка растворимой fms-подобной тирозинкиназы 1 (англ. soluble fms-like tyrosine kinase 1, sFLT1) [8]. При этом низкие уровни экспрессии рас-

сматриваемых молекул, напротив, ассоциированы с процессами клеточной пролиферации и ангиогенеза. Обнаруженное нами статистически значимое снижение miR-517a-3p и miR-517c-3p в плаценте у пациенток с ПЭ, по-видимому, связано с плацентарной дисфункцией, характерной для данной патологии беременности, и происходит в рамках компенсаторных реакций.

В аспекте акушерско-гинекологической патологии miR-574 традиционно рассматривается в качестве ключевого модулятора эндотелиальной дисфункции. Так, в работе S. Lip с соавт. показан ингибирующий потенциал miR-574-5p в отношении процессов миграции и пролиферации эндотелиоцитов, а также репарации поврежденной поверхности [11]. В нашем исследовании продемонстрировано снижение экспрессированности miR-574-3p и miR-574-5p в образцах ткани плаценты пациенток с ПЭ, что может объясняться фенотипической гетерогенностью данной патологии.

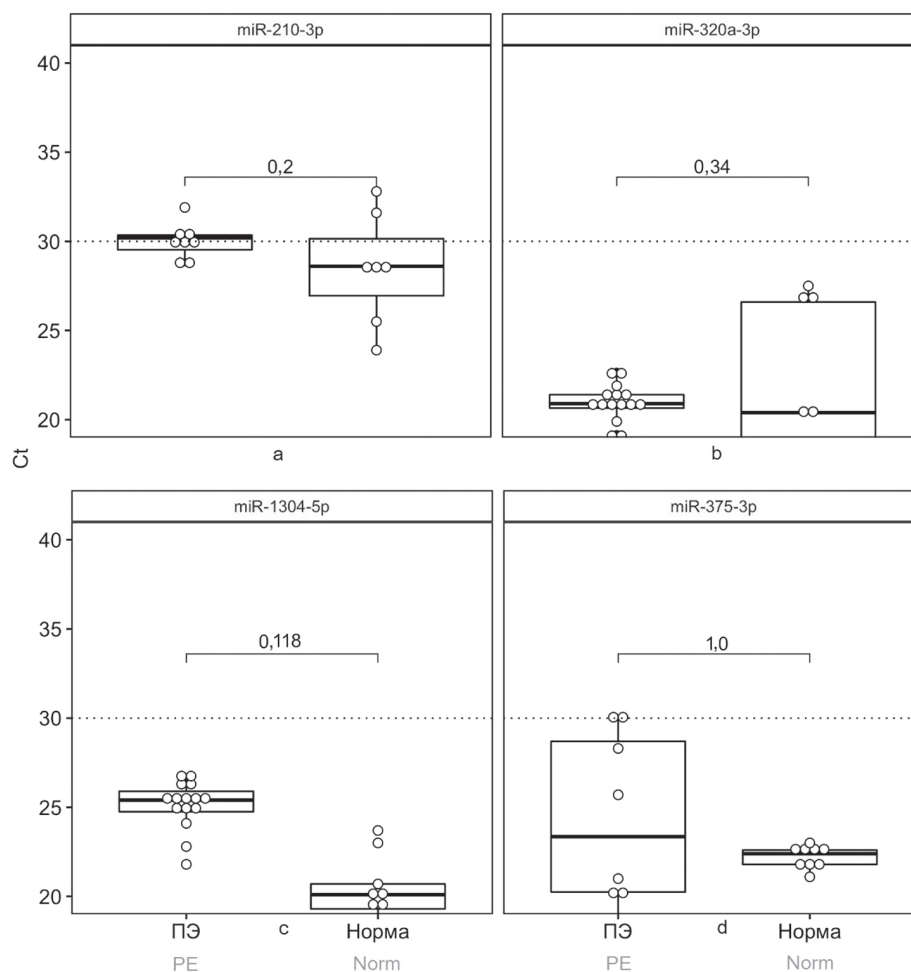


Рисунок 1. Сравнительный анализ экспрессии микроРНК в образцах плацентарной ткани у пациенток с преэклампсией и женщин контрольной группы.

Примечание: ПЭ – группа женщин с преэклампсией; норма – группа клинически здоровых женщин; а–д – уровни экспрессии miR-210-3p, miR-320a-3p, miR-1304-5p, miR-375-5p.

Figure 1. Comparative analysis of microRNA expression in placental tissue samples from patients with preeclampsia and women from control group.

Note: PE – group of women with preeclampsia; norm – group of clinically healthy women; a–d – expression levels of miR-210-3p, miR-320a-3p, miR-1304-5p, miR-375-5p.

Обнаруженные изменения указывают на отсутствие развития выраженного повреждения эндотелия и эндотелиальной дисфункции у пациенток с умеренной поздней ПЭ, которые в рамках данной работы составили большую часть группы исследования.

Интерес представляют также результаты нашего исследования, полученные в отношении miR-20a-5p. Повышенные уровни экспрессированности плацентарной miR-20a-5p у женщин с ПЭ согласуются с результатами ранее опубликованных исследований [24–26]. Известно, что miR-20a-5p принимает участие в процессах миграции, дифференцировки и пролиферации трофобласта, ангиогенеза. W. Wang с соавт. сообщают, что активация miR-20a способна нарушать ремоделирование спиральных сосудов во время плацентации за счет подавления сигналинга в системе EphrinB2/EphB4 [24]. Согласно данным литературы, дисрегуляция данной микроРНК также имеет место при кардио-

васкулярных нарушениях и инфаркте миокарда [27].

Результаты проведенной работы позволили установить, что развитие ПЭ сопровождается явной дисрегуляцией микроРНК, ассоциированных с процессами изменения морфофункциональных свойств трофобласта, воспалительными реакциями, сердечно-сосудистыми и метаболическими заболеваниями. Учитывая гетерогенность форм ПЭ у женщин, включенных в исследование, можно предположить общность ряда молекулярных механизмов в развитии различных клинических фенотипов данной патологии.

Известно, что большинство ученых относят ПЭ и ЗРП к истинно «плацентарным осложнениям». Данные суждения косвенно подтверждаются результатами текущего исследования. Несмотря на отсутствие статистической значимости в профиле экспрессии плацентарных микроРНК в группе ЗРП, показан однонаправленный характер изменений

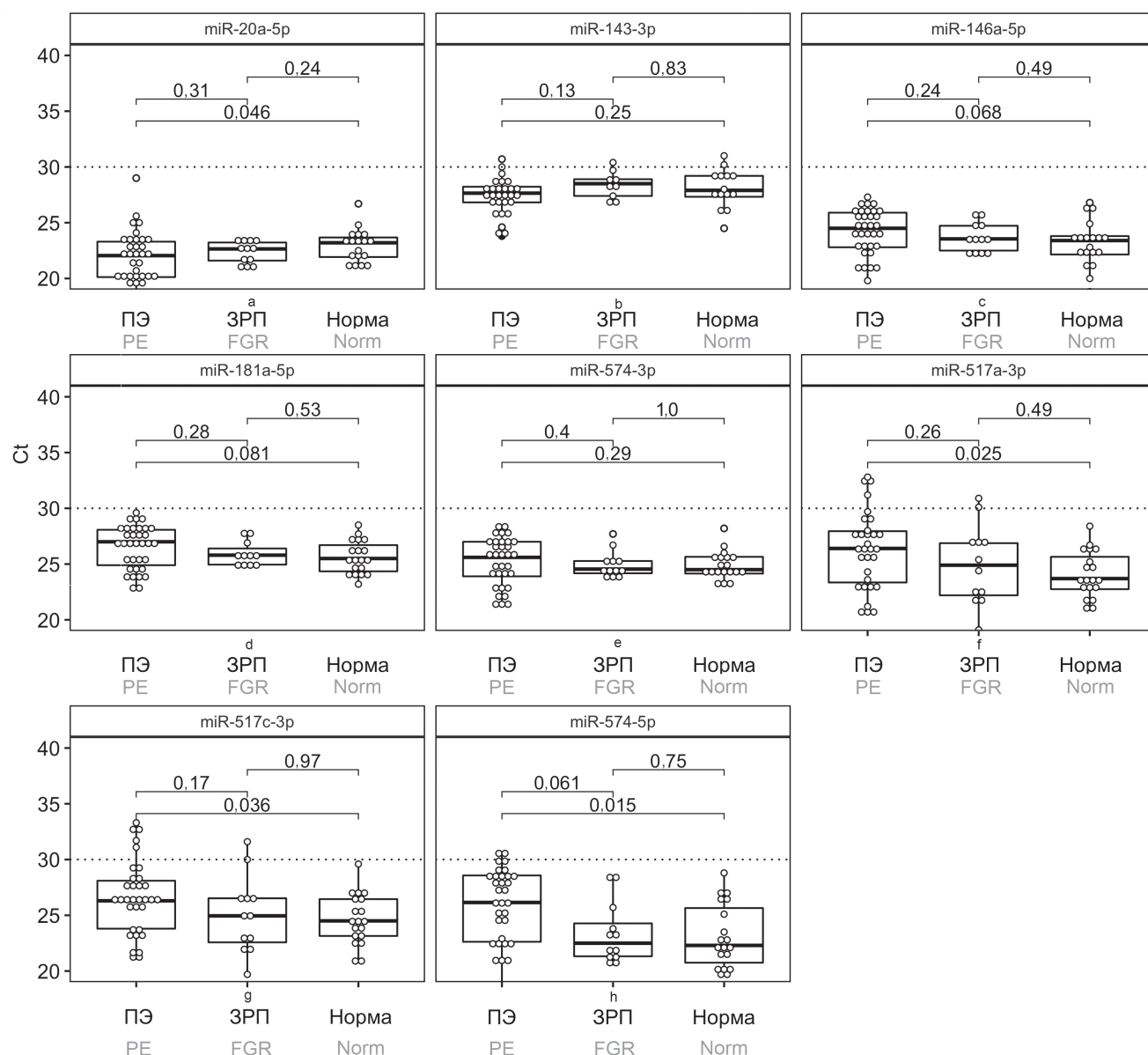


Рисунок 2. Сравнительный анализ экспрессии микроРНК в образцах плацентарной ткани у пациенток с преэклампсией, задержкой роста плода и женщин контрольной группы.

Примечание: ПЭ – группа женщин с преэклампсией; ЗРП – группа женщин с задержкой роста плода; норма – группа клинически здоровых женщин; а–h – уровни экспрессии miR-20a-5p, miR-143-3p, miR-146a-5p, miR-181a-5p, miR-574-3p, miR-517a-3p, miR-375-3p, miR-517c-3p, miR-574-5p.

Figure 2. Comparative analysis of microRNA expression in placental tissue samples from patients with preeclampsia, fetal growth retardation and women from control group.

Note: PE – group of women with preeclampsia; FGR – group of women with fetal growth retardation; norm – group of clinically healthy women; a–h – expression levels of miR-20a-5p, miR-143-3p, miR-146a-5p, miR-181a-5p, miR-574-3p, miR-517a-3p, miR-375-3p, miR-517c-3p, miR-574-5p.

экспрессии микроРНК в обеих группах женщин с осложненным течением и исходом беременности.

Закключение / Conclusion

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что осложнения беременности характеризуются специфическими молекулярными изменениями на уровне плацентарного транскриптома. Установленные в работе aberrantные значения уровней экспрессии miR-517a-3p, miR-517c-3p, miR-574-5p,

miR-20a-5p в плазме крови пациенток с ПЭ указывают на вовлеченность микроРНК в развитие заболевания и подтверждают данные о ключевом значении плацентарной дисфункции в патогенезе данной патологии.

Полученные результаты относительно динамики содержания микроРНК требуют дальнейшей верификации на большей выборке пациентов с применением альтернативных биотехнологических методов для уточнения влияния идентифицированных молекул на регуляторные сигнальные пути.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 05.06.2023. В доработанном виде: 15.06.2023.	Received: 05.06.2023. Revision received: 15.06.2023.
Принята к печати: 22.06.2023. Опубликована онлайн: 27.06.2023.	Accepted: 22.06.2023. Published online: 27.06.2023.
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 interests.
Финансирование	Funding
Исследование проведено без финансовой поддержки.	The study was conducted without financial support.
Согласие пациентов	Patient consent
Получено.	Obtained.
Ограничения	Restrictions
К ограничениям данной работы следует отнести небольшой размер выборки, что могло оказать влияние на статистическую силу исследования.	The limitations of this work include the small sample size, which may have affected the statistical power of the study.
Одобрение этического комитета	Ethics approval
Исследование одобрено локальным этическим комитетом Института «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» (структурное подразделение ФГАОУ ВО КФУ им. В.И. Вернадского), протокол № 4 от 20.04.2022.	The study was approved by the Local Ethics Committee of the Institute "Georgievsky Medical Academy", Vernadsky Crimean Federal University, Protocol № 4 dated of April 20, 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 месяца 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., 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>.
- Радзинский В.Е., Милованов А.П., Ордянц И.М. и др. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности. Под ред. В.Е. Радзинского, А.П. Милованова. М.: МИА, 2004. 393 с.
- Malhotra A., Allison B.J., Castillo-Melendez M. et al. Neonatal morbidities of fetal growth restriction: pathophysiology and impact. *Front Endocrinol.* 2019;10:55. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00055>.
- Hafner E., Metzenbauer M., Höfner D. et al. Placental growth from the first to the second trimester of pregnancy in SGA-foetuses and pre-eclamptic pregnancies compared to normal foetuses. *Placenta.* 2003;24(4):336–42. <https://doi.org/10.1053/plac.2002.0918>.
- Tsochandaridis M., Nasca L., Toga C., Levy-Mozziconacci A. Circulating microRNAs as clinical biomarkers in the predictions of pregnancy complications. *Biomed Res Int.* 2015;2015:294954. <https://doi.org/10.1155/2015/294954>.
- Ilijas J.D., Guanzon D., Efekey O. et al. Review: bio-compartmentalization of microRNAs in exosomes during gestational diabetes mellitus. *Placenta.* 2017;54:76–82. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2016.12.002>.
- 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>.
- 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>.
- 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>.
- 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>.
- 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>.
- 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>.
- 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>.
- 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>.
- Winger E.E., Reed J.L., Ji X. et al. MicroRNAs isolated from peripheral blood in the first trimester predict spontaneous preterm birth. *PLoS One.* 2020;15(8):e0236805. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236805>.
- Kochhar P., Vukku M., Rajashekhar R. et al. MicroRNA signatures

associated with fetal growth restriction: a systematic review. *Eur J Clin Nutr.* 2022;76(8):1088–102. <https://doi.org/10.1038/s41430-021-01041-x>.

18. 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>.
19. 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>.
20. 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>.
21. 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: 25.05.2023].
22. 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:

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., 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>.
3. Radzinsky V.E., Milovanov A.P., Ordians I.M. et al. Extraembryonic and amniotic structures in normal and complicated pregnancy. Eds. V.E. Radzinsky, A.P. Milovanov. [Ekstraembrional'nye i okoloplodnye struktury pri normal'noj i oslozhnennoj beremennosti]. Moscow: MIA, 2004. 393 p. (In Russ.).
4. Malhotra A., Allison B.J., Castillo-Melendez M. et al. Neonatal morbidities of fetal growth restriction: pathophysiology and impact. *Front Endocrinol.* 2019;10:55. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00055>.
5. Hafner E., Metzenbauer M., Höfinger D. et al. Placental growth from the first to the second trimester of pregnancy in SGA-foetuses and pre-eclamptic pregnancies compared to normal foetuses. *Placenta.* 2003;24(4):336–42. <https://doi.org/10.1053/plac.2002.0918>.
6. Tsochandaridis M., Nasca L., Toga C., Levy-Mozziconacci A. Circulating microRNAs as clinical biomarkers in the predictions of pregnancy complications. *Biomed Res Int.* 2015;2015:294954. <https://doi.org/10.1155/2015/294954>.
7. Iljas J.D., Guanzon D., Elfeky O. et al. Review: bio-compartmentalization of microRNAs in exosomes during gestational diabetes mellitus. *Placenta.* 2017;54:76–82. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2016.12.002>.
8. 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>.
9. 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 BiolSci.* 2014;10(9):973–82. <https://doi.org/10.7150/ijbs.9088>.
10. 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>.
11. 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>.
12. 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>.
13. Luo R., Shao X., Xu P. et al. MicroRNA-210 contributes to preeclampsia

http://disuria.ru/_id/11/1152_kr22036p5MZ.pdf. [Дата обращения: 25.05.2023].

23. Inno R., Kikas T., Lillepea K., Laan M. Coordinated expressional landscape of the human placental miRNome and transcriptome. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:697947. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.697947>.
24. Wang W., Feng L., Zhang H. et al. Preeclampsia up-regulates angiogenesis-associated microRNA (i.e., miR-17, -20a, and -20b) that target ephrin-B2 and EPHB4 in human placenta. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(6):e1051–e1059. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3131>.
25. Zhang C., Li Q., Ren N. et al. Placental miR-106a-363 cluster is dysregulated in preeclamptic placenta. *Placenta.* 2015;36(2):250–52. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2014.11.020>.
26. Ishibashi O., Ohkuchi A., Ali M.M. et al. Hydroxysteroid (17-β) dehydrogenase 1 is dysregulated by miR-210 and miR-518c that are aberrantly expressed in preeclamptic placentas: a novel marker for predicting preeclampsia. *Hypertension.* 2012;59(2):265–73. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.180232>.
27. 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;137:12–140. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2015.11.032>.
- by downregulating potassium channel modulatory factor 1. *Hypertension.* 2014;64(4):839–45. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03530>.
14. 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>.
15. 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>.
16. Winger E.E., Reed J.L., Ji X. et al. MicroRNAs isolated from peripheral blood in the first trimester predict spontaneous preterm birth. *PLoS One.* 2020;15(8):e0236805. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236805>.
17. Kochhar P., Vukku M., Rajashekhar R. et al. MicroRNA signatures associated with fetal growth restriction: a systematic review. *Eur J Clin Nutr.* 2022;76(8):1088–102. <https://doi.org/10.1038/s41430-021-01041-x>.
18. 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>.
19. 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>.
20. 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>.
21. 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 zdravooхранeniya Rossijskoj Federacii, 2021. 54 p. (In Russ.). Available at: http://disuria.ru/_id/10/1046_kr21010016MZ.pdf. [Accessed: 25.05.2023].
22. 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 zdravooхранeniya Rossijskoj Federacii, 2022. 47 p. (In Russ.). Available at: http://disuria.ru/_id/11/1152_kr22036p5MZ.pdf. [Accessed: 25.05.2023].
23. Inno R., Kikas T., Lillepea K., Laan M. Coordinated expressional landscape of the human placental miRNome and transcriptome. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:697947. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.697947>.
24. Wang W., Feng L., Zhang H. et al. Preeclampsia up-regulates

- angiogenesis-associated microRNA (i.e., miR-17, -20a, and -20b) that target ephrin-B2 and EPHB4 in human placenta. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(6):e1051–e1059. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3131>.
25. Zhang C., Li Q., Ren N. et al. Placental miR-106a-363 cluster is dysregulated in preeclamptic placenta. *Placenta.* 2015;36(2):250–52. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2014.11.020>.
26. Ishibashi O., Ohkuchi A., Ali M.M. et al. Hydroxysteroid (17- β) dehydrogenase 1 is dysregulated by miR-210 and miR-518c that are aberrantly expressed in preeclamptic placentas: a novel marker for predicting preeclampsia. *Hypertension.* 2012;59(2):265–73. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.180232>.
27. 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;137:12–140. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2015.11.032>.

Сведения об авторах:

Умерова Мавиле Джеляловна – студент Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Симферополь, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6572-4964>.

Алядинова Сафинар Серверовна – студент Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Симферополь, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1298-867X>.

Хонджонова Мухайе Джамшедовна – студент Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Симферополь, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5840-6840>.

Балакадашева Разия Аманет кызы – студент Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Симферополь, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-1593-4207>.

Менаджиев Эдем Энверович – студент Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Симферополь, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-0571-1926>.

Харчук Дарья Игоревна – студент Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Симферополь, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4502-5967>.

Леус Даниил Олегович – студент Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Симферополь, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4502-5967>.

Ислямова Гузель Исмаил кызы – студент Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Симферополь, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7466-7682>.

Ислямова Мерджан Исмаил кызы – студент Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Симферополь, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0203-0735>.

Абкаримова Сабина Ленуровна – студент ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет», Краснодар, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2743-8465>.

Касабян Диана Суреновна – студент ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет», Краснодар, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5076-3506>.

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

About the authors:

Mavile D. Umerova – Student, Institute "Georgievsky Medical Academy", Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6572-4964>.

Safinar S. Alyadinova – Student, Institute "Georgievsky Medical Academy", Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1298-867X>.

Muhayo J. Khonjonova – Student, Institute "Georgievsky Medical Academy", Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5840-6840>.

Raziya A. Balakadasheva – Student, Institute "Georgievsky Medical Academy", Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-1593-4207>.

Edem E. Menadzhiev – Student, Institute "Georgievsky Medical Academy", Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-0571-1926>.

Daria I. Kharchuk – Student, Institute "Georgievsky Medical Academy", Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-3593-2578>.

Daniil O. Leus – Student, Institute "Georgievsky Medical Academy", Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4502-5967>.

Guzel I. Islyamova – Student, Institute "Georgievsky Medical Academy", Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7466-7682>.

Merdzhan I. Islyamova – Student, Institute "Georgievsky Medical Academy", Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0203-0735>.

Sabina L. Abkarimova – Student, Kuban State University, Krasnodar, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2743-8465>.

Diana S. Kasabyan – Student, Kuban State University, Krasnodar, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5076-3506>.

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