

ОБЗОРНЫЕ
И ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ СТАТЬИ

УДК 577.21

МикроРНК, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ

© 2020 г. Е. С. Вашукова^{1,2, *}, А. С. Глозов^{1,2}, В. С. Баранов^{1,2}

¹Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, 199034 Россия

²Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, 199034 Россия

*e-mail: vi_lena@list.ru

Поступила в редакцию 19.12.2018 г.

После доработки 20.03.2019 г.

Принята к публикации 28.03.2019 г.

МикроРНК – класс малых некодирующих РНК, играющих важную роль в регуляции трансляции и деградации мРНК. Имеется много работ, свидетельствующих о важной роли микроРНК в патогенезе преэклампсии (ПЭ) – тяжелого и распространенного осложнения беременности. Проведен обзор исследований, касающихся поиска микроРНК, ассоциированных с ПЭ. Обсуждаются возможности использования микроРНК для ранней диагностики и профилактики ПЭ. Кратко рассмотрены гены-мишени микроРНК и наиболее перспективные предикторы ПЭ.

Ключевые слова: микроРНК, беременность, преэклампсия, биомаркеры.

DOI: 10.31857/S0016675819080162

Преэклампсия (ПЭ) – тяжелое патологическое состояние, возникающее после 20-й недели беременности и исчезающее через несколько дней после родоразрешения [1, 2]. ПЭ характеризуется высокой частотой материнской и детской заболеваемости и смертности [1, 2]. Согласно отечественным данным [2] ПЭ осложняет каждую пятую–шестую беременность. Характерной для ПЭ является триада основных симптомов: артериальная гипертензия, протеинурия и отеки. Их проявление может сильно варьировать. Нередко при ПЭ наблюдается неврологическая симптоматика (головная боль, тошнота, рвота). В 1–1.5% случаев наступает эклампсия, которая характеризуется потерей сознания, судорожным синдромом и комой [1–3].

В зависимости от тяжести основных клинических симптомов существуют различные варианты классификации ПЭ. Наиболее распространенной является классификация Американской ассоциации акушеров и гинекологов [4, 5], в которой выделяют умеренную (легкую) ПЭ (АД \geq 140/90 мм. рт. ст. и протеинурия $>$ 0.3 г/л в сут) и тяжелую ПЭ (АД \geq 160/110 мм. рт. ст., протеинурия $>$ 5.0 г/л в сут) [1–5].

Патофизиологически ПЭ представляет собой синдром полиорганной недостаточности с нарушением функции почек, печени, сосудистой и нервной систем, фетоплацентарного комплекса [2]. Существует много теорий возникновения ПЭ, главная из которых постулирует наличие

двухэтапного процесса. На первом этапе нарушаются взаимоотношения между процессом инвазии трофобласта в стенку матки и ремоделированием спиральных маточных артерий, что приводит к аномальному формированию плаценты, недостаточности ее кровоснабжения. На втором – в кровоток беременной попадают плацентарные факторы, вызывающие синдром системного воспалительного ответа и генерализованную эндотелиальную дисфункцию, вследствие чего развивается полиорганная недостаточность [2, 3].

Эта модель, однако, не объясняет все случаи ПЭ, поскольку развитие этого осложнения беременности может происходить и при нормальной инвазии трофобласта [6]. Предполагается поэтому, что ПЭ может развиваться вследствие наличия предсуществующей патологии. Во время беременности организм претерпевает ряд перестроек метаболизма, которые затрагивают все жизненно важные функции, что способствует обострению уже имеющихся нарушений. Многие заболевания беременной могут влиять на процессы инвазии трофобласта и приводить к патологическому формированию маточно-плацентарного комплекса [2, 3].

Несмотря на значительные достижения в исследованиях ПЭ, ее ранняя диагностика и создание предиктивных тестов, позволяющих оценить риск ПЭ, остаются актуальной проблемой. В настоящее время многочисленные исследования посвящены поиску различных молекулярно-генетических маркеров ПЭ [3, 5]. Одно из интен-

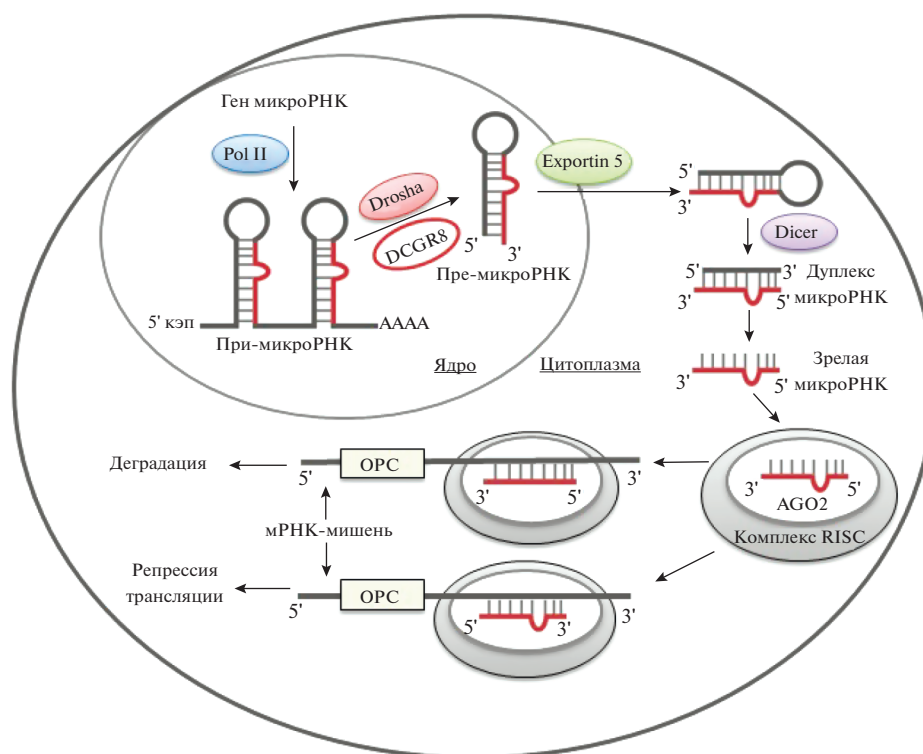


Рис. 1. Биогенез микроРНК (microRNA) (адаптировано из [7]). Pol II – РНК-полимераза II; при-микроРНК – первичная микроРНК; пре-микроРНК – предшественник микроРНК; Drosha и Dicer – РНК-эндонуклеазы; Exportin 5 (экспортин 5) – белок-переносчик пре-микроРНК; RISC (RNA-induced silencing complex) – РНК-индуцируемый комплекс; AGO2 – белок из семейства Argonaute (AGO); ORF – открытая рамка считывания.

сивно развивающихся направлений – изучение микроРибонуклеиновых кислот (микроРНК).

ХАРАКТЕРИСТИКА микроРНК

МикроРНК – класс малых некодирующих молекул РНК длиной около 18–27 нуклеотидов, основной функцией которых является регуляция процессов трансляции матричных РНК (мРНК) [3, 7–10].

Биосинтез микроРНК представляет собой многоступенчатый процесс, включает транскрипцию и процессинг в ядре, экспорт в цитоплазму и формирование там зрелых молекул (рис. 1) (адаптировано из [7]). Гены, кодирующие микроРНК, расположены в разных участках генома (интроны, экзоны, 5'- и 3'-нетранслируемые последовательности белок-кодирующих генов, межгенные области). Гены микроРНК транскрибируются РНК-полимеразой II в виде первичных транскриптов – при-микроРНК длиной до нескольких тысяч нуклеотидов, каждый из которых может содержать несколько микроРНК. Эти РНК подвергаются кэпированию, сплайсингу, полиаденилированию и образуют вторичные структуры, содержащие “шпильки” длиной 60–70 нуклеотидов [7]. После взаимодействия с белковым комплексом, вклю-

чающим протеины DGCR8 (DiGeorge double-stranded RNA binding protein) и РНКазу III Drosha, первичные микроРНК преобразуются в предшественников микроРНК (пре-микроРНК), представляющих собой “шпильки” с “липкими” 3'-концами размером в два–три нуклеотида. “Липкие” концы пре-микроРНК распознаются комплексом экспортин 5/ГТФаза RAN, который транспортирует их в цитоплазму, где с помощью РНКазы III Dicer пре-микроРНК разрезаются в области петель, что приводит к формированию двухцепочечных фрагментов РНК длиной около 18–27 нуклеотидов (дуплексы микроРНК) [7].

Последние диссоциируют на две цепи, одна из которых деградирует. Вторая цепь, зрелая микроРНК, связывается с белком из семейства Argonaute (AGO) и включается в состав цитоплазматического РНК-белкового комплекса (RNA-induced silencing complex, RISC). В составе этого комплекса микроРНК связывается с мРНК-мишенью. Как правило, микроРНК связывается с комплементарным участком 3'-нетранслируемой области мРНК, что приводит к расщеплению последней белком AGO. При неполной комплементарности происходит ингибирование трансляции без деградации целевой мРНК. Одна молекула микроРНК может взаимодействовать со

многими мРНК, а содержание каждой мРНК может регулироваться несколькими микроРНК [7].

К настоящему времени идентифицировано более 2000 микроРНК человека (<http://www.mirbase.org>, Release 22). По разным оценкам, микроРНК регулируют синтез более 30% всех белков организма [8]. Благодаря этому микроРНК вовлечены практически во все биологические процессы, включая пролиферацию, дифференцировку, апоптоз, ангиогенез, иммунный ответ, эмбриональное развитие и другие [11].

МикроРНК синтезируются во всех клетках организма. Тем не менее профили экспрессии микроРНК различаются между разными типами тканей [12]. При различных патологических состояниях содержание микроРНК в поврежденных тканях существенно меняется [13–16]. Нарушения синтеза микроРНК могут происходить до начала клинических проявлений [55].

МикроРНК присутствуют как внутри, так и вне клетки (т.н. внеклеточные или циркулирующие микроРНК) [17]. Последние выходят из клеток с белковыми комплексами, в составе апоптотических телец, экзосом или микровезикул [17]. МикроРНК присутствуют практически во всех биологических жидкостях [12]. Их уровень меняется соответственно содержанию аналогичных РНК в тканях [12]. МикроРНК устойчивы к РНКазам и стабильны во внеклеточной среде [12]. С помощью рутинных лабораторных методов они могут быть определены количественно. Все это делает микроРНК весьма перспективными для разработки новых методов обследования. На сегодняшний день некоторые микроРНК уже зарекомендовали себя как многообещающие биомаркеры онкологических [15, 16], сердечно-сосудистых [18, 19] и других заболеваний [13, 14].

Много исследований посвящено изучению роли микроРНК в развитии беременности.

МикроРНК И ОСЛОЖНЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Учитывая важную роль плаценты в патогенезе различных осложнений беременности, многочисленные исследования сосредоточены на изучении плацентарных микроРНК.

Установлено, что в плаценте синтезируется около 600 различных типов микроРНК. Некоторые микроРНК детектируются на протяжении всей беременности (miR-30a*, 92b*, 100, 205, 218, 455-3p, 455-5p и др.) [20], другие – только на определенных сроках беременности. В исследовании Миуга и соавт. [20] в первом триместре идентифицированы пять микроРНК (miR-7-2*, 196a, 452, 548a-3p и 619), в третьем – 13 микроРНК (miR-1, 23b*, 214*, 31*, 34a*, 135b, 141, 143*, 204, 375, 551b*, 629 и 934). Найдены микроРНК,

содержание которых меняется в течение беременности. Выявлены 97 микроРНК, содержание которых значимо выше в первом триместре по сравнению с таковым в третьем, и 94 микроРНК с высоким содержанием в третьем триместре [21].

Функции этих микроРНК в настоящее время активно изучаются. Установлены микроРНК, которые участвуют в регуляции различных функций клеток трофобласта, таких как пролиферация (miR-137, 141, 155, 376c, 378a-5p и 675), дифференцировка (miR-17/92 и 424), миграция, инвазия (miR-18a, 21, 34a, 29b, 137, 155, 376c и 378a-5p), апоптоз (miR-18a, 29b, 101 и 182) и ангиогенез (miR-15a, 15b, 16, 17/92, 29b, 126 и 155) [9]. Выявлены микроРНК, мишенями которых являются компоненты сигнальных путей NF-κB (Let-7) и TGF-β (miR-181), ренин-ангиотензиновой системы (miR-27a, 155, 199b и 429), мРНК эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS3) (miR-93, 155, 205, 224, 424, 451 и 491), антигена главного комплекса гистосовместимости класса I HLA-G (miR-133a), интерлейкина 6 IL6 (miR-181, Let-7) [22].

Идентифицировано около 100 плацентоспецифичных микроРНК, которые в норме синтезируются только в плаценте. Функциональное значение этих микроРНК точно не выяснено. Гены большинства из них локализованы в кластере C14MC 14-й хромосомы и в двух кластерах 19-й хромосомы – C19MC и miR-371-3. Известно, что кластеры C14MC и C19MC расположены внутри импринтированных генов, продукты которых участвуют в регуляции эмбрионального развития, клеточной дифференцировки, пролиферации, инвазии и др. [9]. Гены этих кластеров экспрессируются с материнской хромосомы (C14MC) либо с отцовской (C19MC) [9]. Содержание микроРНК, кодируемых кластерами C19MC и miR-371-3, нарастает от первого к третьему триместру беременности [9]. МикроРНК кластера C14MC активно экспрессируются в первом триместре беременности с постепенным снижением синтеза в третьем триместре [9].

Установлено также, что профили микроРНК в плаценте изменяются при патологии беременности (гестационный сахарный диабет, задержка внутриутробного развития, невынашивание беременности, ПЭ и др.) [8, 9, 22, 23].

В ряде исследований плацентарные микроРНК в норме обнаружены в плазме (или сыворотке) крови беременных [20, 24–26]. Большинство из них относятся к кластеру C19MC [20, 24–26]. Выявлены микроРНК, концентрация которых снижается после родов (miR-135b, 141, 149, 154*, 204, 218, 299-5p, 323-3p, 411, 433, 487a, 498, 515-3p, 515-5p, 517a, 517c, 517*, 518b, 518c, 518e, 519a, 519d, 520a-5p, 525-3p, 525-5p, 526b и 526b*) [20, 24, 26]. Найдены также микроРНК, которые присутствуют в плазме крови беременных и отсутствуют у небере-

ременных (miR-516-5p, 517*, 518b, 520a*, 520h, 525 и 526a) [26]. Идентифицированы микроРНК, концентрация которых в сыворотке крови выше в третьем триместре беременности по сравнению с небеременными (miR-141, 145, 512-3p, 515-5p, 518a-3p, 518d, 518e, 519d, 519e*, 520d-5p, 521, 523, 524, 524*, 525-3p, 526a и 527) [25]. Показано, что профиль внеклеточных микроРНК в плазме крови меняется по ходу беременности, отражая изменения, происходящие в плаценте [20, 24, 26].

Предполагается, что основным продуцентом внеклеточных микроРНК при беременности являются клетки трофобласта [17]. Показано, что клетки трофобласта генерируют экзосомы, микровезикулы и апоптотические тельца, содержащие микроРНК [17]. Также плацентарные микроРНК присутствуют в крови беременных в комплексе с белками семейства AGO или белками липидов высокой плотности [17].

При патологических состояниях беременности (гестационный сахарный диабет, невынашивание беременности, ПЭ и других) отмечены существенные изменения профиля внеклеточных микроРНК [5, 8, 23].

МикроРНК И ПРЕЭКЛАМПСИЯ

В последние годы проведены многочисленные исследования с целью выявления микроРНК, ассоциированных с ПЭ. За 11 лет после первой публикации на эту тему опубликовано более 250 статей [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>], в которых приведены данные о содержании микроРНК в плацентарной ткани, материнском кровотоке, пуповинной крови и эндотелиальных клетках пуповины [27–29]. Проводился поиск генов-мишеней микроРНК, ассоциированных с ПЭ [5, 7, 11, 30, 31]. Единичные работы посвящены изучению микроРНК в качестве диагностических маркеров [32–34]. На эту тему уже имеется несколько обобщающих сообщений [5, 7, 11, 30, 31] и опубликован систематический обзор результатов исследований с марта 2007 г. по декабрь 2015 г. [35].

В настоящем обзоре обобщены данные по изучению содержания микроРНК в плаценте и крови беременных при ПЭ с марта 2007 г. по сентябрь 2018 г. Суммированы результаты исследований, в которых были использованы методы, позволяющие одновременно анализировать большое число микроРНК: ПЦР в реальном времени (для ≥ 10 микроРНК), микрочипы и секвенирование следующего поколения NGS (next generation sequencing).

Плацентарные микроРНК, ассоциированные с преэклампсией

Pineles с соавт. [36] впервые сообщили об изменении содержания плацентарных микроРНК в

случае ПЭ. Анализ 157 микроРНК показал, что у пациенток с ПЭ повышено содержание семи микроРНК (miR-210, 155, 181b, 182*, 200b, 154* и 183) [36]. С 2007 по 2018 г. опубликованы результаты 20 исследований, выполненных в разных странах (табл. 1).

Целью всех исследований был поиск специфических микроРНК, ассоциированных с ПЭ. Дизайн этих исследований был различным.

В большинстве исследований (в 12) использовали микрочипы с плотностью зондов от 158 до 1368. В шести работах был применен метод секвенирования следующего поколения (табл. 1).

Исследованные группы различались по числу пациенток, клиническим проявлениям ПЭ и способу родоразрешения. Число больших варьировало от двух до 49, группы сравнения — от одной до 23. В ряде исследований включали пациенток с симптомами умеренной ПЭ [4, 34, 36, 37, 39, 40, 42, 44, 47, 50, 53]. Другие работы выполнены только на образцах женщин с тяжелой ПЭ [38, 41, 43, 45, 46, 48, 49, 52]. Во многих работах использовали образцы плацентарной ткани, полученные после операции кесарева сечения, в единичных были включены образцы плаценты после естественных родов [39, 41, 44]. В некоторых публикациях нет сведений о способе родоразрешения [4, 36, 42, 45, 50].

Критерии отбора специфических микроРНК также были различными. Почти во всех работах указаны микроРНК, экспрессия которых изменялась в 1.5 и более раз (FC (Fold Change) ≥ 1.5). Только в некоторых исследованиях приведены микроРНК с FC ≥ 2.0 [4, 36, 37, 41, 45, 49, 52].

В единичных работах проанализировано содержание плацентарных микроРНК в зависимости от тяжести и срока манифестации ПЭ. Так, установлено, что при умеренной ПЭ повышено содержание miR-518e и снижено miR-22, 29c, 29a. При тяжелой ПЭ снижен уровень miR-518b и 30d [4]. В работе Lukoudi и соавт. [53] анализировалось содержание микроРНК в плаценте в зависимости от времени возникновения ПЭ. Установлена ассоциация miR-124*, 130b, 423-3p, 431, 518a-5p и 544b с ранней ПЭ (манифестация до 34 нед. беременности), и miR-423-3p — с поздней формой ПЭ (манифестация после 34 нед. беременности) [53].

Анализ литературы показывает, что, несмотря на различный дизайн, изменения в содержании микроРНК при ПЭ были выявлены во всех исследованиях и затрагивали в общей сложности 248 микроРНК, 64 из которых (25.8%) были зарегистрированы в двух и более исследованиях (табл. 1). Для 38 микроРНК (15.3%) результаты совпадают во всех исследованиях. Чаще всего встречалась miR-210 (10 публикаций), в четырех обнаружена miR-181a, в трех — найдены изменения для miR-34c, 193b, 363, 517c, 518e, 524 и 519e*. Изменения со-

Таблица 1. Плацентарные микроРНК, ассоциированные с развитием преэклампсии (ПЭ)

Страна, год [ссылка]	Метод	МикроРНК с повышенным содержанием	МикроРНК с пониженным содержанием
США, 2007 [36]	ОТ-ПЦР РВ (157 микроРНК)	154*, 155, 181b, 182*, 183, 200b, 210	—
Китай, 2009 [37]	Микрочип (677 зондов)	let-7f, 16, 20b, 26b, 27a, 29b, 30e, 126 , 141, 181a , 195 , 222, 335 , 450a, 451, 486-3p, 519b-3p, 520g, 522, 565	214, 423-5p, 491-5p, 508-5p, 532-3p, 612, 658
Китай, 2009 [38]	Микрочип (455 зондов)	30a-3p, 152, 181a , 210 , 296, 362, 517*, 518b , 519e* , 584 , 638	1 , 10b, 18a , 18b, 19a, 32, 101, 126* , 144, 150, 154*, 195 , 218, 204, 223 , 363 , 374, 377, 411, 450, 542-3p, 590, 625
США, 2011 [39]	Микрочип (611 зондов) и ОТ-ПЦР РВ	210	1 , 34c , 139-5p, 328, 584 , 500, 1247
США, 2011 [40]	Микрочип (820 зондов) и ОТ-ПЦР РВ	223 , 378, 431, 493, 496, 720	let-7e, 24, 30d, 145*, 146a, 146b-5p, 181d, 495, 512-3p, 517a, 518b , 526b, 539, 654-3p
Германия, 2011 [41]	ОТ-ПЦР РВ (162 микроРНК)	let-7b, 21 , 133b, 128a, 182*, 302c*	—
Китай, 2011 [4]	NGS (Solid)	125b, 126* , 130a, 141, 223 , 517a, 517c , 518e	22, 29c, 30d, 143, 518b , 525
Китай, 2012 [42]	NGS (Illumina) и ОТ-ПЦР РВ (677 микроРНК)	10b, 18a , 19a, 20a, 22*, 126* , 142-3p, 144*, 146b-5p, 185, 193b , 193b*, 210 , 451, 517c , 518c, 518f*, 519e* , 520a-3p, 525-5p, 526b*, 590-5p	224
США, 2012 [43]	Микрочип (894 зонда)	20b, 512-3p, 516a-5p, 524 , 2277	34c , 146a, 151-3p, 192
США, 2013 [44]	Микрочип (847 зондов)	182*, 210	7, 101, 199b-5p, 128, 140-5p, 196b, 218, 223 , 363 , 493, 520c-3p, 520f, 551b
Корея, 2013 [45]	Микрочип (158 зондов)	25, 26a, 26b, 92b, 95, 191, 197, 198, 202, 204, 342-3p, 296-5p, 296-3p	21 , 223
Китай, 2014 [46]	Микрочип (184 зонда) и ОТ-ПЦР РВ	17-3p, 30a-3p, 151, 193b , 210 , 518b , 524	17, 18a , 19b1, 92a1, 195 , 223 , 218, 379, 411
Норвегия, 2014 [47]	NGS (Illumina) и ОТ-ПЦР РВ	210	223 , 224 , 1301
Китай, 2015 [48]	Микрочип (455 зондов)	17, 21 , 96, 152, 135a, 181a , 182, 210 , 335 , 451a, 516, 584	32, 126 , 196, 377, 362-3p
Китай, 2015 [49]	Микрочип	1 , 16, 19b, 20a, 125b-1-3p, 181a , 182, 210 , 355, 424, 1469	29a-3p, 200c, 335 , 363 , 584 , 744, 1826
Китай, 2015 [50]	NGS (Solid)	18a , 18b, 27a, 29a, 93, 126 , 126* , 130a, 135b, 142-3p, 149, 188-5p, 203, 205, 224 , 301a, 517c , 518a-3p, 518e , 519d	—
Россия, 2016 [51]	NGS (Ion Torrent)	515-3p, 31, 210 , 518a, 524 , 518c, 520a, 515-5p, 516a-5p, 519e* , 193b , 4532, 518f, 527, 518e	let-7f, 1 , 34c , 98, 135b, 195 , 223

Таблица 1. Окончание

Страна, год [ссылка]	Метод	МикроРНК с повышенным содержанием	МикроРНК с пониженным содержанием
Турция, 2017 [52]	Микрочип (1368 зондов)	—	let-7b*, let-7f-1*, 10b*, 18b*, 21 , 23, 23c, 30c-1*, 33b*, 125a-3b, 191*, 345, 370, 422a, 425*, 509-3-5p, 513b, 550a, 614, 650, 662, 718, 933, 1225-3p, 1273c, 1275, 1539, 2116*, 3162, 3180-5p
Россия, 2018 [34]	NGS (Illumina)	—	let-7c-5p, 127-3p, 423-5p, 519a-3p, 532-5p, 539-5p, 629-5p
Греция, 2018 [53]	Микрочип (1211 зондов)	124*, 130b, 155*, 219-2-3p, 302c*, 367*, 383, 423-3p, 431, 455-5p, 500a, 518a-5p, 875-3p, 1183, 1197, 1204, 1305, 1914, 1915, 3143, 3157, 3186-5p, 3200-5p, 3616-5p, 3670, 3928, 3941	19a*, 30a, 103-2*, 126* , 412, 516a-3p, 542-3p, 544b, 548o, 548w, 631, 663b, 885-3p, 1248, 3942, 3652, 3943

Примечание (для табл. 1, 2). Приведены микроРНК, для которых $FC \geq 1.5$, $p < 0.05$. Полуужирным шрифтом выделены микроРНК, для которых выявлена ассоциация с ПЭ в трех и более исследованиях; ОТ-ПЦР РВ – полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией в реальном времени; NGS (next generation sequencing) – секвенирование следующего поколения.

держания 29 микроРНК (miR-16, 20a, 20b, 26b, 27a, 30a-3p, 30d, 32, 101, 130a, 141, 142-3p, 146a, 152, 182, 182*, 218, 296, 377, 411, 423-5p, 431, 451, 516a-5p, 518a, 518c, 520a, 539 и 542-3p) обнаружены в двух независимых исследованиях (табл. 1).

Для 26 микроРНК (10.5%) получены противоречивые результаты. В шести из восьми публикаций обнаружено снижение уровня miR-223 при ПЭ. Для miR-126* в трех из пяти исследований показано ее повышение. Для miR-1, 18a, 21, 195, 518b и 584 ассоциация с ПЭ показана в четырех публикациях, для miR-126, 224 и 335 – в трех публикациях. О 14 микроРНК (miR-10b, 17, 18b, 19a, 29a, 135b, 146b-5p, 151, 154*, 204, 493, 512-3p, 517a, 525 и 590) сообщается в двух публикациях (табл. 1).

Внеклеточные микроРНК, ассоциированные с преэклампсией

Впервые изменения профиля микроРНК в сыворотке крови при ПЭ были описаны в 2011 г. у женщин третьего триместра беременности. Методом секвенирования были выявлены 22 микроРНК [54] (табл. 2). Всего с 2011 по 2018 г. проведено 15 подобных исследований (табл. 2).

Более половины всех опубликованных работ посвящены изучению микроРНК плазмы в третьем триместре беременности (табл. 2). Размер групп варьировал от семи до 67 человек. В выборки больных включали беременных с умеренной ПЭ [50, 52, 54, 57, 60–62] или только с тяжелой ПЭ [56]. Канадские ученые при изучении микроРНК в сыворотке крови пациенток с умеренной и тяжелой ПЭ обнаружили увеличение со-

держания микроРНК только в случае тяжелых форм патологии [60].

В исследованиях [32, 33, 55, 58, 59, 63] изменения профиля микроРНК в плазме или сыворотке крови были выявлены до развития симптомов ПЭ (табл. 2).

Многообещающие результаты получены для сыворотки крови. Методом микрочипов у пациенток на 12–14-й нед., т.е. задолго до клинической манифестации ПЭ, обнаружены изменения в содержании 19 микроРНК [55] (табл. 2). Для miR-144, 210, 520a и 1233 эти результаты были подтверждены методом ПЦР в реальном времени [55]. В работе Munaut и соавт. [33] для выявления маркеров ПЭ в сыворотке крови были отобраны 17 микроРНК, в том числе miR-144, 210 и 1233. Обнаружено, что на 24–36-й нед. в сыворотке крови больных с ПЭ повышено содержание miR-210, 210-5p, 574-5 и 1233. ROC-анализ показал, что эти микроРНК могут быть использованы в качестве досимптоматических маркеров ПЭ. Площадь под ROC-кривой (AUC) для miR-210 составила 0.71 (95%ДИ:0.58–0.84), для miR-210-5p – 0.70 (95%ДИ:0.57–0.84), для miR-1233 – 0.67 (95%ДИ:0.54–0.80) [33]. В ретроспективном исследовании Li и соавт. [32] десяти микроРНК (miR-1, 152, 182, 183, 210, 328, 363, 377, 500 и 584) на 20–24-й нед. предективными маркерами ПЭ оказались miR-152 (AUC = 0.94, SE (стандартная ошибка) = 0.026), miR-183 (AUC = 0.97, SE = 0.031) и miR-210 (AUC = 0.93, SE = 0.018).

В одном из первых исследований плазмы крови в первом триместре не удалось найти микроРНК, ассоциированных с ПЭ [58]. В последующей работе, однако, при анализе 754 микроРНК

Таблица 2. Внеклеточные микроРНК, ассоциированные с развитием преэклампсии (ПЭ)

Страна, год [ссылка]	Метод	Срок беременности	МикроРНК с повышенным содержанием	МикроРНК с пониженным содержанием
Сыворотка				
Китай, 2011 [54]	NGS (Solid)	III тр.	let-7a-star, let-7f-1-star, 29a , 125b, 125a-5p, 136, 517b, 517c , 518e, 519a , 519d , 520h, 520g, 521, 542-3p	let-7f, let-7d, 185, 223, 320c, 1260, 1272
Италия, 2014 [55]	Микрочип (754 зонда)	12–14 н. до ПЭ	25 , 32, 152, 193a-3p, 204, 210 , 215, 296-5p, 518b, 520a, 650, 1233	15b, 126, 144, 335, 376a, 668
Китай, 2015 [32]	ОТ-ПЦР РВ (10 микроРНК)	I, II тр. до ПЭ, III тр.	152, 183, 210 (II, III тр.), 182 (III тр.)	–
Бельгия, 2016 [33]	ОТ-ПЦР РВ (17 микроРНК)	24–36 н. до ПЭ	210 , 210-5p, 574-5p, 1233	–
Плазма				
Китай, 2012 [56]	Микрочип (821 зонд) и ОТ-ПЦР РВ	37-40 н.	24, 26a, 103, 130b, 181a, 342-3p, 574-5p	–
Китай, 2013 [57]	NGS (Solid)	III тр.	10a, 15b*, 18a , 19a, 21, 23a, 23b, 24, 26b, 27a, 29a , 29b, 29c, 30a, 30b, 34a, 99a, 100, 101, 114, 125a-5p, 125b, 130a, 144, 144*, 145, 182 , 199a-5p, 221, 299a-5p, 378, 424, 512-5p, 515-3p, 517c , 517b, 518b, 518c, 519a , 519d , 519e, 520h, 521, 525-3p	let-7f, 15b, 19b, 25 , 107, 185, 223, 451, 320c
США, 2014 [58]	ОТ-ПЦР РВ (63 микроРНК)	I тр. до ПЭ	–	–
Шотландия, 2015 [59]	ОТ-ПЦР РВ (754 микроРНК)	16 и 28 н. до ПЭ	206 (28 н.)	–
Китай, 2015 [50]	NGS (Solid)	III тр.	18a , 18b, 27a, 29a , 93, 126, 126*, 130a, 135b, 142-3p, 149, 188-5p, 203, 205, 224, 301a, 517c , 518a-3p, 518e, 519d	–
Канада, 2015 [60]	ОТ-ПЦР РВ (21 микроРНК)	Во время родов	29b-3p, 98, 155, 181a, 210 , 222, 296-3p	–
Бразилия, 2016 [61]	ОТ-ПЦР РВ (84 микроРНК)	III тр.	885-5p	–
Турция, 2017 [52]	Микрочип (1368 зондов) и ОТ-ПЦР РВ	32–40 н.	1183	let-7b*, let-7f-1*, 23c, 425*
Бахрейн, 2017 [62]	ОТ-ПЦР РВ (43 микроРНК)	III тр.	21, 155, 210 , 215, 650	18a , 19b1
Англия, 2018 [63]	NGS (Illumina)	I тр. до ПЭ	let-7g, 221, 4433b	25 , 10b, 99b, 143, 146b, 151a, 182 , 191, 486
Россия, 2018 [34]	NGS (Illumina)	III тр.	let-7c-5p, 423-5p, 519a , 629-5p	–

Примечание. н. – недели; тр. – триместр.

методом ПЦР в реальном времени установлено, что маркером ПЭ на 28-й нед. беременности может быть miR-206 [59]. Методом секвенирования в плазме крови 75 беременных в первом триместре выявлены 12 микроРНК, ассоциированных с ПЭ [63]. Значительное повышение содержания в плазме крови miR-423-5p на 11–13-й нед. беременности установлено у женщин, у которых позже сформировалась ПЭ, и в работе отечественных авторов [34]. Чувствительность теста составила 87.5%, специфичность – 80%, точность – 87.5% [34].

Таким образом, к настоящему времени накоплено много данных о микроРНК в крови беременных при ПЭ. В целом выявлено 120 внеклеточных микроРНК, ассоциированных с ПЭ, 35 (29.2%) из них зарегистрированы в двух и более исследованиях (табл. 2). Для пяти (4.2%) микроРНК (miR-18a, 25, 126, 144, 182) получены противоречивые результаты (табл. 2). Сходные изменения содержания отмечены для 30 (25.0%) микроРНК (табл. 2). В пяти публикациях зарегистрирована miR-210, в трех – miR-29a, 517c, 519a, 519d, в двух – miR-let-7f, 15b, 21, 24, 27a, 29b, 125a-5p, 125b, 130a, 152, 155, 181a, 185, 215, 221, 223, 320c, 517b, 518b, 518e, 520h, 521, 574-5p, 650 и 1233.

Функции некоторых из микроРНК, ассоциированных с преэклампсией

Мы объединили результаты исследований по содержанию микроРНК в плаценте и крови беременных при ПЭ (табл. 3). Наиболее часто (в четырех и более исследованиях) ассоциация с ПЭ выявлялась для 21 микроРНК. Для 13 микроРНК (miR-18a, 29a, 126, 126*, 130a, 181a, 182, 210, 223, 335, 517c, 518b и 584) эти результаты совпадают с выводами систематического обзора [35].

В табл. 3 указаны возможные молекулярные мишени для выявленной 21 микроРНК. В таблице включены результаты исследований на клетках трофобласта и плаценты (линии JEG-3, HTR-8/SVneo, TCL-1 и др.) и эндотелия (линия HUVEC).

Согласно данным литературы микроРНК могут влиять на процессы миграции и инвазии клеток трофобласта в область спиральных артерий матки (табл. 3). Для ПЭ характерна недостаточность инвазии трофобласта, которая приводит к нарушениям перестройки спиральных артерий и снижению поступлению крови в ткани плаценты, что ведет к развитию маточно-плацентарной гипоксии и дисфункции эндотелия [99]. ПЭ сопровождается изменением в содержании микроРНК, которые ингибируют миграцию (miR-210 и 519d) и инвазию трофобласта (miR-181a, 210, 517c и 519d). В то же время ряд микроРНК, ассоциированных с ПЭ, способствуют миграции (miR-195 и 21) и инвазии (miR-18a, 21, 195 и 223)

клеток трофобласта (табл. 3). В экспериментах *in vitro* показано, что некоторые микроРНК влияют на миграцию (miR-18a, 126, 29a, 152 и 223) и инвазию (miR-29a) клеток эндотелия (табл. 3).

При ПЭ отмечаются изменения в содержании микроРНК, регулирующих такие сопряженные процессы морфогенеза как апоптоз и пролиферация (табл. 3). Нарушение баланса между пролиферацией и апоптозом может быть одним из механизмов неполноценного ремоделирования артерий матки и недостаточной инвазии трофобласта в стенку матки [100]. Согласно данным литературы микроРНК, ассоциированные с ПЭ, могут как потенцировать, так и тормозить процессы пролиферации и апоптоза (табл. 3). Так, микроРНК miR-21, 29a, 223 и 518b усиливают пролиферацию, в то время как miR-18a, 126* и 210 ингибируют ее. МикроРНК miR-29a участвует в активации апоптоза, miR-18a, 21 и 182, наоборот, подавляют программируемую клеточную гибель (табл. 3).

Важная роль в патогенезе ПЭ отводится нарушениям ангиогенеза [101]. Дисбаланс между про- и антиангиогенными факторами может приводить к нарушению формирования и строения сосудистой сети плаценты и способствовать развитию ПЭ [101]. Ряд микроРНК, ассоциированных с ПЭ, принимают участие в регуляции ангиогенеза (табл. 3). К проангиогенным относятся микроРНК miR-21, 29a, 126, 27a и 130a, в то время как микроРНК miR-152, 181a, 195 и 517c подавляют ангиогенез (табл. 3).

Существенную роль в патогенезе ПЭ играют нарушения функций эндотелия [1–3], которые могут возникать вследствие поступления в материнский кровоток выделяемых плацентой “воспалительных” факторов [99]. К таким факторам могут относиться микроРНК. Так, miR-195, 210, 335 и 584 способствуют возникновению дисфункции эндотелия (табл. 3). Интересно, что для miR-195, 335 и 584 мишенью является мРНК эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS3) [48, 93]. Последняя катализирует образование оксида азота (NO) из L-аргинина в клетках эндотелия. NO участвует в инвазии трофобласта, развитии и функционировании плаценты [48]. ПЭ сопровождается снижением активности NOS3 [102] и уровня синтеза NO эндотелиальными клетками [103], что создает предпосылки для развития патологии.

Таким образом, микроРНК, ассоциированные с ПЭ, вовлечены в регулирование многих процессов, важных для благоприятного протекания беременности. Вместе с тем, как следует из табл. 3, данные об изменении уровня большинства микроРНК при ПЭ весьма противоречивы. Это согласуется с представлениями о том, что в норме при беременности поддерживается определенный баланс между регуляторами инвазивной активности

Таблица 3. МикроРНК, для которых выявлена ассоциация с преэклампсией (ПЭ) в четырех и более исследованиях

МикроРНК	Локус	Плацента	Плазма (сыворотка)	Гены, кодирующие мРНК-мишени	Эффект	Ссылка
210	11p15.5	↑ [36, 38, 39, 42, 44, 46–49, 51]	↑ [62, 32, 33, 55, 60]	<i>EFNA3</i> ↓	Миграция Т↓, инвазия Т↓	[64]
				<i>HOXA9</i> ↓	Инвазия Т↑, миграция Т↑, миграция Э↓, ангиогенез Э↓	[30, 49, 64]
				<i>KCMF1</i> ↓	Инвазия Т↓, миграция Т↓	[65]
				<i>ISCU</i> ↓	Инвазия Т↓, миграция Т↓	[66]
				<i>THSD7A</i> ↓	Инвазия Т↓	[67]
				<i>STAT6</i> ↓	Инвазия Т↓, пролиферация Т↓, ДЭ↑	[68]
				<i>HSD17B1</i> ↓	ДЭ↑	[42]
223	Xq12	↑ [4, 40] ↓ [38, 44–46, 51]	↑ [54, 57]	<i>STAT3</i> ↓	Выживаемость Т↑, инвазия Т↑	[69]
				<i>GALNT1</i> ↓	–	[70]
				<i>ICAM1</i> ↓	Адгезия Э↓, ДЭ↓	[71]
				<i>EIF4E3</i> ↓, <i>IGF1R</i> ↓	Пролиферация Э↑, миграция Э↑	[72]
18a	13q31.3	↑ [42, 50] ↓ [38, 46]	↑ [50, 57] ↓ [62]	<i>ESR1</i> ↓	Инвазия Т↑, апоптоз Т↓	[73]
				<i>SMAD2</i> ↓	Инвазия Т↑	[46]
				<i>ERI</i> ↓	Апоптоз Т↓	[74]
				<i>HIF1A</i> ↓	Пролиферация Э↓, миграция Э↓	[75]
181a	1q32.1, 9q33.3	↑ [37, 38, 48, 49]	↑ [56, 60]	<i>IGF2BP2</i> ↓	Инвазия Т↓	[76]
				<i>VEGFR1</i> ↓	Ангиогенез Э↓	[77]
				<i>PROX1</i> ↓	Дифференцировка Э↓	[78]
21	17q23.1	↑ [43, 50] ↓ [45, 52]	↑ [57, 62]	<i>PDCD4</i> ↓	Пролиферация Т↑, инвазия Т↑, миграция Т↑, апоптоз Т↓	[79]
				<i>PTEN</i> ↓	Ангиогенез Т↑, пролиферация Т↑, инвазия Т↑, миграция Т↑	[79]
29a	7q32.3	↑ [50] ↓ [49]	↑ [50, 54, 57]	<i>MCL1</i> ↓	Апоптоз Т↑	[80]
				<i>HBPI</i> ↓	Клеточный цикл Э↑, пролиферация Э↑, ангиогенез Э↑	[81]
				<i>PTEN</i> ↓	Ангиогенез Э↑	[82]

Таблица 3. Окончание

МикроРНК	Локус	Плацента	Плазма (сыворотка)	Гены, кодирующие мРНК-мишени	Эффект	Ссылка
126*	9q34.3	↑ [4, 42, 50] ↓ [38, 53]	↑ [50]	<i>DLK1</i> ↓	Пролиферация Э↓	[83]
517c	19q13.42	↑ [4, 42, 50]	↑ [50, 54, 57]	–	Инвазия Т↓, ангиогенез Т↓	[84]
518b	19q13.42	↑ [38, 46] ↓ [4, 40]	↑ [55, 57]	<i>RAP1B</i> ↓	Пролиферация Т↑	[85]
126	9q34.3	↑ [34, 50] ↓ [48]	↑ [50] ↓ [55]	<i>SPRED1</i> ↓, <i>PIK3R2</i> ↓	Ангиогенез Т↑	[86]
				<i>VEGFA</i> ↑	Ангиогенез Э↑	[87]
				<i>CXCL12</i> ↓	Миграция Э↓	[88]
182	7q32.2	↑ [48, 49]	↑ [32, 57] ↓ [63]	–	Апоптоз Т↓	[36]
518e	19q13.42	↑ [4, 50, 51]	↑ [50, 54]	–	–	–
1	18q11.2, 20q13.33	↑ [49] ↓ [38, 39, 51]	–	–	–	–
25	7q22.1	↑ [45] ↓ [57]	↑ [55] ↓ [63]	–	–	–
27a	19p13.12	↑ [37, 50]	↑ [50, 57]	<i>SEMA6A</i> ↓	Ангиогенез Э↑	[89]
130a	11q12.1	↑ [4, 50]	↑ [50, 57]	<i>GAX</i> ↓, <i>HOXA5</i> ↓	Ангиогенез Э↑	[90]
				<i>SIPR2</i> ↓	ДЭ↓	[91]
152	17q21.32	↑ [38, 48]	↑ [32, 55]	<i>HLAG</i> ↓	Цитолитиз НК-клеток ↑	[92]
				<i>PIGF</i> ↓	Ангиогенез Э↓	[93]
				<i>ITGA5</i> ↓	Адгезия Э↓, ангиогенез Э↓, миграция Э↑	[93]
195	17p13.1	↑ [37] ↓ [38, 46, 51]	–	<i>ACVR2A</i> ↓	Инвазия Т↑	[94]
				<i>NOS3</i> ↓	ДЭ↑	[93]
				<i>VEGFA</i>	Ангиогенез Э↓	[95]
335	7q32.2	↑ [37, 48] ↓ [49]	↑– ↓ [55]	<i>CALM1</i> ↓	–	[96]
				<i>NOS3</i> ↓	ДЭ↑	[48]
519d	19q13.42	↑ [50]	↑ [50, 54, 57]	<i>MMP2</i> ↓	Инвазия Т↓, миграция Т↓	[97]
				<i>CXCL6</i> ↓, <i>NR4A2</i> ↓, <i>FOXL2</i> ↓	Инвазия Т↓, миграция Т↓	[98]
584	5q32	↑ [38, 48] ↓ [39, 49]	–	<i>NOS3</i> ↓	ДЭ↑	[48]

Примечание. ↑ – повышение; ↓ – снижение; Т – клетки трофобласта; Э – эндотелиальные клетки; ДЭ – дисфункция эндотелия; полужирным шрифтом выделены микроРНК, для которых данные разных авторов совпадают.

трофобласта, пролиферативными и апоптозными маркерами, про- и антиангиогенными факторами, сосудосуживающими и сосудорасширяющими факторами и другими [100]. Нарушение этого равновесия приводит к развитию ПЭ. Остается, однако, невыясненным, являются ли изменения микроРНК причиной ПЭ или, наоборот, их неравновесие — следствие патологии. Необходимы дальнейшие углубленные исследования причин нарушения экспрессии микроРНК при развитии ПЭ.

Данные разных авторов совпадают для восьми микроРНК (miR-27a, 130a, 152, 181a, 210, 517c, 518e и 519d) (в табл. 3 выделены полужирным). MiR-152 и 210 по крайней мере в двух исследованиях продемонстрировали себя как предикторы ПЭ (табл. 2). Они заслуживают специального рассмотрения.

miR-210

Повышение уровня miR-210 в плаценте и крови беременных с ПЭ отмечено практически во всех проанализированных исследованиях [32, 33, 36, 38, 39, 42, 44–49, 51, 55, 60, 62].

Ген, кодирующий miR-210 (*MIR210*), локализован на коротком плече хромосомы 11 (11p15.5) в пределах интрона длинной некодирующей РНК AK123483 [104]. В промоторе *MIR210* расположены сайты для связывания фактора гипоксии 1-альфа (HIF1 α), который индуцирует экспрессию miR-210 *in vivo* и *in vitro* как в плаценте, так и в культуре клеток трофобласта и эндотелия [38, 105]. Экспрессия *miR-210* может быть вызвана фактором некроза опухоли альфа (TNF α), ядерным фактором-каппа-В (NF- κ B) и воздействием на толл-рецепторы 3 (TLR3) [30].

Установлено, что miR-210 нарушает пролиферацию, миграцию и инвазию клеток трофобласта [64]. Идентифицированы гены-мишени miR-210, продукты которых могут регулировать эти процессы (табл. 3). Так, одной из мишеней miR-210 является мРНК гена эфрина А3 (*EFNA3*), продукт которого играет важную роль в миграции клеток. Действительно, у женщин с ПЭ содержание *EFNA3* в плаценте снижено [64], что может приводить к торможению миграции трофобласта, способствуя развитию патологии [3].

MiR-210 может ингибировать инвазию и миграцию клеток трофобласта в связи с негативным влиянием на мРНК генов *ISCU* (ген протеина, собирающего железосерный кластер в митохондриях) [66] и *KCMF1* (ген модулирующего фактора активности калиевых каналов 1-го типа) [65].

MiR-210 подавляет экспрессию гена, кодирующего домен 7А тромбоспондина 1-го типа (*THSD7A*), следствием чего может быть ингибирование инвазивных свойств трофобласта [67].

Повышение уровня miR-210 подавляет синтез гомеобоксного белка А9 НОХА9 — транскрипционного фактора, играющего значимую роль в ангиогенезе [3, 30, 49, 64].

Показано, что miR-210 участвует в инактивации гена активатора транскрипции *STAT6* системы JAK-STAT [68], снижение уровня которого может приводить к ингибированию синтеза IL-4, что в свою очередь нарушает пролиферацию и инвазию трофобласта [100]. Ингибирование синтеза IL-4 может также привести к развитию синдрома системного воспалительного ответа и дисфункции эндотелия, характерных для ПЭ [3, 68].

Еще одной экспериментально подтвержденной мишенью miR-210 является мРНК гена фермента гидростероид-(17 β)-дегидрогеназы (*HSD17B1*), синтезируемой плацентой и ответственной за конверсию эстрогена в 17- β -эстрадиол. Снижение уровня 17- β -эстрадиола ассоциировано с маточно-плацентарной и системной вазоконстрикцией, которая потенцирует развитие дисфункции эндотелия и ПЭ [106].

Таким образом, miR-210 блокирует экспрессию многих генов, ответственных за регуляцию процессов миграции, инвазии трофобласта, а также ангиогенеза и функций эндотелия, и вполне может рассматриваться в качестве ключевого патогенетического фактора в развитии ПЭ.

miR-152

Для miR-152 характерно повышение уровня в плаценте и кровотоке у беременных при ПЭ [32, 38, 48, 55]. MiR-152 относится к консервативному семейству микроРНК — miR-148/152. Ген *MIR152* расположен в локусе 17q21.32 в первом интроне гена, кодирующего субъединицу зета-2 коатомера (*COPZ2*) [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/51226>]. Показано, что экспрессия miR-152 в эндотелиальных клетках пупочной вены и плаценты находится под контролем таких факторов как гипоксия, провоспалительные цитокины и ангиогенные факторы [93].

Установлено, что miR-152 уменьшает адгезию эндотелиальных клеток, снижает ангиогенный потенциал и усиливает миграцию эндотелиальных клеток [93]. MiR-152 у лабораторных мышей нарушает васкуляризацию плаценты и ведет к задержке развития плода [93].

Одной из мишеней miR-152 является ген *HLAG* [92]. Продукт этого гена защищает клетки трофобласта от лизиса натуральными киллерами и способствует формированию толерантности иммунной системы матери к плоду [100]. Сниженный уровень мРНК *HLAG* выявлен в плаценте при ПЭ [100]. Гиперэкспрессия miR-152 в клетках трофобласта уменьшает содержание антигена HLAG и усиливает опосредованный натуральными

ми киллерами цитолиз клеток трофобласта, вследствие чего они не способны полноценно remodelировать спиральные маточные артерии [100].

Другой механизм действия miR-152 может быть связан с подавлением трансляции интегрин- $\alpha 5$ (ITGA5) [93]. Действие miR-152 на мРНК ITGA5 проявляется в ингибировании адгезии и ангиогенеза эндотелиальных клеток, активации миграции клеток [93]. Интегрин $\alpha 5$ совместно с интегрином $\beta 1$ образует рецептор для фибронектина, взаимодействие которого с $\alpha 5\beta 1$ приводит к активации сигнальных путей, важных для процессов ангиогенеза [100].

MiR-152 является также негативным регулятором плацентарного фактора роста (PlGF) — гликопротеина, который во время беременности синтезируется в клетках трофобласта и обеспечивает формирование сосудов плаценты и васкуляризацию ее ворсин [93]. При беременности, осложненной ПЭ, уровень PlGF снижен [93].

Таким образом, повышение уровня miR-152 может нарушать миграцию и инвазию трофобласта, а также снижать ангиогенез в плаценте.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение ассоциаций микроРНК с ПЭ начато сравнительно недавно. Тем не менее уже найдены микроРНК, которые могут быть связаны с развитием ПЭ. Показано, что профиль микроРНК в плаценте и кровотоке беременных с ПЭ может зависеть от тяжести ПЭ, времени манифестации патологии, срока беременности, этнических факторов и других причин. Имеются доказательства перспективности изучения циркулирующих микроРНК как предикторов ПЭ. Однако результаты исследований носят противоречивый характер. Дальнейшие исследования микроРНК являются актуальными и могут способствовать уточнению молекулярных механизмов развития ПЭ, поиску новых биомаркеров и персонализированному лечению этого грозного осложнения беременности.

Исследование проведено при финансовой поддержке темы фундаментальных научных исследований № 0558-2017-0056.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с использованием в качестве объекта животных.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием в качестве объекта людей.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айламазян Э.К. Акушерство: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 764 с.

2. Айламазян Э.К., Мозговая Е.В. Гестоз: теория и практика. М.: МЕДпрессинформ, 2008. 272 с.
3. Ващукова Е.С. Молекулярно-генетические аспекты развития гестоза у женщин Северо-Западного региона России: Дис. ... канд. биол. наук. 03.02.07. Санкт-Петербургский гос. ун-т, 2017. 180 с.
4. Guo L., Yang Q., Lu J. et al. A comprehensive survey of miRNA repertoire and 3' addition events in the placenta of patients with pre-eclampsia from high-throughput sequencing // PLoS One. 2011. V. 6. № 6. Article ID e21072. 13 p. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021072>
5. Murphy M.S., Tayade C., Smith G.N. Maternal circulating microRNAs and pre-eclampsia: challenges for diagnostic potential // MolDiagnTher. 2017. V. 21. № 1. P. 23–30. <https://doi.org/10.1007/s40291-016-0233-0>
6. Власова С.П., Ильченко М.Ю., Казакова Е.Б. и др. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия. Самара: ООО "Офорт", 2010. 192 с.
7. Chen D.B., Wang W. Human placental microRNAs and preeclampsia // Biol. Reprod. 2013. V. 88. № 5. Article ID 130. 11 p. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.113.107805>
8. Lycoudi A., Mavreli D., Mavrou A. et al. MiRNAs in pregnancy-related complications // Expert Rev. Mol. Diagn. 2015. V. 15. № 8. P. 999–1010. <https://doi.org/10.1586/14737159.2015.1053468>
9. Poirier C., Desgagné V., Guérin R., Bouchard L. MicroRNAs in pregnancy and gestational diabetes mellitus: emerging role in maternal metabolic regulation // Curr. Diab Rep. 2017. V. 17. № 5. P. 35. <https://doi.org/10.1007/s11892-017-0856-5>
10. Li T., Leong M.H., Harms B. et al. MicroRNA-21 as a potential colon and rectal cancer biomarker // World J. Gastroenterol. 2013. V. 19. № 34. P. 5615–5621. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i34.5615>
11. Lv Y., Lu C., Ji X et al. Roles of microRNAs in pre-eclampsia // J. Cell Physiol. 2019. V. 234. № 2. P. 1052–1061. <https://doi.org/10.1002/jcp.27291>
12. Тугунцев В.В., Иванова С.А., Серебров В.Ю., Бухарева М.Б. Малые некодирующие РНК как перспективные биомаркеры: биогенез и терапевтические стратегии // Бюл. сиб. мед. 2016. Т. 15. № 2. С. 112–126.
13. Баулина Н.М., Кулакова О.Г., Фаворова О.О. МикроРНК: роль в развитии аутоиммунного воспаления // Acta Naturae (русскоязычная версия). 2016. Т. 8. № 1(28). С. 23–36.
14. Хальчинский С.Е., Комов В.П., Насырова Р.Ф., Иванов М.В. Нарушения регуляции микроРНК при психических и неврологических расстройствах // Обзор. психиатрии и мед. психологии. 2014. № 4. С. 23–29.
15. Brase J.C., Johannes M., Schlomm T. et al. Circulating miRNAs are correlated with tumor progression in prostate cancer // Int. J. Cancer. 2011. V. 128. № 3. P. 608–616. <https://doi.org/10.1002/ijc.25376>

16. *Heneghan H.M., Miller N., Lowery A.J. et al.* Circulating microRNAs as novel minimally invasive biomarkers for breast cancer // *Ann. Surg.* 2010. V. 251. № 3. P. 499–505.
<https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181cc939f>
17. *Mouillet J.F., Ouyang Y., Coyne C.B., Sadovsky Y.* MicroRNAs in placental health and disease // *Am. J. Obstet Gynecol.* 2015. V. 213. № 4. Suppl. P. S163–S172.
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.05.057>
18. *D'Alessandra Y., Devanna P., Limana F. et al.* Circulating microRNAs are new and sensitive biomarkers of myocardial infarction // *Eur. Heart J.* 2010. V. 31. № 22. P. 2765–2773.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq167>
19. *Wang G.K., Zhu J.Q., Zhang J.T. et al.* Circulating microRNA: a novel potential biomarker for early diagnosis of acute myocardial infarction in humans // *Eur. Heart J.* 2010. V. 31. № 6. P. 659–666.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq013>
20. *Miura K., Miura S., Yamasaki K. et al.* Identification of pregnancy-associated microRNAs in maternal plasma // *Clin. Chem.* 2010. V. 56. № 11. P. 1767–1771.
<https://doi.org/10.1373/clinchem.2010.147660>
21. *Gu Y., Sun J., Groome L.J., Wang Y.* Differential miRNA expression profiles between the first and third trimester human placentas // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2013. V. 304. № 8. P. E836–E843.
<https://doi.org/10.1152/ajpendo.00660.2012>
22. *Cai M., Kolluru G.K., Ahmed A.* Small molecule, big prospects: microRNA in pregnancy and its complications // *J. Pregnancy.* 2017. V. 2017. Article ID 6972732. 15 p.
<https://doi.org/10.1155/2017/6972732>
23. *Zhao Z., Moley K.H., Gronowski A.M.* Diagnostic potential for miRNAs as biomarkers for pregnancy-specific diseases // *Clin. Biochem.* 2013. V. 46. № 10–11. P. 953–960.
<https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2013.01.026>
24. *Chim S.S., Shing T.K., Hung E.C. et al.* Detection and characterization of placental microRNAs in maternal plasma // *Clin. Chem.* 2008. V. 54. № 3. P. 482–490.
<https://doi.org/10.1373/clinchem.2007.097972>
25. *Gilad S., Meiri E., Ygev Y. et al.* Serum microRNAs are promising novel biomarkers // *PLoS One.* 2008. V. 3. № 9. Article ID e3148. 7 p.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003148>
26. *Kotlabova K., Doucha J., Hromadnikova I.* Placental-specific microRNA in maternal circulation—identification of appropriate pregnancy-associated microRNAs with diagnostic potential // *J. Reprod. Immunol.* 2011. V. 89. № 2. P. 185–191.
<https://doi.org/10.1016/j.jri.2011.02.006>
27. *Hromadnikova I., Kotlabova K., Doucha J. et al.* Absolute and relative quantification of placenta-specific microRNAs in maternal circulation with placental insufficiency—related complications // *J. Mol. Diagn.* 2012. V. 14. № 2. P. 160–167.
<https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2011.11.003>
28. *Zhao G., Zhou X., Chen S. et al.* Differential expression of microRNAs in deciduas-derived mesenchymal stem cells from patients with preeclampsia // *J. Biomed. Sci.* 2014. V. 21. № 1. Article ID 81. 12 p.
<https://doi.org/10.1186/s12929-014-0081-3>
29. *Zhou C., Zou Q., Li H. et al.* Preeclampsia downregulates microRNAs in fetal endothelial cells: Roles of miR-29a/c-3p in endothelial function // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017. V. 102. № 9. P. 3470–3479.
<https://doi.org/10.1210/jc.2017-00849>
30. *Harapan H., Andalas M.* The role of microRNAs in the proliferation, differentiation, invasion, and apoptosis of trophoblasts during the occurrence of preeclampsia — A systematic review // *Tzu Chi Med. J.* 2015. V. 27. № 2. P. 54–64.
<https://doi.org/10.1016/j.tcmj.2015.05.001>
31. *Harapan H., Yeni C.M.* The role of microRNAs on angiogenesis and vascular pressure in preeclampsia: The evidence from systematic review // *Egypt. J. Med. Hum. Genet.* 2015. V. 16. № 4. P. 313–325.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmhg.2015.03.006>
32. *Li Q., Long A., Jiang L. et al.* Quantification of preeclampsia-related microRNAs in maternal serum // *Biomed. Rep.* 2015. V. 3. № 6. P. 792–796.
33. *Munaut C., Tebache L., Blacher S. et al.* Dysregulated circulating miRNAs in preeclampsia // *Biomed. Rep.* 2016. V. 5. № 6. P. 686–692.
<https://doi.org/10.3892/br.2016.779>
34. *Timofeeva A.V., Gusar V.A., Kan N.E. et al.* Identification of potential early biomarkers of preeclampsia // *Placenta.* 2018. V. 61. P. 61–71.
<https://doi.org/10.1016/j.placenta.2017.11.011>
35. *Sheikh A.M., Small H.Y., Currie G. et al.* Systematic review of micro-RNA expression in pre-eclampsia identifies a number of common pathways associated with the disease // *PLoS One.* 2016. V. 11. № 8. Article ID e0160808. 36 p.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160808>
36. *Pineles B.L., Romero R., Montenegro D. et al.* Distinct subsets of microRNAs are expressed differentially in the human placentas of patients with preeclampsia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007. V. 196. № 3. P. 261.e1–261.e6.
37. *Hu Y., Li P., Hao S. et al.* Differential expression of microRNAs in the placenta of Chinese patients with severe preeclampsia // *Clin. Chem. Lab Med.* 2009. V. 47. № 8. P. 923–929.
<https://doi.org/10.1515/CCLM.2009.228>
38. *Zhu X.M., Han T., Sargent I.L. et al.* Differential expression profile of microRNAs in human placentas from preeclamptic pregnancies vs. normal pregnancies // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2009. V. 200. № 6. P. 661.e1–661.e7.
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.12.045>
39. *Enquobahrie D.A., Abetew D.F., Sorensen T.K. et al.* Placental microRNA expression in pregnancies complicated by preeclampsia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011. V. 204. № 2. P. 178.e12–178.e21.
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.09.004>
40. *Mayor-Lynn K., Toloubeydokhti T., Cruz A.C., Chegini N.* Expression profile of microRNAs and mRNAs in human placentas from pregnancies complicated by preeclampsia and preterm labor // *Reprod. Sci.* 2011. V. 18. № 1. P. 46–56.
<https://doi.org/10.1177/1933719110374115>

41. *Noack F., Ribbat-Idel J., Thorns C. et al.* MiRNA expression profiling in formalin-fixed and paraffin-embedded placental tissue samples from pregnancies with severe preeclampsia // *J. Perinat. Med.* 2011. V. 39. № 3. P. 267–271.
<https://doi.org/10.1515/JPM.2011.012>
42. *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 // *Hypertens.* 2012. V. 59. № 2. P. 265–273.
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.180232>
43. *Wang W., Feng L., Zhang H. et al.* Preeclampsia upregulates angiogenesis-associated microRNA (i.e., miR-17, -20a, and -20b) that target ephrin-B2 and EPHB4 in human placenta // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. V. 97. № 6. P. E1051–E1059.
<https://doi.org/10.1210/jc.2011-3131>
44. *Betoni J.S., Derr K., Pahl M.C. et al.* MicroRNA analysis in placentas from patients with preeclampsia: comparison of new and published results // *Hypertens. Pregnancy.* 2013. V. 32. № 4. P. 321–339.
<https://doi.org/10.3109/10641955.2013.807819>
45. *Choi S.Y., Yun J., Lee O.J. et al.* MicroRNA expression profiles in placenta with severe preeclampsia using a PNA-based microarray // *Placenta.* 2013. V. 34. № 9. P. 799–804.
<https://doi.org/10.1016/j.placenta.2013.06.006>
46. *Xu P., Zhao Y., Liu M. et al.* Variations of microRNAs in human placentas and plasma from preeclamptic pregnancy // *Hypertension.* 2014. V. 63. № 6. P. 1276–1284.
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02647>
47. *Weedon-Fekjaer M.S., Sheng Y., Sugulle M. et al.* Placental miR-1301 is dysregulated in early-onset preeclampsia and inversely correlated with maternal circulating leptin // *Placenta.* 2014. V. 35. № 9. P. 709–717.
<https://doi.org/10.1016/j.placenta.2014.07.002>
48. *Jiang F., Li J., Wu G. et al.* Upregulation of microRNA-335 and microRNA-584 contributes to the pathogenesis of severe preeclampsia through downregulation of endothelial nitric oxide synthase // *Mol. Med. Rep.* 2015. V. 12. P. 5383–5390.
<https://doi.org/10.3892/mmr.2015.4018>
49. *Zhang C., Li Q., Ren N. et al.* Placental miR-106a ~ 363 cluster is dysregulated in preeclamptic placenta // *Placenta.* 2015. V. 36. № 2. P. 250–252.
<https://doi.org/10.1016/j.placenta.2014.11.020>
50. *Yang S., Li H., Ge Q. et al.* Deregulated microRNA species in the plasma and placenta of patients with preeclampsia // *Mol. Med. Rep.* 2015. V. 12. № 1. P. 527–534.
<https://doi.org/10.3892/mmr.2015.3414>
51. *Vashukova E.S., Glotov A.S., Fedotov P.V. et al.* Placental microRNA expression in pregnancies complicated by superimposed pre-eclampsia on chronic hypertension // *Mol. Med. Rep.* 2016. V. 14. № 1. P. 22–32.
<https://doi.org/10.3892/mmr.2016.5268>
52. *Gunel T., Hosseini M.K., Gumusoglu E. et al.* Expression profiling of maternal plasma and placenta microRNAs in preeclamptic pregnancies by microarray technology // *Placenta.* 2017. V. 52. P. 77–85.
<https://doi.org/10.1016/j.placenta.2017.02.019>
53. *Lykoudi A., Kolialexi A., Lambrou G.I. et al.* Dysregulated placental microRNAs in early and late onset preeclampsia // *Placenta.* 2018. V. 61. P. 24–32.
<https://doi.org/10.1016/j.placenta.2017.11.005>
54. *Yang Q., Lu J., Wang S. et al.* Application of next-generation sequencing technology to profile the circulating microRNAs in the serum of preeclampsia versus normal pregnant women // *Clin. Chim. Acta.* 2011. V. 412. № 23–24. P. 2167–2173.
<https://doi.org/10.1016/j.cca.2011.07.029>
55. *Ura B., Feriotto G., Monasta L. et al.* Potential role of circulating microRNAs as early markers of preeclampsia // *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* 2014. V. 53. № 2. P. 232–234.
<https://doi.org/10.1016/j.tjog.2014.03.001>
56. *Wu L., Zhou H., Lin H. et al.* Circulating microRNAs are elevated in plasma from severe preeclamptic pregnancies // *Reproduction.* 2012. V. 143. № 3. P. 389–397.
<https://doi.org/10.1530/REP-11-0304>
57. *Li H., Ge Q., Guo L., Lu Z.* Maternal plasma miRNAs expression in preeclamptic pregnancies // *Biomed. Res. Int.* 2013. Article ID 970265. 9 p.
<https://doi.org/10.1155/2013/970265>
58. *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. V. 4. Article 4882. 8 p.
<https://doi.org/10.1038/srep04882>
59. *Akehurst C., Small H.Y., Sharafetdinova L. et al.* Differential expression of microRNA-206 and its target genes in preeclampsia // *J. Hypertens.* 2015. V. 33. P. 2068–2074.
<https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000656>
60. *Murphy M.S., Casselman R.C., Tayade C., Smith G.N.* Differential expression of plasma microRNA in preeclamptic patients at delivery and 1 year postpartum // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015. V. 213. № 3. P. 367.e1–367.e9.
<https://doi.org/10.1111/1471-0528.13903>
61. *Sandrim V., Luizon M., Palei A. et al.* Circulating microRNA expression profiles in preeclampsia: evidence of increased miR-885-5p levels // *BJOG.* 2016. V. 123. № 13. P. 2120–2128.
<https://doi.org/10.1111/1471-0528.13903>
62. *Jairajpuri D.S., Malalla Z.H., Mahmood N., Almawi W.Y.* Circulating microRNA expression as predictor of preeclampsia and its severity // *Gene.* 2017. V. 627. P. 543–548.
<https://doi.org/10.1016/j.gene.2017.07.010>
63. *Yoffe L., Gilam A., Yaron O. et al.* Early detection of preeclampsia using circulating small non-coding RNA // *Sci. Rep.* 2018. V. 8. № 1. P. 1–11.
<https://doi.org/10.1038/s41598-018-21604-6>
64. *Zhang Y., Fei M., Xue G. et al.* Elevated levels of hypoxia-inducible microRNA-210 in pre-eclampsia: new insights into molecular mechanisms for the disease // *J. Cell Mol. Med.* 2012. V. 16. № 2. P. 249–259.
<https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2011.01291.x>
65. *Luo R., Shao X., Xu P. et al.* MicroRNA-210 contributes to preeclampsia by downregulating potassium

- channel modulatory factor 1 // *Hypertension*. 2014. V. 64. № 4. P. 839–845.
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03530>
66. Lee D.C., Romero R., Kim J.S. et al. MiR-210 targets iron-sulfur cluster scaffold homologue in human trophoblast cell lines: siderosis of interstitial trophoblasts as a novel pathology of preterm preeclampsia and small-for-gestational-age pregnancies // *Am. J. Pathol.* 2011. V. 179. № 2. P. 590–602.
<https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.04.035>
67. Luo R., Wang Y., Xu P. et al. Hypoxia-inducible miR-210 contributes to preeclampsia via targeting thrombospondin type I domain containing 7A // *Sci. Rep.* 2016. V. 6. Article 19588. 11 p.
<https://doi.org/10.1038/srep19588>
68. Kopriva S.E., Chiasson V.L., Mitchell B.M. et al. Chatterjee P.TLR3-induced placental miR-210 down-regulates the STAT6/interleukin-4 pathway // *PLoS One*. 2013. V. 8. № 7. Article ID e67760. 9 p.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0067760>
69. Meng H.-X., Xu L.-N., Jing G. et al. MiR-223 promotes trophoblast cell survival and invasion by targeting STAT3 in preeclampsia // *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2017. V. 10. № 4. P. 6577–6585.
70. Dominguez F., Moreno-Moya J.M., Lozoya T. et al. Embryonic miRNA profiles of normal and ectopic pregnancies // *PLoS One*. 2014. V. 9. № 7. Article ID e102185. 9 p.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102185>
71. Tabet F., Vickers K.C., Cuesta Torres L.F. et al. HDL-transferred microRNA-223 regulates *ICAM-1* expression in endothelial cells // *Nat. Commun.* 2014. V. 5. Article ID 3292. 31 p.
<https://doi.org/10.1038/ncomms4292>
72. Zhao Y., Li D., Chen D. et al. Increased miR-223 expression promotes proliferation and migration of retinal endothelial cells and pathogenesis of diabetic retinopathy by targeting EIF4E3 and IGF-1R // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2017. V. 10. № 3. P. 2950–2959.
73. Zhu X., Yang Y., Han T. et al. Suppression of microRNA-18a expression inhibits invasion and promotes apoptosis of human trophoblast cells by targeting the estrogen receptor α gene // *Mol. Med. Rep.* 2015. V. 12. № 2. P. 2701–2706.
<https://doi.org/10.3892/mmr.2015.3724>
74. Yang Y., Zhang S., Li Y. et al. Inhibition of miR-18a increases expression of estrogen receptor 1 and promotes apoptosis in human HTR8 trophoblasts // *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*. 2017. V. 33. № 8. P. 1102–1107.
75. Han F., Wu Y., Jiang W. MicroRNA-18a decreases choroidal endothelial cell proliferation and migration by inhibiting HIF1A expression // *Med. Sci. Monit.* 2015. V. 5. № 21. P. 1642–1647.
<https://doi.org/10.12659/MSM.893068>
76. Wu L., Song W.Y., Xie Y. et al. miR-181a-5p suppresses invasion and migration of HTR-8/SVneo cells by directly targeting *IGF2BP2* // *Cell Death Dis.* 2018. V. 9. № 2. Article ID 16. 14 p.
<https://doi.org/10.1038/s41419-017-0045-0>
77. Yan X., Tan Y., Yuan Y. et al. Upregulation of miR-181a-5p represses VEGF pathway in high glucose treated human retinal endothelial cells // *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2016. V. 9. № 2. P. 2493–2499.
78. Kazenwadel J., Michael M.Z., Harvey N.L. *Prox1* expression is negatively regulated by miR-181 in endothelial cells // *Blood*. 2010. V. 116. № 13. P. 2395–2401.
<https://doi.org/10.1182/blood-2009-12-256297>
79. Chaiwangyen W., Ospina-Prieto S., Photini S.M. et al. Dissimilar microRNA-21 functions and targets in trophoblastic cell lines of different origin // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2015. V. 68. P. 187–196.
<https://doi.org/10.1016/j.biocel.2015.08.018>
80. Gu Y., Bian Y., Xu X. et al. Downregulation of miR-29a/b/c in placenta accreta inhibits apoptosis of implantation site intermediate trophoblast cells by targeting *MCL1* // *Placenta*. 2016. V. 48. P. 13–19.
<https://doi.org/10.1016/j.placenta.2016.09.017>
81. Yang Z., Wu L., Zhu X. et al. MiR-29a modulates the angiogenic properties of human endothelial cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2013. V. 434. № 1. P. 143–149.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2013.03.054>
82. Wang J., Wang Y., Wang Y. et al. Transforming growth factor β -regulated microRNA-29a promotes angiogenesis through targeting the phosphatase and tensin homolog in endothelium // *J. Biol. Chem.* 2013. V. 288. № 15. P. 10418–10426.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M112.444463>
83. Schober A., Nazari-Jahantigh M., Wei Y. et al. MicroRNA-126-5p promotes endothelial proliferation and limits atherosclerosis by suppressing *Dlk1* // *Nat. Med.* 2014. V. 20. № 13. P. 368–376.
<https://doi.org/10.1038/nm.3487>
84. Anton L., Olarerin-George A.O., Hogenesch J.B. et al. Placental expression of miR-517a/b and miR-517c contributes to trophoblast dysfunction and preeclampsia // *PLoS One*. 2015. V. 10. № 3. Article ID e0122707. 18 p.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122707>
85. Liu M., Wang Y., Lu H. et al. MiR-518b enhances human trophoblast cell proliferation through targeting *Rap1b* and activating Ras-MAPK signal // *Front Endocrinol. (Lausanne)*. 2018. V. 9. Article 100. 10 p.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00100>
86. Fish J.E., Santoro M.M., Morton S.U. et al. MiR-126 regulates angiogenic signaling and vascular integrity // *Dev. Cell*. 2008. V. 15. № 2. P. 272–284.
<https://doi.org/10.1016/j.devcel.2008.07.008>
87. Hong F., Li Y., Xu Y. Decreased placental miR-126 expression and vascular endothelial growth factor levels in patients with pre-eclampsia // *J. Int. Med. Res.* 2014. V. 42. № 6. P. 1243–1251.
<https://doi.org/10.1177/0300060514540627>
88. van Solingen C., de Boer H.C., Bijkerk R. et al. MicroRNA-126 modulates endothelial *SDF-1* expression and mobilization of Sca-1(+)/Lin(–) progenitor cells in ischaemia // *Cardiovasc. Res.* 2011. V. 92. № 3. P. 449–455.
<https://doi.org/10.1093/cvr/cvr227>
89. Urbich C., Kaluza D., Frömel T. et al. MicroRNA-27a/b controls endothelial cell repulsion and angio-

- genesis by targeting semaphorin 6A // *Blood*. 2012. V. 119. № 6. P. 1607–1616. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-08-373886>
90. *Chen Y., Gorski D.H.* Regulation of angiogenesis through a microRNA (miR-130a) that down-regulates antiangiogenic homeobox genes *GAX* and *HOXA5* // *Blood*. 2008 V. 111. № 3. P. 1217–1226.
 91. *Fan A., Wang Q., Yuan Y. et al.* Liver X receptor- α and miR-130a-3p regulate expression of sphingosine 1-phosphate receptor 2 in human umbilical vein endothelial cells // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2016. V. 310. № 3. P. C216–C226. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00102.2015>
 92. *Zhu X.M., Han T., Wang X.H. et al.* Overexpression of miR-152 leads to reduced expression of human leukocyte antigen-G and increased natural killer cell mediated cytotoxicity in JEG-3 cells // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010. V. 202. № 6. P. 592.e1–592.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.03.002>
 93. *Cai M., Wang K., Ahmed A.* Preeclampsia // Pub. № WO/2016/151287. Inter. Appl. № PCT/GB2016/050710. Pub. Date: 29.09.2016. Inter. Filing Date: 16.03.2016.
 94. *Bai Y., Yang W., Yang H.X. et al.* Downregulated miR-195 detected in preeclamptic placenta affects trophoblast cell invasion via modulating ActRIIA expression // *PLoS One*. 2012. V. 7. № 6. Article ID e38875. 10 p. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038875>
 95. *Sandrim V.C., Dias M.C., Bovolato A.L. et al.* Plasma from pre-eclamptic patients induces the expression of the anti-angiogenic miR-195-5p in endothelial cells // *J. Cell. Mol. Med.* 2016. V. 20. № 6. P. 1198–2000. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12767>
 96. *Yuan M., Yuan H., Zhou C. et al.* The significance of low plasma miR-335 level in patients with acute cerebral infarction may be associated with the loss of control of *CALM1* expression // *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2016. V. 9. № 10. P. 19595–19601.
 97. *Ding J., Huang F., Wu G. et al.* MiR-519d-3p suppresses invasion and migration of trophoblast cells via targeting *MMP-2* // *PLoS One*. 2015. V. 10. № 3. Article ID e0120321. 12 p. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120321>
 98. *Xie L., Mouillet J.F., Chu T. et al.* C19MC microRNAs regulate the migration of human trophoblasts // *Endocrinology*. 2014. V. 155. № 12. P. 4975–4985. <https://doi.org/10.1210/en.2014-1501>
 99. *Tannetta D., Sargent I.* Placental disease and the maternal syndrome of preeclampsia: missing links? // *Curr. Hypertens. Rep.* 2013. V. 15. № 6. P. 590–599. <https://doi.org/10.1007/s11906-013-0395-7>
 100. *Айламазян Э.К., Степанова О.И., Сельков С.А., Соколов Д.И.* Клетки иммунной системы матери и клетки трофобласта: “Конструктивное сотрудничество” ради достижения совместной цели // *Вестн. Рос. акад. мед. наук*. 2013. Т. 68. № 11. С. 12–21. <https://doi.org/10.15690/vramn.v68i11.837>
 101. *Соколов Д.И.* Васкулогенез и ангиогенез в развитии плаценты // *Журн. акушерства и женских болезней*. 2007. Т. LVI. Вып. 3. С. 129–133.
 102. *Mütze S., Rudnik-Schöneborn S., Zerres K., Rath W.* Genes and the preeclampsia syndrome // *J. Perinat. Med.* 2008. V. 36. № 1. P. 38–58.
 103. *Choi J.W., Im M.W., Pai S.H.* Nitric oxide production increases during normal pregnancy and decreases in preeclampsia // *Ann. Clin. Lab. Sci.* 2002. V. 32. № 3. P. 257–263.
 104. *Camps C., Buffa F.M., Colella S. et al.* Hsa-miR-210 is induced by hypoxia and is an independent prognostic factor in breast cancer // *Clin. Cancer Res.* 2008. V. 14. № 5. P. 1340–1348. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-1755>
 105. *Chan S.Y., Loscalzo J.* MicroRNA-210: A unique and pleiotropic hypoxamir // *Cell Cycle*. 2010. V. 9. № 6. P. 1072–1083.
 106. *Ohkuchi A., Ishibashi O., Hirashima C. et al.* Plasma level of hydroxysteroid (17- β) dehydrogenase 1 in the second trimester is an independent risk factor for predicting preeclampsia after adjusting for the effects of mean blood pressure, bilateral notching and plasma level of soluble fms-like tyrosine kinase 1/placental growth factor ratio // *Hypertens. Res.* 2012. V. 35. № 12. P. 1152–1158. <https://doi.org/10.1038/hr.2012.109>

MiRNAs Associated with Preeclampsia

E. S. Vashukova^{a, b, *}, A. S. Glotov^{a, b}, and V. S. Baranov^{a, b}

^aThe Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, 199034 Russia

^bSaint Petersburg State University, Saint Petersburg, 199034 Russia

*e-mail: vi_lena@list.ru

MicroRNA is a class of small non-coding RNAs that play an important role in the mRNA regulation translation and degradation. Recent studies have reported the implication of miRNAs in the development of preeclampsia (PE) – the severe and common pregnancy complication. The purpose of this review is to analyze the current knowledges on miRNAs associated with PE. The possibilities of miRNA for early diagnosis and prevention of PE are discussed. Targets of these miRNAs are briefly described. The most promising PE predictors are identified.

Keywords: miRNA, pregnancy, preeclampsia, biomarkers.