

DOI: <https://doi.org/10.17816/aog623622>

Эпигенетические механизмы развития преэклампсии: роль плазменных микроРНК

Н.А. Никитина¹, И.С. Сидорова¹, М.П. Райгородская², Е.А. Морозова¹,
С.А. Тимофеев¹, М.Б. Агеев¹, Н.И. Амирасланова¹

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия;

² Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Несмотря на сохранение значимости преэклампсии (ПЭ) в структуре основных причин материнской заболеваемости и смертности, остается неясной этиология данного осложнения беременности, много пробелов в вопросах патофизиологии, соответственно по-прежнему не разработаны высокоэффективные методы прогнозирования, профилактики и лечения. В последние годы большой интерес вызывают перспективы использования молекул микроРНК, которые эпигенетически контролируют экспрессию генов-мишеней на посттранскрипционном уровне и имеют ключевое значение в пролиферации, дифференцировке, инвазии, миграции, апоптозе клеток трофобласта, регуляции ангиогенеза, иммунного ответа и других процессов во время беременности.

Цель. Изучение эпигенетических механизмов развития ПЭ на основании оценки экспрессии патогенетически значимых микроРНК в плазме крови женщин.

Материалы и методы. В исследование включены 62 пациентки, которых разделили на основную (42 беременные с ПЭ) и контрольную (20 здоровых женщин с неосложнённым течением беременности, родов и послеродового периода) группы. Всем пациенткам проводили общеклиническое, лабораторное и инструментальное обследование. Уровень экспрессии 15 микроРНК в плазме крови оценивали с помощью количественной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Для оценки влияния дифференциально экспрессируемых микроРНК на функционирование сигнальных путей использовали программное обеспечение DIANA miRPath v.3.0. Статистическую обработку данных проводили с использованием лицензионного пакета программ Statistica 6.0.

Результаты. У женщин с ПЭ выявлены разнонаправленные изменения экспрессии 13 из 15 плазменных микроРНК по сравнению с контрольной группой, однако статистически значимо было снижение уровней экспрессии 8 микроРНК: hsa-miR-146a-5p ($p=0,011$), hsa-miR-181a-5p ($p=0,015$), hsa-miR-210-3p ($p=0,031$), hsa-miR-517a-3p ($p=0,004$), hsa-miR-517c-3p ($p=0,007$), hsa-miR-574-3p ($p=0,048$), hsa-miR-574-5p ($p=0,003$), hsa-miR-1304-5p ($p=0,001$). В подгруппе беременных, у которых ПЭ протекала с симптомами задержки роста плода, отмечено значимое снижение экспрессии молекул hsa-miR-20a-5p ($FC=0,39$; $p=0,049$) и hsa-miR-143-3p ($FC=0,71$, $p=0,05$) по сравнению с подгруппой без задержки роста плода. Не выявлено значимых различий в уровне экспрессии анализируемых микроРНК между подгруппами с умеренной и тяжёлой ПЭ, ранней и поздней ПЭ. Функциональная оценка дифференциально экспрессируемых микроРНК у женщин с ПЭ с учётом идентификации их потенциальных генов-мишеней показала наличие дисрегуляции более 40 сигнальных путей и биологических процессов, в которые вовлечены указанные молекулы.

Заключение. Развитие ПЭ сопровождается значимыми эпигенетическими изменениями, при которых изменяется профиль экспрессии микроРНК, ассоциированных с сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями, а также плацентарными нарушениями. Выявленные дифференциально экспрессируемые микроРНК могут быть потенциальными диагностическими маркерами ПЭ.

Ключевые слова: преэклампсия; микроРНК; транскриптом; эпигенетика.

Как цитировать:

Никитина Н.А., Сидорова И.С., Райгородская М.П., Морозова Е.А., Тимофеев С.А., Агеев М.Б., Амирасланова Н.И. Эпигенетические механизмы развития преэклампсии: роль плазменных микроРНК // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2024. Т. 11, № 2. С. 179–192.

doi: <https://doi.org/10.17816/aog623622>

Рукопись получена: 18.11.2023

Рукопись одобрена: 06.02.2024

Опубликована online: 04.06.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/aog623622>

Epigenetic mechanisms of preeclampsia: Role of plasma microRNAs

Natalya A. Nikitina¹, Iraida S. Sidorova¹, Maria P. Raygorodskaya²,
Ekaterina A. Morozova¹, Sergej A. Timofeev¹, Mikhail B. Ageev¹, Nigar I. Amiraslanova¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;

² P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Despite the retentive relevance of preeclampsia (PE) among the main causes of maternal morbidity and mortality, its etiology remains unclear. Despite gaps in its pathophysiology, highly effective methods of prognosis, prevention, and treatment are still not devised yet. In recent years, the use of microRNA molecules that epigenetically control the expression of target genes at the post-transcriptional level received great interest as are they of key importance in the proliferation, differentiation, invasion, migration, and apoptosis of trophoblast cells and regulation of angiogenesis, immune response, and other processes during pregnancy

AIM: This study aimed to investigate the epigenetic mechanisms of PE development based on the evaluation of the expression of pathogenetically significant microRNAs in women's blood plasma.

MATERIALS AND METHODS: The study included 62 female patients divided into the main study group ($n=42$ with PE) and the control group ($n = 20$ healthy women with uncomplicated pregnancy, childbirth, and post-natal period). All patients have undergone general clinical, laboratory, and instrumental examinations. The expression levels of 15 microRNAs in the blood plasma were evaluated using a quantitative real-time polymerase chain reaction. DIANA miRPath v. 3.0 was used to evaluate the effect of differentially expressed microRNAs on the functioning of signaling pathways. Statistical data analyses were performed using Statistica 6.0.

RESULTS: Multidirectional changes in the expression levels of 13 of 15 plasma microRNAs were found in the PE group compared with the control group; however, the expression levels of the following eight microRNAs decreased significantly: hsa-miR-146a-5p ($p=0.011$), hsa-miR-181a-5p ($p=0.015$), hsa-miR-210-3p ($p=0.031$), hsa-miR-517a-3p ($p=0.004$), hsa-miR-517c-3p ($p=0.007$), hsa-miR-574-3p ($p=0.048$), hsa-miR-574-5p ($p=0.003$), and hsa-miR-1304-5p ($p=0.001$). The expression levels of hsa-miR-20a-5p ($FC=0.39$; $p=0.049$) and hsa-miR-143-3p ($FC=0.71$, $p=0.05$) significantly decreased in pregnant women with PE and symptoms of fetal growth retardation (FGR) compared with the subgroup without FGR. No significant differences in the expression level of the analyzed microRNAs were found between the subgroups with moderate and severe PE and early and late PE. The functional evaluation of differentially expressed microRNAs among women with PE, considering the identification of their potential target genes, revealed the dysregulation of >40 signaling pathways and biological processes in which these molecules are involved.

CONCLUSION: PE progresses alongside significant epigenetic changes accompanied by changes in the microRNA expression profile, which are associated with cardiovascular and cerebrovascular diseases and placental disorders. The detected differentially expressed microRNAs may be potential diagnostic markers of PE.

Keywords: preeclampsia; microRNA; transcriptome; epigenetics.

To cite this article:

Nikitina NA, Sidorova IS, Raygorodskaya MP, Morozova EA, Timofeev SA, Ageev MB, Amiraslanova NI. Epigenetic mechanisms of preeclampsia: Role of plasma microRNAs. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2024;11(2):179–192. doi: <https://doi.org/10.17816/aog623622>

Received: 18.11.2023

Accepted: 06.02.2024

Published online: 04.06.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/aog623622>

子痫前期的表观遗传学机制：血浆microRNA的作用

Natalya A. Nikitina¹, Iraida S. Sidorova¹, Maria P. Raygorodskaya², Ekaterina A. Morozova¹, Sergej A. Timofeev¹, Mikhail B. Ageev¹, Nigar I. Amiraslanova¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;

² P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

摘要

论证。尽管子痫前期在孕产妇发病率和死亡率的主要原因中一直占有重要地位，但这种妊娠并发症的病因仍不清楚，病理生理学方面也存在许多空白。因此，目前仍未开发出高效的预测、预防和治疗方法。近年来，人们对利用microRNA分子的前景产生了浓厚的兴趣，这些分子在转录后水平对靶基因的表达进行表观遗传学控制，在妊娠期间滋养层细胞的增殖、分化、侵袭、迁移、凋亡、血管生成调控、免疫反应和其他过程中起着关键作用。

目的。通过评估妇女血浆中具有重要病理意义的 microRNA 表达，研究子痫前期发生的表观遗传学机制。

材料与方法。研究包括62名患者，他们被分为主要组（42名子痫前期孕妇）和对照组（20名无并发症妊娠、分娩和产后健康妇女）。所有患者均接受了一般临床、实验室和仪器检查。通过实时定量聚合酶链反应评估了血浆中15种microRNA的表达水平。使用DIANA miRPath v.3.0软件评估不同表达的microRNA对信号通路功能的影响。使用Statistica 6.0软件许可包进行统计数据处理。

结果。与对照组相比，患有子痫前期的妇女血浆中15种microRNA中有13种的表达发生了多向变化。然而，有8种microRNA的表达水平出现了统计学意义上的显著下降： $hsa-miR-146a-5p$ ($p=0.011$), $hsa-miR-181a-5p$ ($p=0.015$), $hsa-miR-210-3p$ ($p=0.031$), $hsa-miR-517a-3p$ ($p=0.004$), $hsa-miR-517c-3p$ ($p=0.007$), $hsa-miR-574-3p$ ($p=0.048$), $hsa-miR-574-5p$ ($p=0.003$), $hsa-miR-1304-5p$ ($p<0.001$)。子痫前期有胎儿生长迟缓症状的孕妇亚组与无胎儿生长迟缓亚组相比， $hsa-miR-20a-5p$ ($FC=0.39$; $p=0.049$), $hsa-miR-143-3p$ ($FC=0.71$; $p=0.05$)的表达水平显著下降。在中度和重度子痫前期、早期和晚期子痫前期亚组之间，所分析的microRNA表达水平没有明显差异。对子痫前期妇女体内差异表达的microRNA进行功能评估，并对其潜在靶基因进行鉴定，结果表明这些分子参与的40多种信号通路和生物过程存在失调。

结论。子痫前期的发生伴随着显著的表观遗传学变化，其中与心脑血管疾病和胎盘疾病相关的microRNA的表达谱发生了改变。已检测到的差异表达的microRNA可能是子痫前期的潜在诊断标志物。

关键词：子痫前期；microRNA；转录组；表观遗传学。

引用本文：

Nikitina NA, Sidorova IS, Raygorodskaya MP, Morozova EA, Timofeev SA, Ageev MB, Amiraslanova NI. 子痫前期的表观遗传学机制：血浆microRNA的作用。 *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2024;11(2):179–192. doi: <https://doi.org/10.17816/aog623622>

收到：18.11.2023

接受：06.02.2024

发布日期：04.06.2024

ВВЕДЕНИЕ

Согласно современным представлениям, преэклампсия (ПЭ) — осложнение второй половины беременности, патофизиологию которого определяет множество молекулярно-биологических процессов, приводящих к общему конечному звену патогенеза — активации эндотелиальных клеток, внутрисосудистому воспалению и стрессу синцитиотрофобласта плаценты [1].

ПЭ осложняет 2–8% всех беременностей и традиционно входит в пятёрку основных причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [2–4], однако, несмотря на достижения современной медицинской науки, значимых успехов в прогнозировании, профилактике и лечении ПЭ по-прежнему нет [5].

Фундаментальную роль в развитии ПЭ играют плацентарные и/или материнские факторы, которые и обуславливают клиническую гетерогенность данного осложнения беременности. Согласно двухстадийной концепции развития ПЭ, клинические проявления являются результатом ранних нарушений плацентации и адаптации спиральных артерий [6]. На I (плацентарной) стадии недостаточность инвазивной способности клеток вневорсинчатого трофобласта приводит к отсутствию адекватного ремоделирования спиральных маточных артерий [7]. Результатом аномальной реструктуризации являются увеличение резистентности маточных артерий, механическое повреждение ворсин плаценты из-за повышенного давления крови, поступающей в межворсинчатое пространство, и ишемические изменения ворсин плаценты ввиду нарушений маточно-плацентарного кровотока [8–11]. Развитие II (материнской) стадии обусловлено выбросом множества биологически активных веществ из ишемизированной плаценты в кровотоки матери и плода с развитием генерализованной эндотелиальной дисфункции и полиорганной недостаточности у матери [12].

В последнее время активно обсуждаются причины клинической гетерогенности ПЭ — ранняя и поздняя, умеренная и тяжёлая, с задержкой роста плода и без задержки, с протеинурией и без протеинурии, с крайне высоким артериальным давлением и умеренной гипертензией [13], что представляется важным с точки зрения индивидуального подхода к ведению таких пациенток. Продолжается поиск неинвазивных методик и информативных биомаркёров для ранней диагностики и минимизации риска осложнений акушерской патологии.

В последние годы фокус многих учёных в этом вопросе сместился в сторону перспектив использования микроРНК как в качестве диагностических молекул, так и терапевтических мишеней. Известно, что микроРНК эпигенетически контролируют экспрессию генов-мишеней, главным образом на посттранскрипционном уровне, путём дестабилизации мРНК и ингибирования трансляции белков [14]. Масштабные исследования по профилированию микроРНК у женщин с физиологическим

и осложнённым течением беременности позволили идентифицировать более десятка дифференциально экспрессируемых микроРНК, которые имеют ключевую роль в пролиферации, дифференцировке, инвазии, миграции, апоптозе клеток трофобласта, регуляции процессов ангиогенеза и иммунного ответа при беременности [15–17]. Первоначально считалось, что нуклеиновые кислоты плацентарного происхождения попадают в материнский кровоток в виде апоптозных телец, однако позже было доказано, что микроРНК экспортируются из клеток трофобласта в материнский кровоток посредством особых экстрацеллюлярных везикул — экзосом, которые благодаря своей сохраняющейся функциональной активности способны модифицировать функции «клеток-мишеней» [18]. Продолжительные исследования показали, что микроРНК повсеместно присутствуют в биологических жидкостях и тканях организма и остаются стабильными во внеклеточной среде, что подчёркивает перспективность их профилирования при различных видах патологии [19].

Цель исследования — изучение эпигенетических механизмов развития ПЭ на основании оценки экспрессии патогенетически значимых микроРНК в плазме крови женщин с данным осложнением беременности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

В 2022–2023 гг. проведено одномоментное исследование в параллельных группах. В исследование включены 62 пациентки, которые были разделены на две группы: основную группу ($n=42$) составили беременные с ПЭ, диагностированной в соответствии с критериями, указанными в клинических рекомендациях [20], в контрольную группу ($n=20$) вошли здоровые женщины с неосложнённым течением беременности, родов и послеродового периода.

Критериями исключения выступали возраст младше 18 лет, декомпенсированные формы экстрагенитальной патологии, инфекционно-воспалительные заболевания в фазе обострения, многоплодная беременность, беременность, наступившая в результате вспомогательных репродуктивных технологий, отказ от участия в исследовании.

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (выписка из протокола заседания № 22-21 от 9 декабря 2021 г.)

Все пациентки, включённые в исследование, подписали информированное добровольное согласие.

Методы исследования

Всем пациенткам проведено общепринятое обследование, включавшее сбор и оценку соматического и акушерско-гинекологического анамнеза, лабораторное и инструментальное обследование, а также у них определяли уровни экспрессии 15 микроРНК в плазме крови (табл. 1).

Таблица 1. МикроРНК и их роль в молекулярно-биологических процессах**Table 1.** MicroRNAs and their role in obstetric pathologies

МикроРНК	Источник	Экспрессия	Мишени	Функции	Исследование
miR-20a-5p	Материнская плазма	↑	<i>FOXA1</i>	Пролиферация, миграция и инвазия трофобласта	[21]
miR-143-3p	Материнская плазма	↑	<i>NRG1, S100A11</i>	Пролиферация, миграция и инвазия трофобласта, апоптоз, эпителиально-мезенхимальный переход	[22]
miR-146a-5p	Плацента	↑	Е-кадгерин, виентин, N-кадгерин, Wnt2	Пролиферация, миграция и инвазия трофобласта, апоптоз, эпителиально-мезенхимальный переход	[22, 23]
miR-181a-5p	Плацента	↑	<i>EFNB2, MMP-2, MMP-9</i>	Ангиогенез, пролиферация, миграция и инвазия трофобласта, митохондриальное дыхание, окислительный стресс	[24, 25]
miR-210-3p	Материнская плазма	↑	<i>EFNA3, HOXA9, ISCU, KCMF1, THSD7A</i>	Ангиогенез, пролиферация, миграция и инвазия трофобласта, митохондриальное дыхание, окислительный стресс	[26–29]
miR-320a-3p	Материнская плазма	↑	<i>IGF-1R</i>	Пролиферация, инвазия и миграция трофобласта	[30, 31]
miR-375-3p	Материнская плазма	↑	VEGF, сигнальный путь SHH	Инвазия и миграция трофобласта, ангиогенез	[32, 33]
miR-517a-3p	Плацентарные ткани	↓	<i>PRKG1</i>	Иммунный ответ, окислительный стресс	[34]
miR-517c-3p	Материнская плазма	↑	<i>TNFSF15, FLT1 (VEGFR-1), VEGF, PLGF</i>	Пролиферация, миграция и инвазия трофобласта, апоптоз, иммунный ответ, окислительный стресс	[35]
miR-574-3p	Материнская плазма	↓	<i>RXRA</i>	Ангиогенез, регуляция сосудистого тонуса	[36, 37]
miR-574-5p	Материнская плазма	↑	TGF-β, VEGF, MMP2, MMP9	Пролиферация, инвазия и миграция трофобласта, поддержание сосудистого тонуса	[38]
miR-1304-5p	Материнская плазма	↑	TGF-β-, MAPK-сигнальный путь	Инвазия и миграция трофобласта	[39]
miR-210-5p	Материнская плазма	↑	VEGF, <i>FLT1 (VEGFR-1), VEGFR2</i>	Ангиогенез	[40]
miR-4498	Материнская плазма	↓	TGF-β-, MAPK-сигнальный путь	Иммунный ответ	[39]
miR-1972	Материнская плазма	↑	TGF-β, VEGF, MMP2, MMP9	Пролиферация, инвазия и миграция трофобласта, поддержание сосудистого тонуса	[37]

Примечание. ↓ — снижение экспрессии, ↑ — повышение экспрессии, IGF-1R — рецептор инсулиноподобного фактора роста 1, *EFNB2* — ген эфрина B2, *EFNA3* — ген эфрина A3, *FOXA1* — ген, кодирующий одноименный активатор транскрипции, *FLT1 (VEGFR-1)* — ген *fms*-подобной тирозинкиназы-1 (рецептор 2 фактора роста эндотелия сосудов), *HOXA9* — ген гомеобоксного белка A9, *ISCU* — ген протеина, собирающего железосерный кластер в митохондриях, *KCMF1* — ген модулирующего фактора активности калиевых каналов 1-го типа, MAPK — митоген-активируемая протеинкиназа, MMP 2 — металлопротеиназа 2, MMP 9 — металлопротеиназа 9, *NRG1* — нейрегулин-1, PLGF — плацентарный фактор роста, *PRKG1* — ген цГМФ-зависимой протеинкиназы 1, *RXRA* — ген ретиноидного X-рецептора A, *S100A1* — ген кальций-связывающего белка S100A1, SHH — сигнальный путь Sonic Hedgehog, TGF-β — трансформирующий фактор роста β, *THSD7A* — ген, кодирующий домен 7A тромбоспондина 1-го типа, *TNFSF15* — ген TNF-подобного лиганда 1A, VEGF — фактор роста эндотелия сосудов, VEGFR2 — рецептор 2 фактора роста эндотелия сосудов, Wnt2 — аббревиатура, сочетание слов Wingless и Integration.

Note. ↓ decreased expression; ↑ increased expression; IGF-1R, insulin-like growth factor 1 receptor; EFNB2, ephrin B2 gene; EFNA3, ephrin A3 gene; FOXA1, gene encoding the transcription activator of the same name; FLT1 (VEGFR-1), *fms*-like tyrosine kinase 1 gene (vascular endothelial growth factor receptor 2); HOXA9, homeobox protein A9 gene; ISCU, gene for a protein that assembles an iron-sulfur cluster in mitochondria; KCMF1 gene, modulating potassium channel activity factor 1; MAPK, mitogen-activated protein kinase; MMP 2, metalloproteinase 2; MMP 9, metalloproteinase 9; NRG1, neuregulin-1; PLGF, placental growth factor; PRKG1, cGMP-dependent protein kinase 1 gene; RXRA, retinoid X receptor A gene; S100A1, calcium-binding protein gene S100A1; SHH, sonic hedgehog signaling pathway; TGF-β, transforming growth factor β; THSD7A, gene encoding domain 7A of thrombospondin type 1; TNFSF15, TNF-like ligand 1A gene; VEGF, vascular endothelial growth factor; VEGFR2, receptor 2 vascular endothelial growth factors; Wnt2, a combination of the words Wingless and Integration.

Выбор микроРНК для анализа основывался на опубликованных данных литературы о вовлечённости этих молекул в патогенез развития акушерской патологии.

Выделение РНК

Забор венозной крови у пациенток осуществляли натощак, в специальные пробирки типа VACUETTE® с ЭДТА. Для получения плазмы проводили несколько этапов центрифугирования образцов крови. Выделение РНК при помощи набора miRNEasy Serum/Plasma kit (Qiagen) с предварительным добавлением $5,6 \times 10^8$ копий синтетической микроРНК cel-miR-39 (Qiagen) согласно инструкции производителя; cel-miR-39 выступал в качестве внутреннего контроля эффективности выделения РНК и синтеза кДНК.

Обратная транскрипция и количественная полимеразная цепная реакция (ПЦР) в реальном времени

Синтез кДНК осуществляли на матрице РНК, в реакционной смеси (20 мкл), путём инкубации при 37 °С в течение 60 мин с последующей инкубацией при 85 °С в течение 5 мин. Полученная кДНК (1 мкл) служила в качестве матрицы в ПЦР в реальном времени с использованием специфической пары праймеров для каждой исследуемой микроРНК и готовой ПЦР-смеси 5x SYBR Green PCR Kit (Qiagen). Условия реакции ПЦР: 15 мин при 95 °С с последующим проведением 40 циклов 20 с при 95 °С, 10 с при 60 °С и 15 с при 72 °С в амплификаторе ДТ-прайм (ДНК-технология). Сравнение уровня экспрессии микроРНК в образцах проводили методом 2-ΔΔCT с использованием cel-miR-39 в качестве референса.

Статистическая обработка данных

Статистическую обработку данных проводили с использованием лицензионного пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Нормальность распределения количественных данных оценивали при помощи критерия Шапиро–Уилка.

Для представления данных, имевших нормальное распределение, использовали показатели среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$). Описание данных, отличавшихся от нормального распределения, осуществляли с использованием показателей медианы и интерквартильного интервала. Оценку различий несвязанных выборок для нормально распределённых данных проводили с использованием параметрического *t*-критерия Стьюдента и непараметрического критерия Манна–Уитни для ненормально распределённых данных. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Оценку значимости различий степени экспрессивности исследуемых микроРНК в обеих группах выполняли с использованием двухстороннего теста Вилкоксона–Манна–Уитни. Дифференциальная экспрессия микроРНК устанавливалась при соблюдении двух условий:

1) кратность изменений (англ. fold change, FC) в уровнях экспрессии между сравниваемыми группами составляла более 2 (соответственно $-1 < \log_2 FC > 1$); 2) порог статистической значимости был $p < 0,05$.

Для оценки влияния дифференциально экспрессируемых микроРНК на функционирование сигнальных путей использовали программное обеспечение DIANA miRPath v.3.0 (DIANA-Lab, Department of Electrical & Computer Engineering, University of Thessaly, Греция) [41].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-anamnestические особенности пациенток анализируемых групп и перинатальные исходы представлены в табл. 2.

Проведённый анализ экспрессии микроРНК в образцах плазмы крови у пациенток с ПЭ и женщин с неосложнённым течением беременности позволил выявить ряд молекулярных особенностей на уровне транскриптома (табл. 3).

Установлены разнонаправленные изменения экспрессии 13 плазменных микроРНК в основной группе по отношению к группе контроля. При этом у женщин с ПЭ выявлено статистически значимое снижение уровня экспрессии 8 микроРНК: hsa-miR-146a-5p ($p=0,011$), hsa-miR-181a-5p ($p=0,015$), hsa-miR-210-3p ($p=0,031$), hsa-miR-517a-3p ($p=0,004$), hsa-miR-517c-3p ($p=0,007$), hsa-miR-574-3p ($p=0,048$), hsa-miR-574-5p ($p=0,003$), hsa-miR-1304-5p ($p=0,001$). Наиболее выраженное снижение экспрессии зарегистрировано в отношении hsa-miR-517a-3p (в 14,3 раза), hsa-miR-574-5p (в 20 раз) и hsa-miR-1304-5p (в 33,3 раза).

Сравнительный анализ уровней экспрессии микроРНК в основной группе в зависимости от клинического фенотипа ПЭ представлен в табл. 4.

Проведённый ПЦР-анализ образцов плазмы крови в подгруппе беременных, у которых ПЭ протекала с симптомами задержки роста плода, позволил отметить значимое снижение экспрессии молекул hsa-miR-20a-5p ($FC=0,39$; $p=0,049$) и hsa-miR-143-3p ($FC=0,71$, $p=0,05$) по сравнению с подгруппой без задержки роста.

Статистически значимых различий в отношении профиля экспрессии микроРНК в подгруппах пациенток с ранним и поздним дебютом ПЭ, а также в подгруппах умеренной и тяжёлой ПЭ не выявлено.

С помощью онлайн-платформы DIANA miRPath v.3.0 [41] проведён анализ влияния 8 дифференциально экспрессируемых при ПЭ микроРНК на функционирование сигнальных путей и биологических процессов, вовлечённых в патогенез ПЭ.

Функциональная оценка aberrантно экспрессируемых микроРНК у женщин с ПЭ (hsa-miR-146a-5p, hsa-miR-181a-5p, hsa-miR-210-3p, hsa-miR-517a-3p, hsa-miR-517c-3p, hsa-miR-574-3p, hsa-miR-574-5p, hsa-miR-1304-5p) с учётом индентификации их потенциальных

генов-мишеней показала наличие дисрегуляции более 40 сигнальных путей и биологических процессов, в которые вовлечены указанные молекулы. К числу наиболее важных из них относятся канцерогенез, инфекционные процессы различных локализаций, клеточная пролиферация и дифференцировка, процессы эмбриогенеза, окислительный стресс, реакции иммунного ответа, HIF-1-, TGF- β -, р53-сигнальные пути и др., что свидетельствует о сложных молекулярных механизмах развития данного осложнения беременности и может определять множество вариантов клинических проявлений.

ОБСУЖДЕНИЕ

Накопленные к настоящему времени научные данные по-прежнему не позволяют чётко понять истинную причину развития ПЭ, в связи с чем её лечение остается лишь симптоматическим и ограничивается своевременным родоразрешением [5]. Остаются проблемами ранняя диагностика и прогнозирование прогрессирования ПЭ, что приводит к тяжёлым осложнениям как у матери, так и у плода. При этом диагностические критерии ПЭ неспецифичны,

Таблица 2. Клинико-anamnestическая характеристика пациенток и перинатальные исходы

Table 2. Clinical and anamnestic characteristics of patients and perinatal outcomes

Показатель	Основная группа (n=42)	Контрольная группа (n=20)	p
Возраст*, лет	29,76 (27,85–31,67)	28,80 (25,62–31,98)	0,594
ИМТ*, кг/м ²	31,17 (28,73–33,62)	28,17 (26,43–29,90)	0,045
Первобеременные, абс. (%)	32 (76,19)	13 (65,00)	0,012
ПЭ в анамнезе, абс. (%)	3 (7,1)	0 (0,0)	0,231
Хроническая артериальная гипертензия, абс. (%)	7 (16,7)	0 (0,0)	0,005
Пренатальный скрининг, абс. (%) — риск ПЭ высокий	28 (66,7)	0 (0,0)	<0,001
Ранняя ПЭ, абс. (%)	6 (14,3)	—	—
Поздняя ПЭ, абс. (%)	36 (85,7)	—	—
Умеренная ПЭ, абс. (%)	38 (90,5)	—	—
Тяжелая ПЭ, абс. (%)	4 (9,5)	—	—
Клинические симптомы			
Систолическое АД, мм рт.ст.*	145 (140,0; 153,5)	115 (110,0; 120,0)	0,001
Диастолическое АД, мм рт.ст.*	90 (86,0; 100,0)	70 (60,0; 75,0)	0,001
Протеинурия, г/л*	0,65 (0,30; 1,65)	—	—
Отеки, абс. (%)	24 (57,1)	2 (10,0)	<0,001
НМПК, абс. (%)	3 (7,1)	0 (0,0)	0,545
Родоразрешение и перинатальные исходы			
Срок родоразрешения, нед.*	38,43 (36,07; 40,40)	40 (39,18; 40,54)	0,018
Преждевременные роды, абс. (%)	10 (23,8)	0 (0,0)	0,001
Кесарево сечение, абс. (%)	16 (38,1)	0 (0,0)	<0,001
Вес ребенка при рождении, г*	3145 (2485,0; 3572,5)	3690 (3440,0; 3982,5)	<0,001
Оценка по Апгар, абс. (%):			<0,001
8–10 баллов	22 (52,4)	20 (100,0)	
≤6–7 баллов	20 (47,6)	0 (0,0)	
ЗРП, абс. (%)	8 (19,0)	0 (0,0)	0,044
РДС новорожденного, абс. (%)	4 (9,5)	0 (0,0)	0,295

Примечание. Данные представлены в виде абсолютного числа и доли (%) пациенток, точный критерий Фишера, Z-критерий для долей с поправкой для конечных точек (0%). *Данные представлены в виде медианы с интерквартильным интервалом (тест Манна–Уитни). ИМТ — индекс массы тела, ПЭ — преэклампсия, ЗРП — задержка роста плода, НМПК — нарушение маточно-плацентарного и плодового кровотока, РДС — респираторный дистресс-синдром.

Note. Data are presented as the absolute number and proportion (%) of patients, Fisher's exact test, and Z-test for proportions adjusted for endpoints (0%). *Data are presented as median with interquartile range (Mann–Whitney test). BMI, body mass index; FGR, fetal growth restriction; NMPC, disturbance of uteroplacental and fetal blood flow; RDS, respiratory distress syndrome.

Таблица 3. Сравнительный анализ уровней экспрессии микроРНК в плазме крови пациенток исследуемых групп

Table 3. Comparative analysis of the expression levels of microRNAs in the blood plasma of patients in the study groups

МикроРНК	ФС (основная группа/группа контроля)	p (основная группа/группа контроля)
hsa-miR-20a-5p	1,62	0,440
hsa-miR-143-3p	1,51	0,272
hsa-miR-146a-5p	0,28	0,011
hsa-miR-181a-5p	0,34	0,015
hsa-miR-210-3p	0,31	0,031
hsa-miR-320a-3p	0,73	0,271
hsa-miR-375-3p	1,14	0,524
hsa-miR-517a-3p	0,07	0,004
hsa-miR-517c-3p	0,14	0,007
hsa-miR-574-3p	0,32	0,048
hsa-miR-574-5p	0,05	0,003
hsa-miR-1304-5p	0,03	<0,001
hsa-miR-4498	0,58	0,591
hsa-miR-210-5p	NA	
hsa-miR-1972	NA	

Примечание. FC (fold change) — кратность изменения уровней микроРНК между группами. NA — отсутствие экспрессии в одной из сравниваемых групп.

Note. FC — fold change in microRNA levels between groups. NA — absence of expression in one of the compared groups.

а критерии оценки степени тяжести слабо коррелируют с истинными патофизиологическими изменениями.

Таким образом, существует острая необходимость выявления клинически значимых биомаркёров и инструментов для прогноза, ранней диагностики и персонализированного подхода к каждой пациентке с ПЭ.

В последние годы всё больше данных свидетельствуют о потенциальной роли микроРНК в патогенезе ПЭ, что позволяет рассматривать их в качестве неинвазивных диагностических и прогностических маркёров [42]. Во время беременности клетки плацентарного трофобласта на границе между матерью и плодом продуцируют большое количество микроРНК, уровень экспрессии которых меняется по мере прогрессирования беременности и развития плаценты, что подчеркивает их участие в плацентарной регуляции [43].

Показано, что aberrантная экспрессия микроРНК на ранних этапах беременности может играть решающую роль в нарушении плацентации. В недавних исследованиях продемонстрирована связь между плацентарным профилем экспрессии микроРНК и уровнем данных молекул в материнском и плодном кровотоке, что может определять развитие различных нарушений у обоих [7].

Результаты нашего исследования позволили продемонстрировать статистическую значимость 8 плазменных микроРНК в патогенезе ПЭ — hsa-miR-146a-5p, hsa-miR-181a-5p, hsa-miR-210-3p, hsa-miR-517a-3p, hsa-miR-517c-3p, hsa-miR-574-3p, hsa-miR-574-5p, hsa-miR-1304-5p, уровень экспрессии которых имел тенденцию к явному снижению по отношению к пациенткам с неосложнённым течением беременности.

Преыдушие исследования отечественных и зарубежных коллег позволили установить факт вовлечённости упомянутых микроРНК в регуляцию таких ключевых событий беременности, как инвазия, миграция и пролиферации трофобласта (hsa-miR-146a-5p, hsa-miR-181a-5p, hsa-miR-210-3p, hsa-miR-517a-3p, hsa-miR-517c-3p, hsa-miR-574-5p, hsa-miR-1304-5p), ангиогенез (hsa-miR-181a-5p, hsa-miR-517a-3p, hsa-miR-517c-3p, hsa-miR-574-3p), поддержание сосудистого тонуса (hsa-miR-574-3p, hsa-miR-574-5p), окислительно-восстановительный баланс (hsa-miR-181a-5p, hsa-miR-210-3p, hsa-miR-517a-3p, hsa-miR-517c-3p), иммунная толерантность (hsa-miR-517a-3p, hsa-miR-517c-3p), эпителиально-мезенхимальный переход (hsa-miR-146a-5p) посредством посттранскрипционного воздействия на экспрессию их целевых генов [21–40].

Имплантиция и дальнейшее развитие материнско-фетального взаимодействия во многом зависят от дифференцировки плацентарного цитотрофобласта в ворсинчатый и вневорсинчатый [44]. Согласно данным литературы, среди микроРНК, идентифицированных в этом исследовании в качестве прогностических маркёров развития ПЭ, особый интерес вызывает функциональный потенциал hsa-miR-146a-5p. Доказано, что данная молекула обладает супрессивной активностью в отношении эпителиально-мезенхимального перехода [23], которая реализуется за счёт ингибирования сигнального пути Wnt2/β-катенин.

Известно, что гипоксия играет важную роль в плацентогенезе в зависимости от гестационного возраста: в I триместре беременности она способствует инвазии цитотрофобласта и ангиогенезу [45], но в последующем длительное гипоксическое состояние вызывает недостаточную синцитиализацию трофобласта, неадекватную инвазию клеток трофобласта и нарушение ремоделирования сосудов, что в целом приводит к дисфункции плаценты и возникновению гипертонии. Среди идентифицированных нами aberrантно экспрессируемых молекул есть те, которые принадлежат семейству микроРНК, чувствительных к гипоксии [46]. Так, в частности, в условиях гипоксии HIF-1α усиливает экспрессию miR-210, которая, в свою очередь, может приводить к блокаде клеточной пролиферации и репарации ДНК, ингибированию митохондриального дыхания и синтеза АТФ, угнетению ангиогенеза [27]. Считается, что индуцированная гипоксией сверхэкспрессия данной микроРНК при ПЭ приводит к повреждению эндотелия сосудов трофобласта, а также непосредственно клеток самого трофобласта [28]. Отсутствие гиперэкспрессированности miR-210 у пациенток с ПЭ, по результатам нашей работы,

Таблица 4. Сравнительный анализ уровней экспрессии микроРНК в плазме крови пациенток основной группы в зависимости от фенотипа преэклампсии**Table 4.** Comparative analysis of the expression levels of microRNAs in the blood plasma of the main group depending on the PE phenotype

МикроРНК	ФС (ПЭ с ЗРП/ без ЗРП)	<i>p</i>	ФС (ПЭ тяжелая/ умеренная)	<i>p</i>	ФС (ПЭ ранняя/ поздняя)	<i>p</i>
hsa-miR-20a-5p	0,39	0,049	0,52	0,256	0,86	0,313
hsa-miR-143-3p	0,71	0,05	0,81	0,252	1,07	0,351
hsa-miR-146a-5p	0,57	0,076	0,96	0,400	1,75	0,327
hsa-miR-181a-5p	0,64	0,130	0,84	0,336	1,56	0,363
hsa-miR-210-3p	1,00	0,632	1,00	0,630	1,71	0,251
hsa-miR-320a-3p	0,84	0,336	0,84	0,469	2,30	0,173
hsa-miR-375-3p	0,01	0,379	0,002	0,428	6,71	0,433
hsa-miR-517a-3p	0,60	0,342	5,00	0,450	5,00	0,333
hsa-miR-517c-3p	0,38	0,214	1,38	0,409	1,43	0,442
hsa-miR-574-3p	0,97	0,216	2,45	0,313	2,87	0,186
hsa-miR-574-5p	0,88	0,352	5,29	0,317	2,95	0,222
hsa-miR-1304-5p	1,02	0,397	0,78	0,301	6,47	0,295
hsa-miR-4498	NA	NA	NA	NA	3,73	0,248
hsa-miR-210-5p	NA	NA	NA	NA	NA	NA
hsa-miR-1972	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Примечание. FC (fold change) — кратность изменения уровней микроРНК между подгруппами. ПЭ — преэклампсия. ЗРП — задержка роста плода. NA — отсутствие экспрессии в одной из сравниваемых групп.

Note. FC, fold change in microRNA levels between subgroups; NA, absence of expression in one of the compared groups.

свидетельствует о возможном более широком функциональном потенциале данной молекулы, который еще предстоит исследовать.

Исследованиями подтверждено, что снижение плацентарной перфузии при ПЭ индуцирует высвобождение антиангиогенных факторов в материнский кровоток, что способствует формированию генерализованной эндотелиальной дисфункции. В отношении идентифицированных в нашей работе молекул miR-517a/b и miR-517c в литературе имеются данные, касающиеся их способности повышать синтез антиангиогенного белка sFlt1, связывающего циркулирующие ангиогенные факторы и блокирующего их способность индуцировать ангиогенез [47]. Кроме того, в качестве ключевых модуляторов эндотелиальной дисфункции при ПЭ традиционно рассматриваются молекулы miR-574 [37]. Так, в частности, в экспериментальном исследовании В. Уга и соавт. [46] показано влияние miR-574-5p на снижение способности к репарации поврежденной ткани, подавление миграции и пролиферации эндотелиоцитов, что косвенно указывает на антиангиогенный потенциал этой молекулы. С учётом того факта, что miR-574-3p и miR-574-5p являются одними из наиболее часто идентифицируемых микроРНК при заболеваниях сердечно-сосудистой системы (в частности, при ишемической болезни сердца, инфаркте миокарда и сердечной недостаточности), возможно, что дисбаланс в уровнях экспрессии этих микроРНК может играть

важную роль в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых нарушений при ПЭ.

Известно, что гипоксия/ишемия в плаценте является мощным генератором окислительного стресса, стимулирует повышенную секрецию провоспалительных цитокинов, а также индуцирует апоптоз в ткани плаценты [48]. Окислительный стресс может влиять на уровни экспрессии определённых микроРНК и, наоборот, микроРНК могут изменять продукцию клеточных антиоксидантов и цитокинов [49]. Так, ранее была выявлена уникальная роль miR-181a в развитии и активации Т-клеток: снижение её экспрессии приводит к дефектам адаптивного иммунитета [25], что вносит весомый вклад и в патогенез ПЭ. Интересны в этом плане опубликованные данные о возможности коррекции митохондриальной дисфункции путём подавления miR-181a [50].

Проведённый сравнительный анализ уровней экспрессии 15 микроРНК у беременных с различными клиническими фенотипами ПЭ указал на отсутствие значимых различий между подгруппами с умеренной и тяжёлой, ранней и поздней ПЭ. Данный факт может свидетельствовать об определённой общности патогенетических процессов конечной стадии развития ПЭ.

Дифференциальная экспрессия была выявлена только в отношении miR-20a-5p и miR-143-3p, уровни которых были значимо ниже в подгруппе пациенток с ПЭ с задержкой роста плода по сравнению с подгруппой с ПЭ

без задержки роста. В научных публикациях имеются указания, что эти микроРНК являются молекулами, ассоциированными с сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями [51], miR-20a-5p также играет важную роль в патогенезе острого повреждения почек, вызванного ишемией/реперфузией [52], подавляет пролиферативную и инвазивную активность клеток трофобласта путём репрессии транскрипционного фактора FOXA1, оказывающего непосредственное влияние на закладку и развитие органов и тканей [21]. Более низкие уровни экспрессии miR-20a-5p и miR-143-3p у беременных с ПЭ, сочетающейся с задержкой роста плода, возможно, несут компенсаторный характер на фоне плацентарной дисфункции.

Согласно литературным данным, микроРНК присутствуют в крови человека в форменных элементах, а также во внеклеточных мембранных везикулах (апоптотических тельцах, микровезикулах и экзосомах), внеклеточных комплексах с РНК-связывающими белками и комплексах с липопротеинами высокой плотности. Уже на ранних сроках неосложнённой беременности концентрация экзосом, содержащих в том числе различные микроРНК, в материнской крови увеличивается почти в 50 раз, прогрессивно растёт по мере развития беременности и ближе к доношенному сроку возрастает ещё более чем в два раза [53]. Однако вклад плацентарных экзосом в общее количество экзосом плазмы и их биоактивность снижается к сроку родов, что также может объяснить снижение дифференциально экспрессируемых микроРНК непосредственно перед родоразрешением, выявленных в этом исследовании.

Потенциальные мишени микроРНК, регуляция которых нарушается при ПЭ, являются важнейшими компонентами большого количества сигнальных путей, включая регуляцию гормональных и метаболических процессов (сигнальных путей HIF-1, TGF- β , p53 и др.), канцерогенез, инфекционные процессы различных локализаций, клеточную пролиферацию и дифференцировку, эмбриогенез, окислительный стресс, реакции иммунного ответа, клеточный цикл и другие. Данный факт ещё раз подчеркивает множественный характер нарушений молекулярных и клеточных процессов при развитии ПЭ, и, по-видимому, делает невозможным прогнозирование и раннюю диагностику с помощью какого-либо одного биомаркера.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Jung E., Romero R., Yeo L., et al. The etiology of preeclampsia // *Am J Obstet Gynecol.* 2022. Vol. 226, N 2S. P. S844–S866. doi: 10.1016/j.ajog.2021.11.1356
- Khan K.S., Wojdyla D., Say L., et al. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review // *Lancet.* 2006. Vol. 367, N 9516. P. 1066–1074. doi:10.1016/S0140-6736(06)68397-9
- Stegers E.A., von Dadelszen P., Duvekot J.J., Pijnenborg R. Preeclampsia // *Lancet.* 2010. Vol. 376, N 9741. P. 631–644. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60279-6
- World Health Organization. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. Geneva, 2011.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Беременность, осложнённая ПЭ, сопровождается значимыми эпигенетическими изменениями: в частности, имеют место изменения профиля экспрессии микроРНК, ассоциированных с сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями, а также плацентарными нарушениями.

Полученные результаты указывают на необходимость дальнейших молекулярно-генетических исследований в этой области для расширения представлений о молекулярно-генетических патофизиологических механизмах развития ПЭ, поиска биомаркеров и таргетных терапевтических средств.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическое утверждение. Исследование выполнялось в рамках диссертационной работы Е.А. Морозовой и его проведение согласовано с локальным этическим комитетом Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова.

ADDITIONAL INFO

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declares that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Ethics approval. The research was carried out within the framework of the dissertation work of E.A. Morozova and its conduct was coordinated with the local Ethics Committee of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

5. 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. Vol. 77, N 5. P. 1430–1441. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14781
6. Roberts J.M., Hubel C.A. The two stage model of preeclampsia: variations on the theme // *Placenta*. 2009. Vol. 30. Suppl. A. P. S32–37. doi: 10.1016/j.placenta.2008.11.009
7. Fitzgerald J.S., Germeyer A., Huppertz B., et al. Governing the invasive trophoblast: current aspects on intra- and extracellular regulation // *Am J Reprod Immunol*. 2010. Vol. 63, N 6. P. 492–505. doi:10.1111/j.1600-0897.2010.00824.x
8. James J.L., Saghian R., Perwick R., Clark A.R. Trophoblast plugs: impact on utero-placental haemodynamics and spiral artery remodelling // *Hum Reprod*. 2018. Vol. 33, N 8. P. 1430–1441. doi: 10.1093/humrep/dey225
9. Allerkamp H.H., Clark A.R., Lee T.C., et al. Something old, something new: digital quantification of uterine vascular remodelling and trophoblast plugging in historical collections provides new insight into adaptation of the uteroplacental circulation // *Hum Reprod*. 2021. Vol. 36, N 3. P. 571–586. doi: 10.1093/humrep/deaa303
10. Staff A.C., Fjeldstad H.E., Fosheim I.K., et al. Failure of physiological transformation and spiral artery atherosclerosis: their roles in preeclampsia // *Am J Obstet Gynecol*. 2022. Vol. 226, N 2S. P. S895–S906. doi: 10.1016/j.ajog.2020.09.026
11. Сидорова И.С. Решённые вопросы и нерешённые проблемы преэклампсии в России (редакционная статья) // *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2015. Т. 15, № 2. С. 4–9. doi: 10.17116/rosakush20151524-9
12. Phipps E., Prasanna D., Brima W., Jim B. Preeclampsia: Updates in Pathogenesis, Definitions, and Guidelines // *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016. Vol. 11, N 6. P. 1102–1113. doi: 10.2215/CJN.12081115
13. Roberts J.M., Bell M.J. If we know so much about preeclampsia, why haven't we cured the disease? // *J. Reprod. Immunol*. 2013. Vol. 99, N 1–2. P. 1–9. doi: 10.1016/j.jri.2013.05.003
14. 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. Vol. 17, N 5. P. 35. doi: 10.1007/s11892-017-0856-5
15. Enquobahrie D.A., Abetew D.F., Sorensen T.K., et al. Placental microRNA expression in pregnancies complicated by preeclampsia // *Am J Obstet Gynecol*. 2011. Vol. 204, N 2. P. 178.e12–178.e21.78E21. doi: 10.1016/j.ajog.2010.09.004
16. Luo S., Cao N., Tang Y., Gu W. Identification of key microRNAs and genes in preeclampsia by bioinformatics analysis // *PLoS One*. 2017. Vol. 12, N 6. P. e0178549. doi: 10.1371/journal.pone.0178549
17. Wu L., Zhou H., Lin H., et al. Circulating microRNAs are elevated in plasma from severe preeclamptic pregnancies // *Reproduction*. 2012. Vol. 143, N 3. P. 389–397. doi: 10.1530/REP-11-0304
18. Matsubara K., Matsubara Y., Uchikura Y., Sugiyama T. Pathophysiology of Preeclampsia: The Role of Exosomes // *Int J Mol Sci*. 2021. Vol. 22, N 5. P. 2572. doi: 10.3390/ijms22052572
19. Lv Y., Lu C., Ji X., et al. Roles of microRNAs in preeclampsia // *J Cell Physiol*. 2019. Vol. 234, N 2. P. 1052–1061. doi: 10.1002/jcp.27291
20. Ходжаева З.С., Шмаков Р.Г., Савельева Г.М., и др. Преэклампсия. Эклампсия. Отёки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения РФ; 2021.
21. Wang Y., Zhang Y., Wang H., et al. Aberrantly up-regulated miR-20a in pre-eclamptic placenta compromised the proliferative and invasive behaviors of trophoblast cells by targeting forkhead box protein A1 // *Int J Biol Sci*. 2014. Vol. 10, N 9. P. 973–982. doi: 10.7150/ijbs.9088
22. Luizon M.R., Conceição I.M.C.A., Viana-Mattioli S., et al. Circulating MicroRNAs in the Second Trimester from Pregnant Women who Subsequently Developed Preeclampsia: Potential Candidates as Predictive Biomarkers and Pathway Analysis for Target Genes of miR-204-5p // *Front. Physiol*. 2021. Vol. 12. P. 678184. doi: 10.3389/fphys.2021.678184
23. Peng P., Song H., Xie C., et al. miR-146a-5p-mediated suppression on trophoblast cell progression and epithelial-mesenchymal transition in preeclampsia // *Biol Res*. 2021. Vol. 54, N 1. P. 30. doi: 10.1186/s40659-021-00351-5
24. Huang X., Wu L., Zhang G., et al. Elevated MicroRNA-181a-5p Contributes to Trophoblast Dysfunction and Preeclampsia // *Reprod Sci*. 2019. Vol. 26, N 8. P. 1121–1129. doi: 10.1177/1933719118808916
25. Kim C., Ye Z., Weyand C.M., Goronzy J.J. miR-181a-regulated pathways in T-cell differentiation and aging // *Immun Ageing*. 2021. Vol. 18, N 1. P. 28. doi: 10.1186/s12979-021-00240-1
26. Nejad R.M.A., Saeidi K., Gharbi S., et al. Quantification of circulating miR-517c-3p and miR-210-3p levels in preeclampsia // *Pregnancy Hypertens*. 2019. Vol. 16. P. 75–78. doi: 10.1016/j.preghy.2019.03.004
27. Munaut C., Tebache L., Blacher S., et al. Dysregulated circulating miRNAs in preeclampsia // *Biomed Rep*. 2016. Vol. 5, N 6. P. 686–692. doi: 10.3892/br.2016.779
28. Jaszczuk I., Koczkodaj D., Kondracka A., et al. The role of miRNA-210 in pre-eclampsia development // *Ann Med*. 2022. Vol. 54, N 1. P. 1350–1356. doi: 10.1080/07853890.2022.2071459
29. Anton L., DeVine A., Polyak E., et al. HIF-1 α Stabilization Increases miR-210 Eliciting First Trimester Extravillous Trophoblast Mitochondrial Dysfunction // *Front Physiol*. 2019. Vol. 10. P. 699. doi: 10.3389/fphys.2019.00699
30. Zhong Y., Zhu F., Ding Y. Differential microRNA expression profile in the plasma of preeclampsia and normal pregnancies // *Exp Ther Med*. 2019. Vol. 18, N 1. P. 826–832. doi: 10.3892/etm.2019.7637
31. Liao G., Cheng D., Li J., Hu S. Clinical significance of microRNA-320a and insulin-like growth factor-1 receptor in early-onset preeclampsia patients // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021. Vol. 263. P. 164–170. doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.06.032
32. Akgör U., Ayaz L., Çayan F. Expression levels of maternal plasma microRNAs in preeclamptic pregnancies // *J Obstet Gynaecol*. 2021. Vol. 41, N 6. P. 910–914. doi: 10.1080/01443615.2020.1820465
33. Ren Y., Xu Y., Wang Y., et al. Regulation of miR-375 and Sonic hedgehog on vascular endothelial growth factor in preeclampsia rats and its effect on trophoblast cells // *Biosci Rep*. Published online May 15, 2020. doi: 10.1042/BSR20200613

34. 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 // *Reproductive Sciences*. 2011. Vol. 18, N 1. P. 46–56. doi: 10.1177/1933719110374115
35. Nejad R.M.A., Saeidi K., Gharbi S., et al. Quantification of circulating miR-517c-3p and miR-210-3p levels in preeclampsia // *Pregnancy Hypertens*. 2019. Vol. 16. P. 75–78. doi: 10.1016/j.preghy.2019.03.004
36. Hromadnikova I., Kotlabova K., Krofta L. Cardiovascular Disease-Associated MicroRNA Dysregulation during the First Trimester of Gestation in Women with Chronic Hypertension and Normotensive Women Subsequently Developing Gestational Hypertension or Preeclampsia with or without Fetal Growth Restriction // *Biomedicines*. 2022. Vol. 10, N 2. P. 256. doi: 10.3390/biomedicines10020256
37. Munaut C., Tebache L., Blacher S., et al. Dysregulated circulating miRNAs in preeclampsia // *Biomed Rep*. 2016. Vol. 5, N 6. P. 686–692. doi: 10.3892/br.2016.779
38. Lip S.V., Boekschoten M.V., Hooiveld G.J., et al. Early-onset preeclampsia, plasma microRNAs, and endothelial cell function // *Am J Obstet Gynecol*. 2020. Vol. 222, N 5. P. 497.e1–497.e12. doi: 10.1016/j.ajog.2019.11.1286
39. Zhong Y., Zhu F., Ding Y. Differential microRNA expression profile in the plasma of preeclampsia and normal pregnancies // *Exp Ther Med*. 2019. Vol. 18, N 1. P. 826–832. doi: 10.3892/etm.2019.7637
40. Ali Z., Zargham U., Zaki S., et al. Elevated expression of miR-210-5p & miR-195-5p deregulates angiogenesis in preeclampsia // *Baltica*. 2020. Vol. 33, N 5. Paper ID 30dW0.
41. Vlachos I.S., Zagganas K., Paraskevopoulou M.D., et al. DIANA-miRPath v3.0: deciphering microRNA function with experimental support // *Nucleic Acids Res*. 2015. Vol. 43, N W1. P. W460–W466. doi: 10.1093/nar/gkv403
42. Bao S., Zhou T., Yan C., et al. A blood-based miRNA signature for early non-invasive diagnosis of preeclampsia // *BMC Med*. 2022. Vol. 20, N 1. P. 303. doi: 10.1186/s12916-022-02495-x
43. Vaiman D. Genes, epigenetics and miRNA regulation in the placenta // *Placenta*. 2017. Vol. 52. P. 127–133. doi: 10.1016/j.placenta.2016.12.026
44. DaSilva-Arnold S.C., Zamudio S., Al-Khan A., et al. Human trophoblast epithelial-mesenchymal transition in abnormally invasive placenta // *Biol Reprod*. 2018. Vol. 99, N 2. P. 409–421. doi: 10.1093/biolre/i0y042
45. Jauniaux E., Watson A., Burton G. Evaluation of respiratory gases and acid-base gradients in human fetal fluids and uteroplacental tissue between 7 and 16 weeks' gestation // *Am J Obstet Gynecol*. 2001. Vol. 184, N 5. P. 998–1003. doi: 10.1067/mob.2001.111935
46. Ura B., Feriotto G., Monasta L., et al. Potential role of circulating microRNAs as early markers of preeclampsia // *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2014. Vol. 53, N 2. P. 232–234. doi: 10.1016/j.tjog.2014.03.001
47. Anton L., Olarerin-George A.O., Hogensch J.B., Elovitz M.A. Placental expression of miR-517a/b and miR-517c contributes to trophoblast dysfunction and preeclampsia // *PLoS One*. 2015. Vol. 10, N 3. P. e0122707. doi: 10.1371/journal.pone.0122707
48. Burton G.J., Yung H.-W., Cindrova-Davies T., Charnock-Jones D.S. Placental endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in the pathophysiology of unexplained intrauterine growth restriction and early onset preeclampsia // *Placenta*. 2009. Vol. 30, Suppl A(Suppl). P. S43–S48. doi: 10.1016/j.placenta.2008.11.003
49. Carbonell T., Gomes A.V. MicroRNAs in the regulation of cellular redox status and its implications in myocardial ischemia-reperfusion injury // *Redox Biol*. 2020. Vol. 36. P. 101607. doi: 10.1016/j.redox.2020.101607
50. Carrella S., Di Guida M., Brillante S., et al. miR-181a/b downregulation: a mutation-independent therapeutic approach for inherited retinal diseases // *EMBO Mol Med*. 2022. Vol. 14, N 11. P. e15941. doi: 10.15252/emmm.202215941
51. Hromadnikova I., Kotlabova K., Krofta L. First-Trimester Screening for Fetal Growth Restriction and Small-for-Gestational-Age Pregnancies without Preeclampsia Using Cardiovascular Disease-Associated MicroRNA Biomarkers // *Biomedicines*. 2022. Vol. 10, N 3. P. 718. doi: 10.3390/biomedicines10030718
52. Shi L., Song Z., Li Y., et al. MiR-20a-5p alleviates kidney ischemia/reperfusion injury by targeting ACSL4-dependent ferroptosis // *Am J Transplant*. 2023. Vol. 23, N 1. P. 11–25. doi: 10.1016/j.ajt.2022.09.003
53. Salomon C., Torres M.J., Kobayashi M., et al. A gestational profile of placental exosomes in maternal plasma and their effects on endothelial cell migration // *PLoS One*. 2014. Vol. 9, N 6. P. e98667. doi: 10.1371/journal.pone.0098667

REFERENCES

1. Jung E, Romero R, Yeo L, et al. The etiology of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2S):S844–S866. doi: 10.1016/j.ajog.2021.11.1356
2. Khan KS, Wojdyla D, Say L, et al. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet*. 2006;367(9516):1066–1074. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68397-9
3. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2010;376(9741):631–644. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60279-6
4. World Health Organization. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. Geneva; 2011.
5. Roberts JM, Rich-Edwards JW, McElrath TF, et al. Global Pregnancy Collaboration. Subtypes of Preeclampsia: Recognition and Determining Clinical Usefulness. *Hypertension*. 2021;77(5):1430–1441. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14781
6. Roberts JM, Hubel CA. The two stage model of preeclampsia: variations on the theme. *Placenta*. 2009;30(Suppl. A):S32–37. doi: 10.1016/j.placenta.2008.11.009
7. Fitzgerald JS, Germeyer A, Huppertz B, et al. Governing the invasive trophoblast: current aspects on intra- and extracellular regulation. *Am J Reprod Immunol*. 2010;63(6):492–505. doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00824.x
8. James JL, Saghian R, Perwick R, Clark AR. Trophoblast plugs: impact on utero-placental haemodynamics and spiral artery remodelling. *Hum Reprod*. 2018;33(8):1430–1441. doi: 10.1093/humrep/dey225

9. Allerkamp HH, Clark AR, Lee TC, et al. Something old, something new: digital quantification of uterine vascular remodelling and trophoblast plugging in historical collections provides new insight into adaptation of the utero-placental circulation. *Hum Reprod.* 2021;36(3):571–86. doi: 10.1093/humrep/deaa303
10. Staff AC, Fjeldstad HE, Fosheim IK, et al. Failure of physiological transformation and spiral artery atherosclerosis: their roles in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2S):S895–S906. doi: 10.1016/j.ajog.2020.09.026
11. Sidorova IS. Solved and unsolved problems of preeclampsia in Russia (Editorial). *Russ Bull Obstet.* 2015;15(2):4–9. doi: 10.17116/rosakush20151524-9
12. Phipps E, Prasanna D, Brima W, Jim B. Preeclampsia: Updates in Pathogenesis, Definitions, and Guidelines. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(6):1102–1113. doi: 10.2215/CJN.12081115
13. Roberts JM, Bell MJ. If we know so much about preeclampsia: why haven't we cured the disease? *J. Reprod. Immunol.* 2013;99(1–2):1–9. doi: 10.1016/j.jri.2013.05.003
14. 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;17(5):35. doi: 10.1007/s11892-017-0856-5
15. Enquobahrie DA, Abetew DF, Sorensen TK, et al. Placental microRNA expression in pregnancies complicated by preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(2):178.e12–178.e21. doi: 10.1016/j.ajog.2010.09.004
16. Luo S, Cao N, Tang Y, Gu W. Identification of key microRNAs and genes in preeclampsia by bioinformatics analysis. *PLoS One.* 2017;12(6):e0178549. doi: 10.1371/journal.pone.0178549
17. Wu L, Zhou H, Lin H, et al. Circulating microRNAs are elevated in plasma from severe preeclamptic pregnancies. *Reproduction.* 2012;143(3):389–397. doi: 10.1530/REP-11-0304
18. Matsubara K, Matsubara Y, Uchikura Y, Sugiyama T. Pathophysiology of Preeclampsia: The Role of Exosomes. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5):2572. doi:10.3390/ijms22052572
19. Lv Y, Lu C, Ji X, et al. Roles of microRNAs in preeclampsia. *J Cell Physiol.* 2019;234(2):1052–1061. doi: 10.1002/jcp.27291
20. Khodzhaeva ZS, Shmakov RG, Savel'eva GM, et al. Preeclampsia. Eclampsia. Edema, proteinuria and hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and the postpartum period. Clinical recommendations. Ministry of Health of the Russian Federation; 2021. (In Russ.)
21. Wang Y, Zhang Y, Wang H, et al. Aberrantly up-regulated miR-20a in pre-eclamptic placenta compromised the proliferative and invasive behaviors of trophoblast cells by targeting forkhead box protein A1. *Int J Biol Sci.* 2014;10(9):973–82. doi: 10.7150/ijbs.9088
22. Luizon MR, Conceição IMCA, Viana-Mattioli S, et al. Circulating MicroRNAs in the Second Trimester from Pregnant Women Who Subsequently Developed Preeclampsia: Potential Candidates as Predictive Biomarkers and Pathway Analysis for Target Genes of miR-204-5p. *Front. Physiol.* 2021;12:678184. doi: 10.3389/fphys.2021.678184
23. Peng P, Song H, Xie C, et al. miR-146a-5p-mediated suppression on trophoblast cell progression and epithelial-mesenchymal transition in preeclampsia. *Biol Res.* 2021;54(1):30. doi: 10.1186/s40659-021-00351-5
24. Huang X, Wu L, Zhang G, et al. Elevated MicroRNA-181a-5p Contributes to Trophoblast Dysfunction and Preeclampsia. *Reprod Sci.* 2019;26(8):1121–1129. doi: 10.1177/1933719118808916
25. Kim C, Ye Z, Weyand CM, Goronzy JJ. miR-181a-regulated pathways in T-cell differentiation and aging. *Immun Ageing.* 2021;18(1):28. doi: 10.1186/s12979-021-00240-1
26. Nejad RMA, Saeidi K, Gharbi S, et al. Quantification of circulating miR-517c-3p and miR-210-3p levels in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2019;16:75–78. doi: 10.1016/j.preghy.2019.03.004
27. Munaut C, Tebache L, Blacher S, et al. Dysregulated circulating miRNAs in preeclampsia. *Biomed Rep.* 2016;5(6):686–692. doi: 10.3892/br.2016.779
28. Jaszczuk I, Koczkodaj D, Kondracka A, et al. The role of miRNA-210 in pre-eclampsia development. *Ann Med.* 2022;54(1):1350–1356. doi: 10.1080/07853890.2022.2071459
29. Anton L, DeVine A, Polyak E, et al. HIF-1 α Stabilization Increases miR-210 Eliciting First Trimester Extravillous Trophoblast Mitochondrial Dysfunction. *Front Physiol.* 2019;10:699. doi: 10.3389/fphys.2019.00699
30. Zhong Y, Zhu F, Ding Y. Differential microRNA expression profile in the plasma of preeclampsia and normal pregnancies. *Exp Ther Med.* 2019;18(1):826–832. doi: 10.3892/etm.2019.7637
31. Liao G, Cheng D, Li J, Hu S. Clinical significance of microRNA-320a and insulin-like growth factor-1 receptor in early-onset preeclampsia patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;263:164–170. doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.06.032
32. Akgör U, Ayaz L, Çayan F. Expression levels of maternal plasma microRNAs in preeclamptic pregnancies. *J Obstet Gynaecol.* 2021;41(6):910–914. doi: 10.1080/01443615.2020.1820465
33. Ren Y, Xu Y, Wang Y, et al. Regulation of miR-375 and Sonic hedgehog on vascular endothelial growth factor in preeclampsia rats and its effect on trophoblast cells. *Biosci Rep.* Published online May 15, 2020. doi: 10.1042/BSR20200613
34. Mayor-Lynn K, Toloubeydokhti T, Cruz AC, Chegini N. Expression Profile of MicroRNAs and mRNAs in Human Placentas from Pregnancies Complicated by Preeclampsia and Preterm Labor. *Reproductive Sciences.* 2011;18(1):46–56. doi: 10.1177/1933719110374115
35. Nejad RMA, Saeidi K, Gharbi S, et al. Quantification of circulating miR-517c-3p and miR-210-3p levels in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2019;16:75–78. doi: 10.1016/j.preghy.2019.03.004
36. Hromadnikova I, Kotlabova K, Krofta L. Cardiovascular Disease-Associated MicroRNA Dysregulation during the First Trimester of Gestation in Women with Chronic Hypertension and Normotensive Women Subsequently Developing Gestational Hypertension or Preeclampsia with or without Fetal Growth Restriction. *Biomedicines.* 2022;10(2):256. doi: 10.3390/biomedicines10020256
37. Munaut C, Tebache L, Blacher S, et al. Dysregulated circulating miRNAs in preeclampsia. *Biomed Rep.* 2016;5(6):686–692. doi: 10.3892/br.2016.779
38. Lip SV, Boekschoten MV, Hooiveld GJ, et al. Early-onset preeclampsia, plasma microRNAs, and endothelial cell function. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(5):497.e1–497.e12. doi: 10.1016/j.ajog.2019.11.1286
39. Zhong Y, Zhu F, Ding Y. Differential microRNA expression profile in the plasma of preeclampsia and normal pregnancies. *Exp Ther Med.* 2019;18(1):826–832. doi: 10.3892/etm.2019.7637
40. Ali Z, Zargham U, Zaki S, et al. Elevated expression of miR-210-5p & miR-195-5p deregulates angiogenesis in preeclampsia. *Baltica.* 2010;33. Paper ID: 30dW0.

41. Vlachos IS, Zagganas K, Paraskevopoulou MD, et al. DIANA-miR-Path v3.0: deciphering microRNA function with experimental support. *Nucleic Acids Res.* 2015;43(W1):W460–W466. doi: 10.1093/nar/gkv403
42. Bao S, Zhou T, Yan C, et al. A blood-based miRNA signature for early non-invasive diagnosis of preeclampsia. *BMC Med.* 2022;20(1):303. doi: 10.1186/s12916-022-02495-x
43. Vaiman D. Genes, epigenetics and miRNA regulation in the placenta. *Placenta.* 2017;52:127–133. doi: 10.1016/j.placenta.2016.12.026
44. DaSilva-Arnold SC, Zamudio S, Al-Khan A, et al. Human trophoblast epithelial-mesenchymal transition in abnormally invasive placenta. *Biol Reprod.* 2018;99(2):409–421. doi: 10.1093/biolre/iox042
45. Jauniaux E, Watson A, Burton G. Evaluation of respiratory gases and acid-base gradients in human fetal fluids and uteroplacental tissue between 7 and 16 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184(5):998–1003. doi: 10.1067/mob.2001.111935
46. Ura B, Feriotto G, Monasta L, et al. Potential role of circulating microRNAs as early markers of preeclampsia. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2014;53(2):232–234. doi: 10.1016/j.tjog.2014.03.001
47. Anton L, Olarerin-George AO, Hogensch JB, Elovitz MA. Placental expression of miR-517a/b and miR-517c contributes to trophoblast dysfunction and preeclampsia. *PLoS One.* 2015;10(3):e0122707. doi: 10.1371/journal.pone.0122707
48. Burton GJ, Yung H-W, Cindrova-Davies T, Charnock-Jones DS. Placental endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in the pathophysiology of unexplained intrauterine growth restriction and early onset preeclampsia. *Placenta.* 2009;30(Suppl. A):S43–S48. doi: 10.1016/j.placenta.2008.11.003
49. Carbonell T, Gomes AV. MicroRNAs in the regulation of cellular redox status and its implications in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Redox Biol.* 2020;36:101607. doi: 10.1016/j.redox.2020.101607
50. Carrella S, Di Guida M, Brillante S, et al. miR-181a/b downregulation: a mutation-independent therapeutic approach for inherited retinal diseases. *EMBO Mol Med.* 2022;14(11):e15941. doi: 10.15252/emmm.202215941
51. Hromadnikova I, Kotlabova K, Krofta L. First-Trimester Screening for Fetal Growth Restriction and Small-for-Gestational-Age Pregnancies without Preeclampsia Using Cardiovascular Disease-Associated MicroRNA Biomarkers. *Biomedicines.* 2022;10(3):718. doi: 10.3390/biomedicines10030718
52. Shi L, Song Z, Li Y, et al. MiR-20a-5p alleviates kidney ischemia/reperfusion injury by targeting ACSL4-dependent ferroptosis. *Am J Transplant.* 2023;23(1):11–25. doi: 10.1016/j.ajt.2022.09.003
53. Salomon C, Torres MJ, Kobayashi M, et al. A gestational profile of placental exosomes in maternal plasma and their effects on endothelial cell migration. *PLoS One.* 2014;9(6):e98667. doi: 10.1371/journal.pone.0098667

ОБ АВТОРАХ

Никитина Наталья Александровна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0001-8659-9963
e-mail: natnikitina@list.ru

Сидорова Ираида Степановна, академик РАН, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-2209-8662
e-mail: sidorovais@yandex.ru

Райгородская Мария Павловна, канд. биол. наук;
ORCID: 0000-0003-0527-77730;
e-mail: maria.raygorodskaya@gmail.com

***Морозова Екатерина Андреевна**, аспирант;
адрес: Россия, 119048, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;
ORCID: 0000-0002-1670-9044;
e-mail: drstrelnikova@mail.ru

Тимофеев Сергей Анатольевич, ассистент кафедры;
ORCID: 0000-0001-7380-9255;
e-mail: satimofeev30@gmail.com

Агеев Михаил Борисович, канд. мед. наук, ассистент кафедры;
ORCID: 0000-0002-6603-804X;
e-mail: mikhaageev@yandex.ru

Амирасланова Нигяр Ильхамовна, ординатор;
ORCID: 0009-0008-7446-3995;
e-mail: amiraslanova00@mail.ru

AUTHORS' INFO

Natalya A. Nikitina, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0001-8659-9963
e-mail: natnikitina@list.ru

Iraida S. Sidorova, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0003-2209-8662
e-mail: sidorovais@yandex.ru

Maria P. Raygorodskaya, Cand. Sci. (Biology), Research Associate;
ORCID: 0000-0003-0527-77730;
e-mail: maria.raygorodskaya@gmail.com

***Ekaterina A. Morozova**, Graduate Student;
address: 8 Trubetskaya str., bld. 2, Moscow, 119048, Russia;
ORCID: 0000-0002-1670-9044;
e-mail: drstrelnikova@mail.ru

Sergej A. Timofeev, Department Assistant;
ORCID: 0000-0001-7380-9255;
e-mail: satimofeev30@gmail.com

Mikhail B. Ageev, MD, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Professor;
ORCID: 0000-0002-6603-804X;
e-mail: mikhaageev@yandex.ru

Nigar I. Amiraslanova, Resident;
ORCID: 0009-0008-7446-3995;
e-mail: amiraslanova00@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author