

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

# АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих  
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2024 • том 18 • № 3

OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2024 Vol. 18 No 3

<https://gynecology.ru>

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: [info@irbis-1.ru](mailto:info@irbis-1.ru).

<https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.521>

# Прогнозирование и ранняя диагностика преэклампсии на основе оценки транскриптомного профиля

А.В. Мельник<sup>1</sup>, В.Е. Соловьева<sup>1</sup>, Ю.О. Яценко<sup>1</sup>, А.Е. Филиппова<sup>1</sup>, Э.Г. Асрян<sup>1</sup>,  
Т.Э. Сейтумеров<sup>1</sup>, Е.Р. Мышак<sup>1</sup>, Ю.А. Чернышева<sup>1</sup>, С.А. Зиядинова<sup>1</sup>,  
В.О. Кононенко<sup>1</sup>, М.Р. Кадырова<sup>1</sup>, А.А. Денисенко<sup>1</sup>, К.Т. Исмагилова<sup>1</sup>,  
Д.В. Мушинский<sup>1</sup>, Л.Е. Сорокина<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»;  
Россия, 295051 Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии  
имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;  
Россия, 117997 Москва, ул. Академика Опарина, д. 4;

<sup>3</sup>ЗАО «Медицинский центр в Коломенском»; Россия, 115533 Москва, ул. Высокая, д. 19, корп. 2

**Для контактов:** Лея Евгеньевна Сорокина, e-mail: [leya.sorokina@mail.ru](mailto:leya.sorokina@mail.ru)

## Резюме

**Цель:** разработать модель прогнозирования преэклампсии (ПЭ) на основании клинически наиболее значимых дифференциально экспрессируемых плазматических микроРНК.

**Материалы и методы.** Проведено проспективное наблюдательное сравнительное исследование в параллельных группах. В исследование включены 62 женщины, разделенные на 2 группы: 32 пациентки с ПЭ и 30 клинически здоровых женщин с неосложненным течением беременности. Транскриптомный анализ для идентификации дифференциально экспрессируемых микроРНК в плазме крови выполнен с помощью секвенирования нового поколения (англ. next generation sequencing, NGS).

**Результаты.** Расчет отношений рисков развития ПЭ позволил идентифицировать 14 плазменных микроРНК, оказывающих влияние на развитие ПЭ. Ассоциированные с ПЭ микроРНК hsa-miR-103a-3p, hsa-miR-451a и hsa-miR-516a-5p обладают высокой диагностической ценностью при сочетанном определении уровня их экспрессии в плазме крови беременных на ранних сроках.

**Заключение.** Разработанная прогностическая модель может быть применена к беременным, входящим в группу риска по развитию ПЭ, что в перспективе позволит снизить акушерские осложнения и улучшить перинатальные исходы.

**Ключевые слова:** осложнения беременности, преэклампсия, ПЭ, транскриптом, микроРНК, прогностическая модель, ранняя диагностика

**Для цитирования:** Мельник А.В., Соловьева В.Е., Яценко Ю.О., Филиппова А.Е., Асрян Э.Г., Сейтумеров Т.Э., Мышак Е.Р., Чернышева Ю.А., Зиядинова С.А., Кононенко В.О., Кадырова М.Р., Денисенко А.А., Исмагилова К.Т., Мушинский Д.В., Сорокина Л.Е. Прогнозирование и ранняя диагностика преэклампсии на основе оценки транскриптомного профиля. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2024;18(3):316–327. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.521>.

## Transcriptomic profile assessment for preeclampsia prediction and early diagnostics

Anastasia V. Melnik<sup>1</sup>, Valeria E. Solovyova<sup>1</sup>, Yulia O. Yatsenko<sup>1</sup>, Anna E. Filippova<sup>1</sup>, Elen G. Asryan<sup>1</sup>, Tair E. Seitumerov<sup>1</sup>,  
Elena R. Myshak<sup>1</sup>, Yulia A. Chernysheva<sup>1</sup>, Sevilya A. Ziyadinova<sup>1</sup>, Vladislava O. Kononenko<sup>1</sup>, Medine R. Kadyrova<sup>1</sup>,  
Alina A. Denisenko<sup>1</sup>, Karina T. Ismagilova<sup>1</sup>, Daniil V. Mushinsky<sup>1</sup>, Leya E. Sorokina<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Vernadsky Crimean Federal University; 5/7 Lenin Avenue, Simferopol 295051, Russia;



## Введение / Introduction

На сегодняшний день достоверно установлено, что преэклампсия (ПЭ), представляя собой мультифакторную патологию, является результатом суммарного воздействия различных факторов – генетических, эпигенетических, иммунологических, средовых и др. [1, 2]. Учитывая влияние ПЭ на демографические показатели, одной из ключевых задач современной акушерско-гинекологической службы является персонализированное прогнозирование возможных осложнений беременности для минимизации рисков репродуктивных потерь и снижения материнской и перинатальной смертности [3]. Подобная превентивная и риск-ориентированная стратегия при работе с женщинами репродуктивного возраста должна основываться на индивидуальной оценке факторов риска, имеющих теоретическое обоснование с точки зрения доказательной медицины [4, 5].

В настоящее время основной сохраняющейся тенденцией является поиск доступных малоинвазивных биомаркеров, с помощью которых можно прогнозировать развитие и тяжесть ПЭ на ранних сроках беременности. При этом фокус большинства современных исследований направлен на изучение комплекса анамнестических, клинических и биохимических предикторов развития данной патологии [6, 7]. Несмотря на многолетнюю историю изучения вопроса, недостаток знаний в отношении этиопатогенеза ПЭ все еще остаётся ключевым фактором, значительно ограничивающим возможность эффективного прогнозирования патологии на ранних этапах.

Сегодня благодаря стремительному развитию «омиксных» технологий стало возможным изменить вектор фундаментальных исследований и расширить представления о механизмах развития ПЭ на молекулярном уровне [8].

В этом аспекте особое внимание привлекают молекулы микроРНК, представляющие собой важные элементы посттранскрипционного контроля экспрессии генов в различных клетках и тканях [9]. Экспоненциальный рост числа исследований в области транскриптомики позволил оценить регуляторный потенциал микроРНК в отношении реализации процессов воспаления, оксидантного стресса, клеточного цикла, апоптоза, иммунной и эндотелиальной дисфункции [10]. Указанные биологические процессы традиционно рассматриваются как основные патогенетические звенья плацентарной недостаточности, приводящие к клиническим проявлениям ПЭ.

Принимая во внимание возможность обнаружения микроРНК во всех биологических жидкостях [11], активной областью исследований является поиск и идентификация новых молекул, вовлеченных в развитие ПЭ, которые могли бы стать новыми неинвазивными биомаркерами данной акушерской патологии. Открываю-

щаяся перспектива предоставляет новые возможности не только для разработки инновационных диагностических инструментов ПЭ, но и делает возможным расширение спектра терапевтических возможностей.

**Цель:** разработать модель прогнозирования ПЭ на основании клинически наиболее значимых дифференциально экспрессируемых плазматических микроРНК.

## Материалы и методы / Materials and Methods

### Дизайн исследования / Study design

В период 2023–2024 гг. на базе Перинатально-го центра ГБУЗ РК РКБ им. Н.А. Семашко (Симферополь) выполнено проспективное наблюдательное сравнительное исследование в параллельных группах. Включены 62 беременные, которые в последующем были рандомизированы на 2 группы: группу «преэклампсия» составили 32 пациентки с установленным соответствующим диагнозом [12]; в группу «норма» вошли 30 женщин с неосложненным течением беременности и родов.

### Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

**Критерии включения в группу «преэклампсия»:** возраст 18–45 лет; установленный диагноз ПЭ; одноплодная беременность; информированное согласие на участие в исследовании.

**Критерии включения в группу «норма»:** возраст 18–45 лет; неосложненное течение беременности и своевременные роды; информированное согласие на участие в исследовании.

**Критерии исключения:** возраст менее 18 и более 45 лет; многоплодная беременность; экстрагенитальная патология в стадии декомпенсации; отказ от участия в исследовании.

### Методы исследования / Study methods

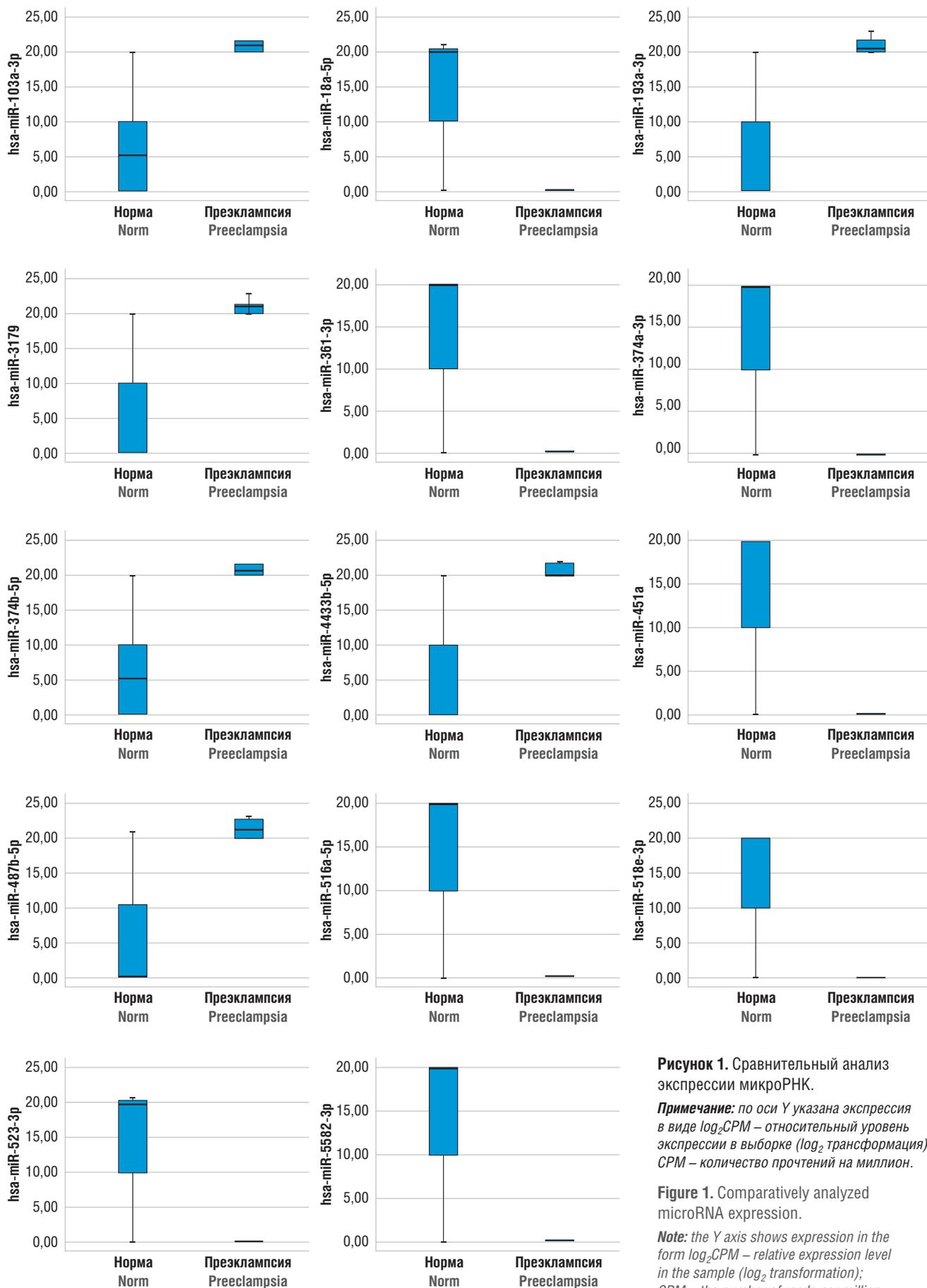
В ходе работы всем обследованным выполнен общий и гинекологический осмотр, лабораторные и инструментальные исследования, указанные в методических рекомендациях по ведению беременности [12].

Транскриптомный анализ для идентификации дифференциально экспрессируемых микроРНК в плазме крови выполнен с помощью секвенирования нового поколения (англ. next generation sequencing, NGS).

### Экстракция РНК из плазмы периферической крови / Peripheral blood plasma RNA isolation

Отбор проб крови для транскриптомного анализа осуществляли в утренние часы натощак с использованием вакуумных систем кубитального доступа в стерильные пробирки типа Vacuette® с антикоагулянтом (Greiner Bio-One, Австрия) в объеме 10 мл. Получение плазмы из венозной крови осуществлялось





**Рисунок 1.** Сравнительный анализ экспрессии микроРНК.

**Примечание:** по оси Y указана экспрессия в виде  $\log_2\text{CPM}$  – относительный уровень экспрессии в выборке ( $\log_2$  трансформация); CPM – количество прочтений на миллион.

**Figure 1.** Comparatively analyzed microRNA expression.

**Note:** the Y axis shows expression in the form  $\log_2\text{CPM}$  – relative expression level in the sample ( $\log_2$  transformation); CPM – the number of reads per million.

Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика.

Table 1. Clinical and anamnestic characteristics.

Показатель Parameter	Преэклампсия Preeclampsia n = 32	Норма Norm n = 30	p
Возраст, лет, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] / Age, years, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	29,76 [27,85; 31,67]	28,8 [25,62; 31,98]	0,594
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> , Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] / Body mass index, kg/m <sup>2</sup> , Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	31,17 [28,73; 33,62]	28,17 [26,43; 29,90]	0,045
ПЭ в анамнезе, n (%) / PE history, n (%)	3 (9,4)	0 (0)	0,231
Пренатальный скрининг: риск ПЭ высокий, n (%) / Prenatal screening: high PE risk, n (%)	20 (62,5)	0 (0)	< 0,001
Манифестация ПЭ, неделя, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] / PE manifestation, gestational age, weeks, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	33,79 [32,45; 35,12]	–	–
Ранняя ПЭ, n (%) / Early PE, n (%)	4 (12,5)	–	–
Поздняя ПЭ, n (%) / Late PE, n (%)	28 (87,5)	–	–
Умеренная ПЭ, n (%) / Moderate PE, n (%)	29 (90,6)	–	–
Тяжелая ПЭ, n (%) / Severe PE, n (%)	3 (9,4)	–	–
Задержка роста плода, n (%) / Fetal growth retardation, n (%)	3 (9,4)	–	–
САД, мм рт. ст., Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] / SBP, mm Hg, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	145 [140,0; 153,5]	115 [110; 120]	< 0,001
ДАД, мм рт. ст., Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] / DBP, mm Hg, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	90 [86; 100]	70 [60; 75]	< 0,001
Протеинурия, г/л, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] / Proteinuria, g/L, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	0,65 [0,30; 1,65]	–	–
Отеки, n (%) / Edema, n (%)	18 (56,3)	2 (10,0)	< 0,001

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ПЭ – преэклампсия; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.

Note: BMI – body mass index; PE – preeclampsia; SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure.

С помощью алгоритма пошагового включения/исключения дифференциально экспрессируемых плазматических микроРНК были построены прогностические модели развития ПЭ (табл. 2).

В последующем с использованием ROC-анализа проведена оценка прогностического качества полученных моделей (рис. 2, табл. 3).

Проведенный анализ позволяет сделать вывод, что наибольшей прогностической способностью обладает модель, включающая hsa-miR-103a-3p, hsa-miR-451a и hsa-miR-516a-5p.

## Обсуждение / Discussion

В настоящее время ПЭ рассматривается как сложное, мультисистемное и многофакторное состояние. Учитывая вклад ПЭ в показатели материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, актуальным продолжает быть поиск предикторов для ранней диагностики ПЭ, что даст в перспективе возможность своевременно провести прегравидарную подготовку и комплекс профилактических мероприятий [13].

Накоплен достаточный пул исследований, посвящённых изучению этиологических факторов, лежащих в основе ПЭ: молекулярно-генетических, иммунологических, метаболических и т. д. При этом наи-

более обоснованным подходом, безусловно, является поиск патогенетически обоснованных маркеров, вовлеченных в развитие ПЭ [14–17].

Принято считать, что развитие гестационных осложнений напрямую сопряжено с дисрегуляцией таких критических клеточных процессов как пролиферация, миграция, инвазия и апоптоз клеток трофобласта, сопровождающих неправильное развитие и функционирование плаценты во время беременности. С молекулярной точки зрения, ключевое значение в регуляции данных процессов принадлежит микроРНК, экспрессируемым в плаценте. Между тем уровень экспрессии микроРНК определяется рядом других факторов, таких как гипоксия, сигнальные пути или эпигенетические модификации [18–20]. Результаты проведенных исследований подтвердили возможность рассмотрения циркулирующих микроРНК как потенциальных биомаркеров ПЭ и продемонстрировали зависимость диагностической ценности той или иной молекулы от фенотипического варианта патологии [21]. Таким образом, необходимо продолжение исследований для уточнения особенностей патогенеза ПЭ, а также для подтверждения прогностической ценности и способности распознавания микроРНК-кандидатов.

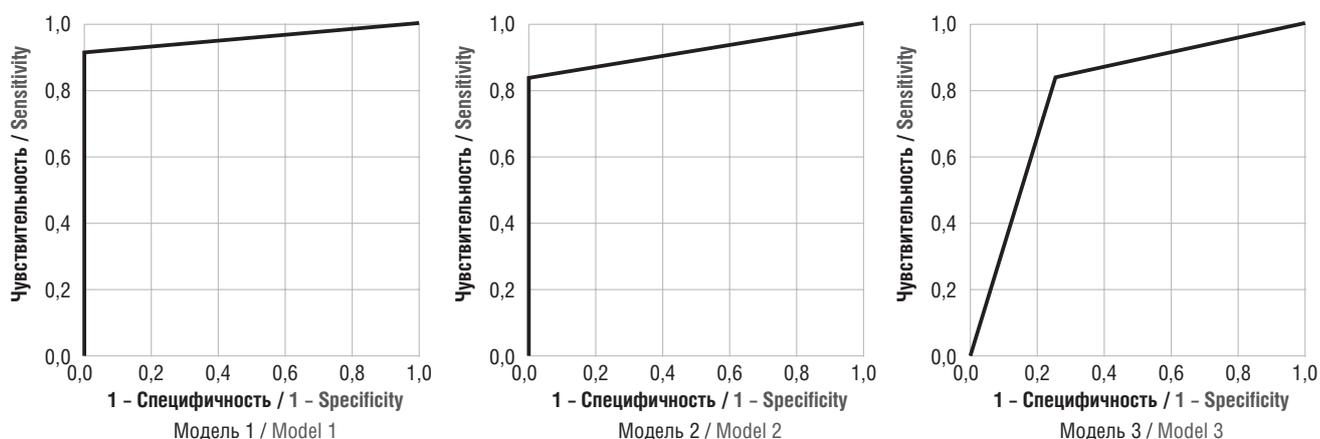
В текущем исследовании с помощью транскриптомного анализа мы исследовали профиль плаз-

**Таблица 2.** Многофакторные прогностические модели развития преэклампсии.**Table 2.** Multivariate predictive models for preeclampsia development.

микроРНК microRNA	Отношение шансов (95 % ДИ)* Odds ratio (95% CI)	p*
<b>Модель 1 / Model 1</b>		
hsa-miR-103a-3p	6,43 (6,12–6,81)	0,006
hsa-miR-497-5p	0,14 (0,13–0,14)	0,006
hsa-miR-516a-5p	0,16 (0,15–0,16)	0,006
Константа (коэффициент) / Constant (coefficient)	18,27	0,006
<b>Модель 2 / Model 2</b>		
hsa-miR-193a-3p	6,34 (1,39–19,3)	0,003
hsa-miR-5582-3p	0,16 (0,14–0,80)	0,003
hsa-miR-523-3p	0,15 (0,14–0,79)	0,003
Константа (коэффициент) / Constant (coefficient)	18,25	0,003
<b>Модель 3 / Model 3</b>		
hsa-miR-487b-5p	1,33 (1,05–6,0)	0,001
hsa-miR-18a-5p	0,75 (0,12–0,84)	0,001
Константа (коэффициент) / Constant (coefficient)	–0,01	0,741

**Примечание:** \* оценено с использованием процедуры бутстрэпа на основе 1000 выборок.

**Note:** \* estimated using bootstrap procedure based on 1000 samples.

**Рисунок 2.** ROC-кривые для созданных логистических моделей прогнозирования преэклампсии.**Figure 2.** ROC curves for generated preeclampsia prediction logistic models.**Таблица 3.** Оценка прогностической способности многофакторных моделей для прогнозирования преэклампсии.**Table 3.** Assessing the predictive power of multivariate preeclampsia prediction models

Модель Model	p	R <sup>2</sup> Кокса и Снелла Cox and Snell R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup> Нэйджелкерка Nagelkerke R <sup>2</sup>	Площадь под ROC-кривой Area under ROC curve	Чувствительность Sensitivity	Специфичность Specificity
Модель 1 Model 1	< 0,001	0,675	0,870	0,958	0,932	1,0
Модель 2 Model 2	< 0,001	0,541	0,801	0,917	0,917	0,75
Модель 3 Model 3	0,002	0,530	0,785	0,792	0,909	0,6

матических микроРНК в когорте пациенток с ПЭ в поисках потенциальных новых биомаркеров данного осложнения беременности.

В ходе проведенного глубокого секвенирования были идентифицированы 14 микроРНК, показавших координированную или не полностью координированную aberrantную экспрессию в плазме крови пациенток с ПЭ. При анализе литературных данных было установлено, что большинство из дифференциально экспрессирующихся микроРНК в группе ПЭ ассоциированы с процессом физиологической плацентации и регулируют экспрессию генов, участвующих в пролиферации, дифференцировке, инвазии, миграции, апоптозе и ангиогенезе в ткани трофобласта.

Особый интерес в контексте нашего исследования представляют данные о диагностической ценности hsa-miR-103a-3p, hsa-miR-451a и hsa-miR-516a-5p. Показано, что повышение экспрессированности hsa-miR-103a-3p повышает шансы развития ПЭ, в то время как снижение hsa-miR-451a и hsa-miR-516a-5p, напротив, минимизирует риски формирования патологии.

В отношении miR-103a-3p в литературе имеются указания на вовлеченность данной микроРНК в функционирование кардиоваскулярной системы и почек. В работе китайских коллег показано, что miR-103a-3p в эндотелиальных клетках почечных клубочков оказывает ингибирующее воздействие на экспрессию противовоспалительного гена *SNRK*. В свою очередь, снижение уровня *SNRK* было ассоциировано с воспалением и фиброзированием почечной ткани. Авторы указывают, что подобные эффекты опосредуются посредством модулирования активности оси *SNRK/NF-κB/p65* [22]. С. Zhang с соавт. в своей работе указывают на кардиопротективный потенциал miR-103a-3p, который проявляется в снижении выраженности процессов апоптоза и аутофагии клеток миокарда в условиях гипоксии. Данный эффект реализуется посредством подавления экспрессии *Atg5* и нарушения взаимодействия *Bcl-2-Bcllin-1* [23]. В другой работе группа ученых под руководством L. He установила, что активация miR-103a-3p приводит к подавлению кальцификации сосудов путем ингибирования активности транскрипционного фактора *RUNX2* [24].

Вовлеченность miR-451a в патогенез ПЭ подтверждается данными базы miRWalk, а также рядом отечественных и зарубежных исследований. Так, в работе В.С. Пакина с соавт. у пациенток с гестационным сахарным диабетом была показана aberrantная экспрессия 27 плацентарных микроРНК, при этом только в отношении hsa-miR-451a были установлены статистически значимые различия [25]. Показано, что гиперэкспрессированность в плацентарной ткани miR-451a у пациенток с ПЭ и гестационным сахарным диабетом может способствовать ингибиро-

ванию активности PI3K/AKT/mTOR-сигнального пути [26] и VEGF-опосредованного ангиогенеза на фоне нарушения окислительно-восстановительного баланса в условиях гипергликемии [27]. В свою очередь уменьшение экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (англ. vascular endothelial growth factor, VEGF) обуславливает нарушение маточно-плацентарного кровотока и приводит к развитию эндотелиальной дисфункции. В *in vitro* работе O. Ishibashi с соавт. в первичной культуре клеток трофобласта зафиксировано изменение экспрессии под влиянием гипоксии, что может указывать на вовлеченность данной микроРНК в регуляцию окислительного баланса [28]. В клиническом исследовании A.V. Timofeeva с соавт. одновременное обнаружение 3 микроРНК (*let-7d-3p*, *miR-451a* и *miR-1307-3p*), устойчивых к многократному замораживанию/оттаиванию образцов сыворотки крови, в комплексе с биохимическими маркерами – хорионическим гонадотропином человека (β-ХГЧ) и ассоциированным с беременностью протеином-A плазмы (англ. pregnancy-associated plasma protein-A, PAPP-A) и показателями инструментальных исследований (англ. Umbilical Artery Pulsatility Index, UAPI) позволило авторам создать прогностическую модель ранней и поздней ПЭ [29].

Несколько неожиданными оказались наши результаты в отношении hsa-miR-516a-5p, кодируемой генами, расположенными внутри кластеров хромосомы 19. Примечательно, что различная экспрессия паттернов микроРНК C19MC может характеризовать разные этапы беременности в зависимости от срока гестации и развития ворсинчатого дерева. Установлено, что «отцовский» C19MC кластер преимущественно экспрессируется на ранних этапах развития беременности и ассоциирован с фундаментальными процессами глубокой инвазии трофобласта и ремоделирования спиральных артерий матки. Увеличение экспрессии микроРНК кластера C19MC имеет место в случаях развития гипоксии трофобласта/плаценты, которая, как известно, является неотъемлемым патогенетическим звеном ПЭ [30]. Наши собственные данные не подтвердили наличие гиперэкспрессии miR-516a-5p у беременных с ПЭ в III триместре, что ставит под сомнение возможность изолированного ее использования в качестве маркера развития и прогрессирования данного осложнения беременности.

Таким образом, полученные в текущем исследовании результаты открывают широкие перспективы для раннего эффективного прогнозирования ПЭ с учетом индивидуальных особенностей.

## Заключение / Conclusion

МикроРНК представляют собой многообещающие биомаркеры с высоким диагностическим потенциа-

лом, которые могут использоваться в качестве индикаторов для раннего эффективного прогнозирования осложнений беременности.

Ассоциированные с ПЭ микроРНК hsa-miR-103a-3p, hsa-miR-451a и hsa-miR-516a-5p обладают высокой диагностической ценностью при сочетанном опреде-

лении уровня их экспрессии в плазме крови беременных на ранних сроках.

Разработанная прогностическая модель может быть применена к беременным, входящим в группу риска по развитию ПЭ, что в перспективе позволит снизить акушерские осложнения и улучшить перинатальные исходы.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 02.05.2024. В доработанном виде: 27.05.2024.	Received: 02.05.2024. Revision received: 27.05.2024.
Принята к печати: 03.06.2024. Опубликовано онлайн: 08.06.2024.	Accepted: 03.06.2024. Published online: 08.06.2024.
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
Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки.	The authors declare no funding.
Ограничения	Restrictions
Необходимы дальнейшие исследования на более крупных выборках с применением альтернативных молекулярно-биологических методов.	Further studies are needed on larger samples using alternative molecular biological methods.
Согласие пациентов	Patient consent
Получено.	Obtained.
Одобрение этического комитета	Ethics approval
Исследование одобрено локальным этическим комитетом Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского (структурное подразделение ФГАУ ВО КФУ им. В.И. Вернадского), протокол № 5 от 23.05.2023.	The study was approved by the Local Ethical Committee of the Order of the Red Banner of Labor Georgievsky Medical Institute (structural unit of Vernadsky Crimean Federal University), Protocol No. 5 dated of May 23, 2023.
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:

- Scholien R.R., Hopman M.T., Sweep F.C. et al. Co-occurrence of cardiovascular and prothrombotic risk factors in women with a history of preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2013;121(1):97–105. <https://doi.org/10.1097/aog.0b013e318273764b>.
- Белокрыницкая Т.Е., Фролова Н.И., Анохова Л.И. Молекулярно-генетические предикторы осложнений беременности. *Новосибирск: Наука*, 2019. 188 с.
- The global strategy for women's, children's and adolescents' health (2016–2030). *New York: United Nations*, 2015. 108 p. Режим доступа: <https://www.who.int/docs/default-source/child-health/the-global-strategy-for-women-s-children-s-and-adolescents-health-2016-2030.pdf>. [Дата обращения: 20.04.2024].
- Mészáros B., Kukor Z., Valent S. Recent advances in the prevention and screening of preeclampsia. *J Clin Med.* 2023;12(18):6020. <https://doi.org/10.3390/jcm12186020>.
- ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2019;133(1):1. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003018>.
- Tiruneh S.A., Vu T.T.T., Moran L.J. et al. Externally validated prediction models for pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2024;63(5):592–604. <https://doi.org/10.1002/uog.27490>.
- Danielli M., Thomas R.C., Gillies C.L. et al. Blood biomarkers to predict the onset of pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Heliyon.* 2022;8(11):e11226. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e11226>.
- Roberts J.M., Rich-Edwards J.W., McElrath T.F. et al; Global Pregnancy Collaboration. Subtypes of preeclampsia: recognition and determining clinical usefulness. *Hypertension.* 2021;77(5):1430–41. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14781>.
- Xie G., Chen H., He C. et al. The dysregulation of miRNAs in epilepsy and their regulatory role in inflammation and apoptosis. *Funct Integr Genomics.* 2023;23(3):287. <https://doi.org/10.1007/s10142-023-01220-y>.
- Redman C.W.G., Staff A.C., Roberts J.M. Syncytiotrophoblast stress in preeclampsia: the convergence point for multiple pathways. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2S):S907–S927. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.09.047>.
- Гареев И.Ф., Бейлерли О.А. Циркулирующие микроРНК как биомаркеры: какие перспективы? *Профилактическая медицина.* 2018;21(6):142–50. <https://doi.org/10.17116/profmed201821061142>.
- Клинические рекомендации – Преэклампсия. Эклампсия. Отеки,



- hypoxic trophoblasts. *Mol Hum Reprod.* 2007;13(4):273–9. <https://doi.org/10.1093/molehr/gam006>.
19. Ji L., Brkić J., Liu M. et al. Placental trophoblast cell differentiation: physiological regulation and pathological relevance to preeclampsia. *Mol Asp Med.* 2013;34(5):981–1023. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2012.12.008>.
  20. Seitz H., Royo H., Bortolin M.-L. et al. A large imprinted microRNA gene cluster at the mouse Dlk1-Gtl2 domain. *Genome Res.* 2004;14(9):1741–8. <https://doi.org/10.1101/gr.2743304>.
  21. Yin Y., Liu M., Yu H. et al. Circulating microRNAs as biomarkers for diagnosis and prediction of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;253:121–32. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.08.016>.
  22. Lu Q., Ma Z., Ding Y. et al. Circulating miR-103a-3p contributes to angiotensin II-induced renal inflammation and fibrosis via a SNRK/NF-κB/p65 regulatory axis. *Nat Commun.* 2019;10(1):2145. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-10116-0>.
  23. Zhang C., Zhang C., Wang H. et al. Effects of miR-103a-3p on the autophagy and apoptosis of cardiomyocytes by regulating Atg5. *Int J Mol Med.* 2019;43(5):1951–60. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2019.4128>.
  24. He L., Xu J., Bai Y. et al. MicroRNA-103a regulates the calcification of vascular smooth muscle cells by targeting runt-related transcription factor 2 in high phosphorus conditions. *Exp Ther Med.* 2021;22(3):1036. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10468>.
  25. Pakin V.S., Vashukova E.S., Kapustin R.V. et al. Peculiarities of placental microRNA expression in pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus and preeclampsia. [Ocenka urovnya mikroRNK v placente pri tyazhelom gestoze na fone gestacionnogo saharnogo diabeta]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej.* 2017;66(3):110–5. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/JOWD663110-115>.
  26. Li T., Mo X., Fu L. et al. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs on gastric cancer. *Oncotarget.* 2016;7(8):8601–12. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6926>.
  27. Madsen H., Ditzel J. Blood-oxygen transport in first trimester of diabetic pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1984;63(4):317–20. <https://doi.org/10.3109/00016348409155523>.
  28. 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>.
  29. Timofeeva A.V., Fedorov I.S., Sukhova Y.V. et al. Prediction of early- and late-onset pre-eclampsia in the preclinical stage via placenta-specific extracellular miRNA profiling. *Int J Mol Sci.* 2023;24(9):8006. <https://doi.org/10.3390/ijms24098006>.
  30. Inno R., Kikas T., Lillepea K., Laan M. Coordinated expression landscape of the human placental miRNome and transcriptome. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:697947. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.697947>.

**Сведения об авторах:**

**Мельник Анастасия Викторовна** – студент 6-го курса 2-го Медицинского факультета Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-6944-5276>.

**Соловьева Валерия Евгеньевна** – студент 6-го курса 1-го Медицинского факультета Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6146-8120>.

**Яценко Юлия Олеговна** – студент 6-го курса 2-го Медицинского факультета Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2940-3838>.

**Филиппова Анна Евгеньевна** – студент 6-го курса 2-го Медицинского факультета Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-2700-974X>.

**Асрян Элен Гегамовна** – студент 6-го курса 2-го Медицинского факультета Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1971-6458>.

**Сейтмуеров Таир Эдемович** – студент 6-го курса 2-го Медицинского факультета Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1192-4705>.

**Мышак Елена Руслановна** – студент 6-го курса 1-го Медицинского факультета Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7726-9763>.

**Чернышева Юлия Александровна** – студент 6-го курса 1-го Медицинского факультета Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7923-8020>.

**Зиядинова Севиля Айдеровна** – студент 6-го курса 1-го Медицинского факультета Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-0608-7342>.

**Кононенко Владислава Олеговна** – студент 6-го курса 1-го Медицинского факультета Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-7420-9789>.

**Кадырова Медине Ренатовна** – студент 6-го курса 1-го Медицинского факультета Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-4329-5275>.

**Алина Алексеевна Денисенко** – студент 6-го курса 1-го Медицинского факультета Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3743-4051>.

**Исмагилова Карина Тахировна** – студент 6-го курса 2-го Медицинского факультета Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-4012-262X>.

**Мушинский Даниил Викторович** – студент 6-го курса 2-го Медицинского факультета Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-8572-8045>.

**Сорокина Лея Евгеньевна** – младший научный сотрудник лаборатории цитологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия; врач аллерголог-иммунолог ЗАО «Медицинский центр в Коломенском», Москва, Россия. E-mail: [leya.sorokina@mail.ru](mailto:leya.sorokina@mail.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1862-6816>.

**About the authors:**

**Anastasia V. Melnik** – 6<sup>th</sup> year Student, 2<sup>nd</sup> Medical Faculty, Order of the Red Banner of Labor of Georgievsky Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-6944-5276>.

**Valeria E. Solovyova** – 6<sup>th</sup> year Student, 1<sup>st</sup> Medical Faculty, Order of the Red Banner of Labor of Georgievsky Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6146-8120>.

**Yulia O. Yatsenko** – 6<sup>th</sup> year Student, 2<sup>nd</sup> Medical Faculty, Order of the Red Banner of Labor of Georgievsky Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2940-3838>.

**Anna E. Filippova** – 6<sup>th</sup> year Student, 2<sup>nd</sup> Medical Faculty, Order of the Red Banner of Labor of Georgievsky Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-2700-974X>.

**Elen G. Asryan** – 6<sup>th</sup> year Student, 2<sup>nd</sup> Medical Faculty, Order of the Red Banner of Labor of Georgievsky Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1971-6458>.

**Tair E. Seitumerov** – 6<sup>th</sup> year Student, 2<sup>nd</sup> Medical Faculty, Order of the Red Banner of Labor of Georgievsky Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1192-4705>.

**Elena R. Myshak** – 6<sup>th</sup> year Student, 1<sup>st</sup> Medical Faculty, Order of the Red Banner of Labor of Georgievsky Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7726-9763>.

**Yulia A. Chernysheva** – 6<sup>th</sup> year Student, 1<sup>st</sup> Medical Faculty, Order of the Red Banner of Labor of Georgievsky Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7923-8020>.

**Sevilya A. Ziyadinova** – 6<sup>th</sup> year Student, 1<sup>st</sup> Medical Faculty, Order of the Red Banner of Labor of Georgievsky Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-0608-7342>.

**Vladislava O. Kononenko** – 6<sup>th</sup> year Student, 1<sup>st</sup> Medical Faculty, Order of the Red Banner of Labor of Georgievsky Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-7420-9789>.

**Medine R. Kadyrova** – 6<sup>th</sup> year Student, 1<sup>st</sup> Medical Faculty, Order of the Red Banner of Labor of Georgievsky Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-4329-5275>.

**Alina A. Denisenko** – 6<sup>th</sup> year Student, 1<sup>st</sup> Medical Faculty, Order of the Red Banner of Labor of Georgievsky Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3743-4051>.

**Karina T. Ismagilova** – 6<sup>th</sup> year Student, 2<sup>nd</sup> Medical Faculty, Order of the Red Banner of Labor of Georgievsky Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-4012-262X>.

**Daniil V. Mushinsky** – 6<sup>th</sup> year Student, 2<sup>nd</sup> Medical Faculty, Order of the Red Banner of Labor of Georgievsky Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-8572-8045>.

**Leya E. Sorokina** – MD, Junior Researcher, Laboratory of Cytology, Academician Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia; Allergist-Immunologist, Medical center in Kolomenskoye CJSC, Moscow, Russia. E-mail: [leya.sorokina@mail.ru](mailto:leya.sorokina@mail.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1862-6816>.