

DOI: 10.15690/vramn.v70.i4.1416

Н.В. Низяева, Н.Е. Кан, В.Л. Тютюнник, Н.А. Ломова, М.Н. Наговицына,  
К.Н. Прозоровская, А.И. Щёголев

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова,  
Москва, Российская Федерация

## МикроРНК как важные диагностические предвестники развития акушерской патологии

*МикроРНК (мкРНК) — класс коротких нуклеотидных последовательностей (21–27 нуклеотидов) РНК, не участвующих в синтезе белка. мкРНК рассматривают как эффективные посттранскрипционные негативные регуляторы экспрессии генов, связывающиеся со специфическими участками матричных РНК (мРНК) в цитоплазме, обеспечивающие репрессию трансляции или деградацию транскриптов мишеней мРНК. Показана роль мкРНК в развитии нормальной беременности и ее осложнений, уделено внимание профилям мкРНК на разных сроках физиологической беременности, особенно при иммунологической толерантности организма матери к тканям плода во время беременности. Также отмечены мкРНК, ассоциированные с иммуносупрессией, представлен профиль мкРНК, связанных с преэклампсией. Определение плацентарных мкРНК в материнском кровотоке рекомендовано использовать в качестве прогностического биомаркера значимой акушерской патологии до наступления клинической манифестации заболевания.*

**Ключевые слова:** ангиогенез, апоптоз, беременность, микроРНК, плацента, преэклампсия, трофобласт.

(Для цитирования: Низяева Н.В., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л., Ломова Н.А., Наговицына М.Н., Прозоровская К.Н., Щёголев А.И. МикроРНК как важные диагностические предвестники развития акушерской патологии. *Вестник РАМН*. 2015; 70 (4): 484–492. Doi: 10.15690/vramn.v70.i4.1416)

484

### Введение

МикроРНК (мкРНК) — это класс коротких нуклеотидных последовательностей (21–27 нуклеотидов) РНК, не принимающих участия в синтезе белка, но участвующих в транскрипционной и посттранскрипционной регуляции экспрессии генов. Впервые микроРНК были открыты R.C. Lee, R.L. Feinbaum и V. Ambros в 1993 г. [1, 2]. Авторы обнаружили, что количество белка LIN-14, задействованного в развитии нематоды *Caenorhabditis elegans*, регулировалось коротким РНК-продуктом гена *lin-4* [2].

В настоящее время мкРНК рассматривают как посттранскрипционные негативные регуляторы экспрессии генов, связывающиеся со специфическими участками таргетными матричными РНК (мРНК) в цитоплазме,

обеспечивая тем самым репрессию трансляции или деградацию транскриптов мишеней мРНК [3]. Регуляция экспрессии генов посредством мкРНК является высокоспецифичным процессом для морфогенеза клеток и тканей, в т.ч. в эмбриональном периоде и в условиях патологии.

Известно, что около 3% генов кодируют мкРНК, и более 30–50% генов могут регулироваться с помощью мкРНК [4]. Установлено, что в клетках человека экспрессируется более 1600 мкРНК, участвующих в регуляции эмбрионального развития, клеточной и тканевой дифференцировки, пролиферации и апоптоза, метаболизма, а также в иммуносупрессии и канцерогенезе [5]. Большинство мРНК содержат множественные потенциальные сайты для связывания мкРНК на специфических участках [6].

N.V. Nizyaeva, N.E. Kan, V.L. Tyutyunnik, N.A. Lomova, M.N. Nagovitsyna,  
K.N. Prozorovskaya, A.I. Shchyogolev

Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Neonatology, Moscow, Russian Federation

### MicroRNAs As An Important Precursors of Diagnostic Obstetric Pathology

*MicroRNAs (miRs) are the class of short nucleotide sequences (21–27 nucleotides) RNA, non-coding protein synthesis. miRs are known as effective posttranscriptional negative regulators of gene expression with specific binding sites of targeted messenger RNA (mRNA) in the cytoplasm, providing translational repression or degradation of the target miR transcript. In this review we studied the role of miRNAs in the development of a physiological pregnancy and obstetric complications. The placenta is a unique organ which provides modulation of the immune system of the maternal organism during pregnancy including miRs which determine immunological tolerance of the body to the tissues of the fetus. Thus the «placental» miRs in maternal circulation may be the potential biomarker revealed at various obstetric pathology on the early stages before clinical manifestation of the diseases.*

**Key words:** angiogenesis, apoptosis, pregnancy, microRNA, placenta, pre-eclampsia, trophoblast.

(For citation: Nizyaeva N.V., Kan N.E., Tyutyunnik V.L., Lomova N.A., Nagovitsyna M.N., Prozorovskaya K.N., Shchyogolev A.I. MicroRNAs As An Important Precursors of Diagnostic Obstetric Pathology. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015; 70 (4): 484–492. Doi: 10.15690/vramn.v70.i4.1416)

Поскольку мкРНК часто соединяется лишь частично со своими мРНК-мишенями, то она может репрессировать сотни генов [7]. Тем не менее, контролируя экспрессию различных генов, мкРНК, безусловно, сами находятся под генетическим контролем. Так, ген *Мус*, с одной стороны, регулируется с помощью мкРНК, а, с другой, контролирует ряд мкРНК, включая 141, 200, 249, важных для программ самообновления стволовых клеток [8].

### Специфические мкРНК плаценты

Еще в 2007 г. с помощью методов *microarray* и PCR (от англ. polymerase chain reaction — полимеразная цепная реакция, ПЦР) в режиме реального времени был выявлен ряд мкРНК, специфичных для плаценты человека. Число специфичных мкРНК в зрелой плаценте человека колеблется, по данным разных авторов, от 300 до 600 [9, 10]. При этом каждая из них имеет характерную интенсивность экспрессии. Ряд плацентарных мкРНК с высоким уровнем экспрессии кодируется кластерными генами мкРНК, расположенными на хромосоме 19 (С19МС), что было показано при исследовании профилей мкРНК трофобласта плаценты человека доношенной беременности [11].

В то же время следует отметить, что мкРНК могут продуцироваться и опухолевыми клетками, а затем попадать в системный кровоток и инкапсулироваться в экзосомах [12]. По данным литературы [13], аналогичные экзосомы могут синтезироваться и клетками трофобласта. Однако до настоящего времени функциональное значение плацентарных мкРНК, освобождающихся в материнский

кровоток, не установлено. Можно предположить, что такие циркулирующие мкРНК вовлечены в обеспечение материнскоплодных взаимодействий, иммунологической толерантности и адаптации организма женщины во время беременности.

Некоторые специфические мкРНК (мкРНК516-5р, 517\*, 518b, 520a\*, 520h, 525 и 526a) рассматривают как мкРНК, специфичные для беременности. Так, мкРНК21 и мкРНК141 активно экспрессируются в ткани плаценты и определяются в материнском кровотоке [14]. Концентрация некоторых других мкРНК значимо выше в плазме у беременных по сравнению с небеременными [15]. Более того, концентрация ряда мкРНК (например, мкРНК141) повышается с увеличением срока гестации [12].

Наиболее высокая интенсивность экспрессии в плаценте характерна для мкРНК517a, 517b, 516b, 525-5р, 512-3р, 515-3р [16]. Отмечено также, что мкРНК517a-3р, 519a-3р, 520c-3р определяются в мезенхимальных стромальных клетках плаценты [17], являясь индикатором того, что специфические функции плаценты не ограничены только трофобластом. При этом интенсивность экспрессии мкРНК125b5р в трофобласте значительно выше в III триместре по сравнению с I. Различная экспрессия паттернов мкРНК в ворсинчатом дереве плаценты в I и III триместре беременности подчеркивает индивидуальный профайлинг мкРНК и обеспечивает нормальное развитие плаценты.

В связи с этим уровень экспрессии мкРНК может являться индикатором изменений плаценты во время беременности в зависимости от срока гестации и развития ворсинчатого дерева (табл. 1, 2). Так, в I триместре беременности установлены высокие уровни мкРНК, относя-

**Таблица 1.** Профиль мкРНК, имеющих более высокую интенсивность экспрессии в I триместре беременности по сравнению с III

Степень повышения содержания мкРНК (кратность) в I триместре беременности по сравнению с III					
<2,5	2,5–3	3–5	5–10	10–20	>20
мкРНК378с	мкРНК93	мкРНК518е	мкРНК372	мкРНК92а-1*	мкРНК708
мкРНК665	мкРНК3178	мкРНК523	мкРНК373	мкРНК371	
мкРНК760	мкРНК518d	мкРНК934	мкРНК25		
мкРНК4270	мкРНК1307	мкРНК522	мкРНК296		
мкРНК134	мкРНК1207	мкРНК1275	мкРНК518b		
мкРНК19b-1	мкРНК526a	мкРНК1270	мкРНК1254		
мкРНК2277	мкРНК615	мкРНК182	мкРНК1226		
мкРНК1180	мкРНК3141	мкРНК3180-3р	мкРНК18a		
мкРНК520a	мкРНК345	мкРНК20a	мкРНК519с		
мкРНК671	мкРНК629	мкРНК520f	мкРНК886		
мкРНК1285	мкРНК92a	мкРНК520с	мкРНК519b		
мкРНК455	мкРНК3185	мкРНК378	мкРНК519a*		
мкРНК520h	мкРНК1292	мкРНК675			
мкРНК127	мкРНК17	мкРНК323			
мкРНК3162	мкРНК106a	мкРНК520 g			
мкРНК30b	мкРНК370	мкРНК4298			
мкРНК663	мкРНК378	мкРНК1231			
миРНК19a	мкРНК654	мкРНК466			
миРНК4304	мкРНК365*	мкРНК518f			
мкРНК498	мкРНК758	мкРНК518с			
мкРНК412	мкРНК193a	мкРНК18b			
мкРНК431	мкРНК422a	мкРНК3197			
мкРНК484	мкРНК205				
мкРНК20b	мкРНК105				
мкРНК31	мкРНК421				
мкРНК520d	мкРНК409				
мкРНК92b					
мкРНК525					
мкРНК1247					
мкРНК1910					
мкРНК194*					
мкРНК520a					
мкРНК210					
мкРНК769					

щихся к кластерам мкРНК1792, С14МС, С19МС, а также к кластеру мкРНК371. Вместе с тем мкРНК семейства let-7, мкРНК34, кластера мкРНК29, мкРНК195, а также мкРНК181 имеют более высокие значения в III триместре [18]. Некоторые из этих плацентарных специфических мкРНК, содержание которых было повышено во время беременности, значительно снижаются в концентрации после родов. Подобные закономерности установлены для мкРНК515-3p, 516-5p, 517a, 517c, 518b, 520a, 520h, 525, 526a и 526b [15]. В то же время мкРНК517b и мкРНК519a высоко экспрессируются на клетках трофобласта. Наряду с этим содержание мкРНК517b повышено также в структурах терминальных ворсин, а повышение интенсивности экспрессии мкРНК519a отмечено в стволовых ворсинах. Учитывая эти данные, можно предположить различную роль мкРНК в регуляции пролиферации трофобласта [9].

Более того, в I триместре беременности мкРНК371-5p значимо экспрессируется как в цито, так и в синцитиотрофобласте, а также в стромальных клетках ворсин и эндотелии фетальных сосудов [17]. При этом мкРНК155 ингибирует пролиферацию и миграцию инвазивного трофобласта, стимулирует образование синцитиотрофобласта [19]. Экспрессия мкРНК в т.ч. может быть связана с ремоделированием сосудов в соответствии со сроками гестации [20]. Так, экспрессия в плаценте мкРНК517b и мкРНК519a в I триместре беременности обратно пропорциональна весу плаценту, сроку беременности [21].

Таким образом, ряд мкРНК, определяемых в плазме крови матери, могут оказаться специфическими для беременности определенного гестационного срока и рассматриваться в качестве потенциальных неинвазивных маркеров состояния здоровья матери и плода. «Плацентарные» мкРНК, выявляемые в плазме крови беременных, принимают участие в огромном числе необходимых функций,

включая обеспечение иммунологической толерантности и ангиогенеза [22].

Важно отметить, что ряд мкРНК, связанных с аутоиммунными реакциями, иммуносупрессией, а также выявляемых у онкологических пациентов, обнаружены также в плазме крови женщин и ткани плаценты при нормальном течении беременности [23]. Так, семейство мкРНК Let-7 наиболее подробно изучено в опухолевых клетках и опухолевой ткани. Они были описаны как ключевые мкРНК, участвующие в онкогенезе и регулирующие эмбриональное развитие [24]. Как было показано в исследованиях культур клеток, повышение интенсивности экспрессии Let-7 ингибирует клеточную пролиферацию, обеспечивая переход от фазы G<sub>1</sub> к фазе S клеточного цикла посредством регуляции ключевых протоонкогенов, включая RAS, CDC25a, CDK6, а также циклин D [18]. Последнее вызывает остановку митотического деления на этапе G<sub>2</sub>-M фазы клеточного цикла [24]. Следует отметить, что 7 членов семейства мкРНК let-7, включая let-7a, let-7b, let-7c, let-7d, let-7e, let-7f, let-7g и let-7i, имеют более высокие уровни в III триместре беременности по сравнению с I. Основными функциями семейства мкРНК let-7 считают ограничение клеточной пролиферации и стимуляцию клеточной дифференцировки. Кроме того, они участвуют в обеспечении опухолевой супрессии. В связи с этим представляет интерес исследование профиля мкРНК в I и III триместре беременности (см. табл. 1, 2) [18].

Интересно, что низкая интенсивность экспрессии мкРНК семейства let-7 характерна для некоторых злокачественных новообразований, включая рак молочной железы [23], легких, яичников [25], предстательной железы [26]. Ряд мкРНК, принадлежащих к этому семейству, экспрессируются также в плаценте при доношенной беременности и обладают функцией регуляции генов-супрессоров. Это относится к мкРНК125b, 181c, 195, а также к

486

Таблица 2. Профиль мкРНК, имеющих более высокую интенсивность экспрессии в III триместре беременности по сравнению с I

Степень повышения содержания мкРНК (кратность) в III триместре беременности по сравнению с I					
<2,5	<2,5	<2,5	<2,5	<2,5	<2,5
мкРНК660	мкРНК1294	мкРНК504	мкРНК181c	мкРНК100	мкРНК139
мкРНК133b	мкРНК146a	мкРНК29c	let-7f	мкРНК34c	мкРНК29b
мкРНК505	мкРНК376b	мкРНК451	мкРНК29b-1*		
мкРНК140	мкРНК148b	мкРНК526b	мкРНК125b		
мкРНК22	мкРНК32	мкРНК195	мкРНК184		
мкРНК720	мкРНК3156	мкРНК363	мкРНК4324 let-7g		
мкРНК103-as	мкРНК4306	мкРНК3176	мкРНК21		
мкРНК335	мкРНК3148	мкРНК24-2*	мкРНК497		
мкРНК454	мкРНК10a	мкРНК424 let-7d	мкРНК34b let-7a		
мкРНК548u	мкРНК125b-1*	мкРНК30a	мкРНК29a		
мкРНК34a	мкРНК1291	мкРНК551b	мкРНК221		
мкРНК1306	мкРНК98	мкРНК143	мкРНК150 let-7i		
мкРНК155 let-7b	мкРНК489	мкРНК4329	мкРНК1244		
мкРНК181d	мкРНК4253	мкРНК99a let-7c	мкРНК664		
мкРНК509-3		мкРНК768-3p	мкРНК10b		
мкРНК126		мкРНК328			
мкРНК572		мкРНК377			
мкРНК1256		мкРНК101			
мкРНК362		мкРНК133a			
мкРНК1246 let-7e		мкРНК202			
мкРНК21		мкРНК488			
мкРНК188		мкРНК125b-2*			
мкРНК196b		мкРНК223			
мкРНК193a		мкРНК140			
		мкРНК299			
		мкРНК26b			
		мкРНК542			
		мкРНК486			
		мкРНК874			
		мкРНК4315			

мкРНК, принадлежащих к семейству мкРНК34 (34а, 34b, 34с), и мкРНК, относящихся к кластеру мкРНК29 (29а, 29b, 29b-1-\*5p) [27, 28].

Установлено, что мкРНК29b обуславливает индукцию апоптоза трофобласта благодаря снижению экспрессии MCL1, входящего в семейство Bcl2 [29]. В свою очередь, мкРНК182 обладает антиапоптозным эффектом на клетки трофобласта; потенциальной мишенью действия для мкРНК182 является транскрипционный фактор FoxO3a [29].

мкРНК регулируют временные переходы в экспрессии генов, ассоциированные с клеточной прогрессией, в ответствии с дифференцировкой клеток, в т.ч. в течение периода эмбриогенеза. Ряд мкРНК имеют онкогенные и иммунологически супрессивные характеристики. Так, например мкРНК в пределах кластеров 1792, мкРНК371, C14MC и C19MC характеризуются высокими уровнями экспрессии в I триместре беременности. В противоположность этому, мкРНК, обеспечивающие опухолевую супрессию, и мкРНК, влияющие на дифференцировку клеток, достаточно четко экспрессируются в структурах плаценты в III триместре и при доношенной беременности. В полной мере это относится к семейству мкРНК let-7 и мкРНК в пределах кластеров мкРНК29 и мкРНК34. Наряду с этим экспрессия мкРНК21 и мкРНК221 — ингибиторов опухолевого роста — также повышена в III триместре в ткани плаценты при доношенной беременности [24].

Таким образом, выявляемые в зрелой плаценте мкРНК, обеспечивающие регуляцию генов-онкосупрессоров, по-видимому, осуществляют развитие и формирование ворсинчатого дерева плаценты, а также играют значительную роль в ограничении инвазии и ангиогенеза. Следует подчеркнуть, что плацента обеспечивает перестройку иммунной системы материнского организма во время беременности. Важная роль в этих процессах принадлежит мкРНК, регулирующим иммунологическую толерантность организма матери к тканям плода.

### МикроРНК и гены-мишени, связанные с акушерской патологией

Развитие беременности нередко осложняется разнообразными патологическими процессами и заболеваниями как со стороны матери, так и со стороны плода. Среди наиболее грозных выделяют преэклампсию, гестационный сахарный диабет, преждевременные роды. Преэклампсия (ПЭ) является одной из ведущих причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, в т.ч. приводит к задержке роста плода. Данное осложнение встречается примерно в 5–8% всех беременностей и характеризуется повышением артериального давления выше 140/100 мм рт.ст. и концентрации белка в моче выше 0,3 г/сут [30, 31]. Наиболее признанной теорией развития преэклампсии считается недостаточное ремоделирование спиральных артерий, а также трансформация их эндотелиальных и гладкомышечных клеток [32]. Неполная эндovasкулярная трансформация спиральных маточных артерий приводит к снижению маточно-плацентарного кровотока [33] и нарушению баланса между про- и противоангиогенными факторами роста [34, 35]. Повышенная циркуляция медиаторов и цитокинов способствует развитию системного воспалительного ответа и эндотелиальной дисфункции во многих органах и системах [8] и в организме матери, и в плаценте [36]. В свою очередь, ишемия и гипоксия плаценты приводят

к повреждению трофобласта ворсин, что обеспечивает клеточную фрагментацию трофобласта, попадание клеточного детрита в системный кровоток матери, тем самым являясь триггером системного иммунного ответа и оксидативного стресса плаценты [37, 38].

Плацентарная дисрегуляция при ПЭ включает большое число процессов, таких как эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс, неполноценный ангиогенез ворсин плаценты, что представляет значительные трудности в выделении единственного патогенетического звена развития заболевания. [39].

Следует отметить, что в исследованиях, посвященных роли мкРНК в развитии ПЭ, в качестве одного из важных предикторов ее развития называют маркер гипоксии мкРНК210 [40]. При этом необходимо учитывать, что повышение интенсивности экспрессии мкРНК210 отражает и физиологическую гипоксию в I триместре беременности [41], которая является необходимым условием для раннего развития плаценты. Однако в условиях выраженной гипоксии прежде всего страдает трофобласт. Действительно, ряд мкРНК, включая мкРНК93, 205, 224, 335, 424, 451, а также мкРНК491, ассоциированы с повреждением трофобласта [42, 43]. Гипоксия вызывает повышение содержания мкРНК210 не только в ткани плаценты *in vivo*, но и *in vitro* в культуре клеток трофобласта и эндотелия [44]. По данным С. Camps и соавт. [45], содержание мкРНК повышается в ответ на низкое давление кислорода в различных типах клеток и увеличивается при заболеваниях, ассоциированных с гипоксией.

Основной фактор, связанный с гипоксией, — это HIF1 $\alpha$  (от англ. hypoxia inducible factor 1  $\alpha$  — гипоксия-индуцирующий фактор  $\alpha$ ). HIF1 $\alpha$  служит основной мишенью для мкРНК210 [21, 44]. В результате прямого связывания в участке промоторного гена мкРНК210 HIF1 $\alpha$  осуществляет индукцию экспрессии мкРНК210 [42, 43]. Ген, кодирующий мкРНК210, локализован в пределах интрона гипоксияиндуцибельного гена AK123483 [45]. Наряду с этим содержание HIF1 $\alpha$  зависит от семейства пролилгидроксилаз, которые при нормальном оксигенировании приводят к деградации HIF1 $\alpha$ . Снижение концентрации кислорода обуславливает снижение гидроксилирования, в результате чего не происходит деградации HIF1 $\alpha$  [46, 47].

Установлено, что мкРНК210 обеспечивает снижение содержания GPD1L (от англ. glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1-like) [43, 48], что в свою очередь приводит к повышению интенсивности экспрессии гена мишени HIF1 $\alpha$ , а повышение содержания GPD1L обуславливает снижение стабильности HIF1 $\alpha$  [48]. Более того, HIF1 $\alpha$ , p50, NF $\kappa$ B (от англ. nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) также способствуют повышению интенсивности экспрессии мкРНК210 в трофобласте [46, 49].

При изучении культуры первичного трофобласта установлено, что гипоксия индуцирует экспрессию ряда мкРНК, включая мкРНК210 и мкРНК205 [50]. Усиление интенсивности экспрессии мкРНК205 подавляет экспрессию фактора MED1 (от англ. mediator of RNA polymerase II transcription subunit 1 — медиатор РНК полимеразы II типа субъединицы 1), регулирующего развитие плаценты, поэтому мкРНК205 может участвовать в адаптации плаценты к гипоксии [40, 51].

В то же время у женщин с ПЭ повышение содержания свободных радикалов и активных форм кислорода, обеспечивающее перекисное окисление липидов и лежащее в основе оксидативного стресса, считается причиной низкой массы плаценты и слабой инвазии трофобласта. Это нашло отражение в изменении экспрессии некото-



рых мкРНК, включая мкРНК210 и мкРНК377. Кроме того, SOD1 и SOD2 (от англ. superoxide dismutase — супероксиддисмутаза I и II типа) регулируются посредством влияния мкРНК377 [52]. Оксидативный стресс меняет экспрессию STC1 и STC2 (stanniocalcin 1, 2 — станниокальцин 1-го и 2-го типа), защищающих клетки от апоптоза. Экспрессия STC1 и STC2 тесно связана с имплантацией и децидуализацией [50].

Функциональная регуляция таргетных генов, включающих HIF1, STC и MMPs, посредством мкРНК, возможно, играет ключевую роль в регуляции функциональной активности клеток плаценты как в норме, так и при развитии осложнений. мкРНК296-3р, 181, 431 и 512-3р являются предполагаемыми регуляторами для многих мишеней, включая семейство металлопротеиназ, повышение активности которых установлено в образцах плаценты беременных, страдающих ПЭ [10].

Повышенная интенсивность экспрессии мкРНК195 обеспечивает инвазию путем воздействия на гены-мишени *ACVR2A* (от англ. Activin receptor type-2A — рецептор 2-го типа для активина А) и *Nodal* [51]. Кроме этого, мкРНК-376с также участвует в регуляции сигнального пути Nodal-TGFβ [52]. Повышенная экспрессия мкРНК376с индуцирует клеточную пролиферацию, миграцию и инвазию, обеспечивает рост плаценты через воздействие на ALK5 (активинподобный рецептор киназы 5-го типа), а также

ALK7 (активинподобный рецептор киназы 7-го типа), рецептор серинтреонин киназы I типа [53].

Одним из предполагаемых генов, являющихся мишенью для мкРНК181, считается ген, кодирующий CRH (от англ. corticotropin-releasing hormone — кортикотропный релизинг-гормон). Данный ген экспрессируется в органах женской репродуктивной системы (матке, яичниках) и плаценте. CRH обеспечивает нормальное развитие беременности, участвуя в децидуализации тканей и имплантации эмбриона, а его нарушения описаны при патологии беременности и родов [54]. Mayorg-Lynn и соавт. [10] установили связь между мкРНК181а и мкРНК200с и экспрессией гена *CRH*, кодирующего кортикотропный релизинг-гормон, а также гена, кодирующего CRHBP (от англ. binding protein — белок, связывающий CRH) [55].

Представляют интерес исследования Pineles и соавт. [56], которые впервые методом ПЦР определили экспрессию 157 зрелых человеческих мкРНК в образцах плаценты, взятых у женщин с ПЭ. Группой контроля явились образцы плаценты, взятые от женщин с преждевременными родами, соответствующего гестационного срока. В результате исследования было обнаружено, что при ранней ПЭ содержание 7 мкРНК (210, 155, 181b, 182\*, 200b, 154\* и 183) было достоверно выше по сравнению с группой контроля. Наиболее высокая экспрессия (в 2 и 3 раза) была зафиксирована для мкРНК182 и 210

488

Таблица 3. Профиль мкРНК при преэклампсии

Регуляция определения	Образец	мкРНК	Метод
Повышение	Плацента	мкРНК20b, мкРНК16, мкРНК29b, мкРНК195, мкРНК26b, мкРНК181a, мкРНК335 мкРНК222 мкРНК210, мкРНК152 мкРНК518b	Микрочипы и qRT-PCR
		мкРНК516a-5р, мкРНК512-3р, мкРНК2277 мкРНК524-3р	Микрочипы
		мкРНК182, мкРНК210 мкРНК17, мкРНК20a мкРНК155	qRT-PCR
		мкРНК210, мкРНК193b, мкРНК144*, мкРНК193*, мкРНК18a, мкРНК185, мкРНК19a, мкРНК590-5р, мкРНК142-3р, мкРНК451, мкРНК22*, мкРНК526b*, мкРНК520a-3р, мкРНК10b, мкРНК20a, мкРНК518f*, мкРНК146b-5р, мкРНК517с, мкРНК518с, мкРНК5258-5р, мкРНК519e* мкРНК126*	Высокопроизводительное секвенирование генов и qRT-PCR, основанная на чиповом анализе
Повышение	Плазма крови	мкРНК210	qRT-PCR
Снижение	Плацента	мкРНК18a, мкРНК411, мкРНК377, мкРНК363, мкРНК542-3р	Микрочипы и qRT-PCR
		мкРНК101, мкРНК10b, мкРНК218, мкРНК590, мкРНК204, мкРНК32, мкРНК126*, мкРНК19a, мкРНК154*, мкРНК625, мкРНК144, мкРНК195, мкРНК150, мкРНК1, мкРНК18b мкРНК450, мкРНК151-3р, мкРНК146a, мкРНК192, мкРНК34с-5р	Микрочипы
		мкРНК376с мкРНК378a-5р мкРНК195 мкРНК675	qRT-PCR
Снижение	Плазма крови	мкРНК376с	qRT-PCR

Таблица 4. Роль мкРНК при акушерской патологии

Осложнение беременности	Образец	Регуляция	мкРНК	Метод определения
Малый гестационный возраст	Плацента	Повышение	мкРНК210	qRT-PCR
		Снижение	мкРНК16 мкРНК21	qRT-PCR
Ранняя преэклампсия	Плацента	Повышение	мкРНК210	qRT-PCR
Преждевременные роды	Плодные оболочки	Повышение	мкРНК25, мкРНК338, мкРНК101, мкРНК449, мкРНК154, мкРНК135a, мкРНК142-3p, мкРНК202* мкРНК136	Микрочипы
			мкРНК338, мкРНК449, мкРНК136 мкРНК199a*	qRT-PCR
Гестационный сахарный диабет	Сыворотка крови	Снижение	мкРНК132, мкРНК29a мкРНК222	qRT-PCR
Задержка развития плода	Плацента	Снижение	мкРНК518b, мкРНК1323, мкРНК516b, мкРНК515-5p, мкРНК520h, мкРНК519d мкРНК526b	qRT-PCR

[56]. Наряду с этим Zu и соавт. [57] на основании анализа мкРНК образцов плацент, взятых от здоровых родильниц и пациенток с умеренной ПЭ, обнаружили увеличение содержания 11 мкРНК при ПЭ (мкРНК181a, 584, 30a-3p, 210, 152, 517, 518b, 519a, 638, 296, 362) и, наоборот, снижение концентрации 23 мкРНК (мкРНК101, 10b, 218, 590, 204, 32, 126, 18a, 19a, 411, 377, 154, 625, 144, 195, 150, 1, 18b, 363, 342-3p, 450, 223, 374). По другим данным, полученным посредством метода микрочипа (microarray) [58], установлено снижение концентрации мкРНК при ПЭ (мкРНК1, 34c-5p, 139-5p, 328, 500, 584, 1247).

В исследовании Uga и соавт. подчеркнута роль мкРНК1233 как наиболее часто экспрессируемой при ПЭ (при оценке методом qRT-PCR) [59]. В то же время данная мкРНК была описана в наблюдениях почечно-клеточного рака [60]. Некоторые другие мкРНК, обнаруженные в сыворотке беременных, у которых позднее развилась ПЭ, также ассоциированы с канцерогенезом. Так, например, мкРНК650, выявленная в гепатоцеллюлярной карциноме [61], мкРНК32 и мкРНК193a-3p при раке прямой кишки [62], мкРНК379, повышенная в клетках карциномы молочной железы [63], снижают интенсивность экспрессии генов, вовлеченных в TGF-β-сигнальный путь. мкРНК152 обнаружена при раке эндометрия [64], мкРНК215 и мкРНК204 — при метастазировании рака почки [65]. Более того, мкРНК296-5p и мкРНК25 найдены в ткани плаценты при ПЭ [66]. В то же время некоторые сниженные концентрации мкРНК у женщин, у которых впоследствии развилась поздняя ПЭ (после 34-й нед гестации), часто встречаются в связи с опухолями различной локализации в плазме беременных. Так, содержание мкРНК144 снижается в ткани опухоли при карциноме мочевого пузыря [67], а также при колоректальном раке [68]. Наряду с этим мкРНК126 [69], мкРНК335 [70], мкРНК668 [71], мкРНК15b [72], мкРНК204 [73] являются онкосупрессорами. Таким образом, спектр циркулирующих мкРНК в крови беременных, у которых впоследствии развивается ПЭ, представляют собой иммуносупрессию, имеющую сходство с опухолевым процессом [74, 75].

Одним из осложнений ПЭ является задержка роста плода, которая характеризуется недостаточным его ростом в соответствии со сроками гестации [76]. Уровень специфичных для плаценты мкРНК (мкРНК518b, 1323, 516b, 515-5p, 520h, 519d, и 526b) значительно снижен в плаценте при задержке роста плода по сравнению с физиологическим течением беременности (табл. 3) [76–78].

Гестационный сахарный диабет, осложняющий течение беременности в 3–8% наблюдений, в свою очередь способствует повышению риска осложнений для матери и плода [79]. Ряд мкРНК обнаружен в сыворотке крови у беременных на сроке 16–19 нед гестации, у которых позже, на сроке 25–28 нед клинически манифестировал гестационный сахарный диабет [50]. В исследовании было показано, что 3 мкРНК — мкРНК132, 29a и 222 — значительно снижены при гестационном сахарном диабете по сравнению с контрольной группой аналогичного гестационного возраста (табл. 4) [50].

### Заключение

Известно, что основным механизмом образования мкРНК во время беременности является синтез их синцитиотрофобластом в виде микроскопических внеклеточных везикул — экзосом — с последующим поступлением в материнский кровоток и развитием системных эффектов. В настоящее время у человека известно более 1600 мкРНК. В то же время биологическое значение только нескольких из них достаточно четко расшифровано. Так, установлена роль отдельных мкРНК в нормальном развитии беременности, в частности процессах имплантации, инвазии трофобласта, формирования ворсинчатого дерева плаценты, развития плода, а также указано на значение мкРНК в осуществлении иммунологической толерантности организма матери к тканям плода во время беременности, и отмечены мкРНК, ассоциированные с иммуносупрессией. Установлены изменения профиля мкРНК, ассоциированные с развитием преэклампсии, гестационного сахарного диабета,

задержкой роста плода, преждевременными родами. Более того, профиль мкРНК может использоваться и в качестве прогностических показателей ведущих осложнений беременности и родов уже на ранних сроках, до их клинической манифестации.

### Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

### ЛИТЕРАТУРА

- Johnson C.D., Esquela-Kerscher A., Stefani G., Byrom M., Kelnar K., Ovcharenko D., Wilson M., Wang X., Shelton J., Shingara J., Chin L., Brown D., Slack F.J. The let 7 microRNA represses cell proliferation pathways in human cells. *Cancer Res.* 2007; 67 (16): 7713–7722.
- Liu C., Kelnar K., Vlassov A.V., Brown D., Wang J., Tang D.G. Distinct microRNA expression profiles in prostate cancer stem/progenitor cells and tumor-suppressive functions of let 7. *Cancer Res.* 2012; 72 (12): 3393–3404.
- Grosshans H., Filipowicz W. Molecular biology: the expanding world of small RNAs. *Nature.* 2008; 451 (7177): 414–416.
- Baek D., Villen J., Shin C., Camargo F.D., Gygi S.P., Bartel D.P. The impact of microRNAs on protein output. *Nature.* 2008; 455 (7209): 64–71.
- Hudson T.J., Anderson W., Aretz A., Barker A.D., Bell C., Bernabe R.R. et al. International Network of Cancer Genome projects. *Nature.* 2010; 464 (7291): 993–998.
- Selbach M., Schwanhäusser B., Thierfelder N., Fang Z., Khanin R., Rajewsky N. Wide spread changes in protein synthesis induced by microRNAs. *Nature.* 2008; 455 (7209): 58–63.
- Friedman R.C., Farh K.K., Burge C.B., Bartel D.P. Most mammalian mRNAs are conserved targets of miRNAs. *Genome Res.* 2009; 19: 92–105.
- Marson A., Levine S.S., Cole M.F., Frampton G.M., Brambrink T., Johnstone S. Connecting microRNA genes to the core transcriptional regulatory circuitry of embryonic stem cells. *Cell.* 2008; 134 (3): 521–533.
- Enquobahrie D.A., Abetew D.F., Sorensen T.K., Willoughby D., Chidambaram K., Williams M.A. Placental microRNA expression in pregnancies complicated by preeclampsia. *Am. J. Obstet Gynecol.* 2011; 204 (2): 12–21.
- 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; 18 (1): 46–56.
- Luo S.S., Ishibashi O., Ishikawa G., Ishikawa T., Katayama A., Mishima T., Takizawa T., Shigihara T., Goto T., Izumi A., Ohkuchi A., Matsubara S., Takeshita T. villous trophoblasts express and secrete placenta specific microRNAs into maternal circulation via exosomes. *Biol. Reprod.* 2009; 81 (4): 717–729.
- Taylor D.D., Gercel-Taylor C. MicroRNA signatures of tumor derived exosomes as diagnostic biomarkers of ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2008; 110 (1): 13–21.
- Taylor E.L., Gant T.W. Emerging fundamental roles for non-coding RNA species in toxicology. *Toxicology.* 2008; 246 (1): 34–39.
- Chim S.S., Shing T.K., Hung E.C., Leung T.Y., Lau T.K., Chiu R.W., Lo Y.M. Detection and characterization of placental microRNAs in maternal plasma. *Clin. Chem.* 2008; 54 (3): 482–490.
- Miura K., Miura S., Yamasaki K., Higashijima A., Kinoshita A., Yoshiura K., Masuzaki H. Identification of pregnancy associated microRNAs in maternal plasma. *Clin. Chem.* 2010; 56 (11): 1767–1771.
- Donker R.B., Mouillet J.F., Chu T., Hubel C.A., Stolz D.B., Morelli A.E., Sadovsky Y. The expression profile of C19MC microRNAs in primary human trophoblast cells and exosomes. *Mol. Hum. Reprod.* 2012; 18 (8): 417–424.
- Flor I., Neumann A., Freter C., Helmke B.M., Langenbuch M., Rippe V., Bullerdiek J. Abundant expression and hemimethylation of C19MC in cell cultures from placenta derived stromal cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2012; 422: 411–416.
- 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; 304 (8): 836–843.
- Dai Y., Qiu Z., Diao Z., Shen L., Xue P., Sun H., Hu Y. MicroRNA-155 inhibits proliferation and migration of human extravillous trophoblast derived HTR-8/SVneo cells via down regulating cyclin D1. *Placenta.* 2012; 33 (10): 824–829.
- 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; 89 (2): 185–191.
- Lee D.C., Romero R., Kim J.S., Tarca A.L., Montenegro D., Pineles B.L., Kim E., Lee J., Kim S.Y., Draghici S., Mittal P., Kusanovic J.P., Chaiworapongsa T., Hassan S.S., Kim C.J. 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; 179 (2): 590–602.
- Gilad S., Meiri E., Yogev Y., Benjamin S., Lebanony D., Yerushalmi N., Benjamin H., Kushnir M., Cholakh H., Melamed N. Serum microRNAs are promising novel biomarkers. *PLoS One.* 2008; 3 (9): 31–48.
- Zhao Y., Deng C., Wang J., Xiao J., Gatalica Z., Recker R.R., Xiao G.G. Let 7 family miRNAs regulate estrogen receptor alpha signaling in estrogen receptor positive breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2011; 127 (1): 69–80.
- Sakurai M., Miki Y., Masuda M., Hata S., Shibahara Y., Hirakawa H., Suzuki T., Sasano H. LIN28: a regulator of tumor suppressing activity of let 7 microRNA in human breast cancer. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2012; 131 (3–5): 101–106.
- Helland Å., Anglesio M.S., George J., Cowin P.A., Johnstone C.N., House C.M. Deregulation of MYCN, LIN28B and Let 7 in a molecular subtype of aggressive high grade serous ovarian. *PLoS One.* 2011; 6 (4): 18064.
- Nadiminty N., Tummala R., Lou W., Zhu Y., Shi X.B., Zou J.X. MicroRNA let 7c is downregulated in prostate cancer and suppresses prostate cancer growth. *PLoS One.* 2012; 7 (3): 32832.
- Li P., Guo W., Du L., Zhao J., Wang, Y., Liu, L., Hu Y., Hou Y. MicroRNA-29b contributes to pre-eclampsia through its effects on apoptosis, invasion and angiogenesis of trophoblast cells. *Clin. Sci.* 2013; 124 (1): 27–40.
- Kanasaki K., Kalluri R. The biology of preeclampsia. *Kidney Int.* 2009; 76: 831–837.
- Segura M.F., Hanniford D., Menendez S., Reavie L., Zou X., Alvarez-Diaz S., Zakrzewski J., Blochin E., Rose A., Bogunovic D., Polsky D., Wei J., Lee P., Belitskaya-Levy I., Bhardwaj N., Osman I., Hernando E. Aberrant miR-182 expression promotes melanoma metastasis by repressing FOXO3 and microphthalmia associated transcription factor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009; 106 (6): 1814–1819.
- Burton G.J., Woods A.W., Jauniaux E., Kingdom J.C. Rheological and physiological consequences of conversion of the maternal spiral arteries for uteroplacental blood flow during human pregnancy. *Placenta.* 2009; 30 (6): 473–482.
- Magee L.A., Pels A., Helewa M., Rey E., von Dadelszen P. Diagnosis, evaluation and management of the hypertensive disorders of

- pregnancy: executive summary. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2014; 36 (5): 416–441.
32. Steegers E.A., von Dadelszen P., Duvekot J.J., Pijnenborg R. Preeclampsia. *Lancet.* 2010; 376: 631–644.
  33. Павлов К.А., Дубова Е.А., Щёголев А.И. Фетоплацентарный ангиогенез при нормальной беременности: роль плацентарного фактора роста и ангиопоэтинов. *Акушерство и гинекология.* 2010; 6: 10–15.
  34. Hershkovitz R., de Swiet M., Kingdom J. Midtrimester placentation assessment in high risk pregnancies using maternal serum screening and uterine artery Doppler. *Hypertens Pregnancy.* 2005; 24 (3): 273–280.
  35. Wang Y., Lewis D.F., Gu Y., Zhang Y., Alexander J.S., Granger D.N. Knight Placental trophoblast derived factors diminish endothelial barrier function. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89 (5): 2421–2428.
  36. Duley L., Henderson-Smart D.J., King J.F. Antiplatelet agents for preventing and treating pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000; 2: CD000492.
  37. Santillan M.K., Santillan D.A., Sigmund C.D., Hunter S.K. From molecules to medicine: a future cure for preeclampsia? *Drug News Perspect.* 2009; 22 (9): 531–541.
  38. Crosby M.E., Kulshreshtha R., Ivan M., Glazer P.M. MicroRNA regulation of DNA repair gene expression in hypoxic stress. *Cancer Res.* 2009; 69 (3): 1221–1229.
  39. Lee H., Chen C.Y., Au L.C. Single point mutation of microRNA may cause butterfly effect on alteration of global gene expression. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2011; 404 (4): 1065–1069.
  40. Mouillet J.F., Chu T., Nelson D.M., Mishima T., Sadosky Y. MiR-205 silences MED1 in hypoxic primary human trophoblasts. *FASEB J.* 2010; 24 (6): 2030–2039.
  41. Huang X., Ding L., Bennewith K.L., Tong R.T., Welford S.M., Ang K.K. et al. Hypoxia inducible mir-210 regulates normoxic gene expression involved in tumor initiation. *Mol. Cell.* 2009; 35 (6): 856–867.
  42. Chan S.Y., Loscalzo J. MicroRNA-210: A unique and pleiotropic hypoxamir. *Cell Cycle.* 2010; 9 (2): 1072–1083.
  43. Kelly T.J., Souza A.L., Clish C.B., Puigserver P. A hypoxia induced positive feedback loop promotes hypoxia inducible factor 1alpha stability through miR-210 suppression of glycerol-3 phosphate dehydrogenase 1 like. *Mol. Cell Biol.* 2011; 31 (13): 2696–2706.
  44. Kulshreshtha R., Ferracin M., Wojcik S.E., Garzon R., Alder H., Agosto-Perez F.J., Davuluri R., Liu C.G., Croce C.M., Negrini M., Calin G.A., Ivan M. A microRNA signature of hypoxia. *Mol. Cell Biol.* 2007; 27 (5): 1859–1867.
  45. Camps C., Buffa F.M., Colella S., Moore J., Sotiriou C., Sheldon H., Sheldon H., Harris A.L., Gleadle J.M., Ragoussis J. Hsa-miR-210 Is induced by hypoxia and is an independent prognostic factor in breast cancer. *Clin. Cancer Res.* 2008; 14 (5): 1340–1348.
  46. Zhang Y., Fei M., Xue G., Zhou Q., Jia Y., Li L., Xin H., Sun S. Elevated levels of hypoxia-inducible microRNA-210 in pre-eclampsia: new insights into molecular mechanisms for the disease. *J. Cell Mol. Med.* 2012; 16 (2): 249–259.
  47. Muralimanoharan S., Maloyan A., Mele J., Guo C., Myatt L.G., Myatt L. MIR210 modulates mitochondrial respiration in placenta with preeclampsia. *Placenta.* 2012; 33 (10): 816–823.
  48. Anton L., Olarerin-George A.O., Schwartz N., Srinivas S., Bastek J., Hogenesch J.B., Elovitz M.A. MiR-210 inhibits trophoblast invasion and is a serum biomarker for preeclampsia. *Am. J. Pathol.* 2013; 183 (5): 1437–1445.
  49. Wang Q., Wang Y., Minto A.W., Wang J., Shi Q., Li X., Quigg R.J. MicroRNA-377 is upregulated and can lead to increased fibronectin production in diabetic nephropathy. *FASEB J.* 2008; 22 (12): 4126–4135.
  50. Law A.Y., Lai K.P., Lui W.C., Wan H.T., Wong C.K. Histone deacetylase inhibitor-induced cellular apoptosis involves stanniocalcin-1 activation. *Exp. Cell Res.* 2008; 314 (16): 2975–2984.
  51. Bai Y., Yang W., Yang H.X., Liao Q., Ye G., Fu G., Ji L., Xu P., Wang H., Li Y. Downregulated miR-195 detected in preeclamptic placenta affects trophoblast cell invasion via modulating ActRIIA expression. *PLoS One.* 2012; 7 (6): 38875.
  52. Luo L., Ye G., Nadeem L., Fu G., Yang B.B., Honarpour E., Honarpour E., Dunk C., Lye S., Peng C. MicroRNA-378a-5p promotes trophoblast cell survival, migration and invasion by targeting Nodal. *J. Cell Sci.* 2012; 125 (Pt. 13): 3124–3132.
  53. Fu G., Ye G., Nadeem L., Ji L., Manchanda T., Wang Y., Lye S., Yang B.B., Peng C. MicroRNA-376c impairs transforming growth factor-beta and nodal signaling to promote trophoblast cell proliferation and invasion. *Hypertension.* 2013; 61 (4): 864–872.
  54. Raffetto J.D., Khalil R.A. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in vascular remodeling and vascular disease. *Biochem. Pharmacol.* 2008; 75 (2): 346–359.
  55. Grammatopoulos D.K. Placental corticotrophin releasing hormone and its receptors in human pregnancy and labour: still a scientific enigma. *J. Neuroendocrinol.* 2008; 20 (4): 432–438.
  56. Pineles B.L., Romero R., Montenegro D., Tarca A.L., Han Y.M., Kim Y.M., Draghici S., Espinoza J., Kusanovic J.P., Mittal P., Hassan S., Kim C.J. Distinct subsets of microRNAs are expressed differentially in the human placentas of patients with preeclampsia. *Am. J. Obstet Gynecol.* 2007; 196 (3): 261.e1–e6.
  57. Zhu X.M., Han T., Sargent I.L., Yin G.W., Yao Y.Q. Differential expression profile of microRNAs in human placentas from preeclamptic pregnancies vs normal pregnancies. *Am. J. Obstet Gynecol.* 2009; 200 (6): 661. e1–e7.
  58. Chen D.B., Wang W. Human Placental MicroRNAs and Preeclampsia. *Biol. Reprod.* 2013; 88 (5): 130.
  59. Ura B., Feriotto G., Monasta L., Bilel S., Zweyer M., Celeghini C. Potential role of circulating microRNAs as early markers of Preeclampsia. *Taiwanese J. Obstet. Gynecol.* 2014; 53 (2): 232–234.
  60. Wulfken L.M., Moritz R., Ohlmann C., Holdenrieder S., Jung V., Becker F., Herrmann E., Walgenbach-Brunagel G., von Ruecker A., Müller S.C., Ellinger J. MicroRNAs in renal cell carcinoma: diagnostic implications of serum miR-1233 levels. *PLoS One.* 2011; 6 (9): 25787.
  61. Zeng Z.L., Li F.J., Gao F., Sun D.S., Yao L. Upregulation of miR-650 is correlated with down regulation of ING4 and progression of hepatocellular carcinoma. *J. Surg. Oncol.* 2013; 107 (2): 105–110.
  62. Wu W., Yang J., Feng X., Wang H., Ye S., Yang P., Tan W., Wei G., Zhou Y. MicroRNA-32 (miR-32) regulates phosphatase and tensin homologue (PTEN) expression and promotes growth, migration, and invasion in colorectal carcinoma cells. *Mol. Cancer.* 2013; 12: 30.
  63. Pollari S., Leivonen S. K., Perala M., Fey V., Kakonen S. M., Kallioniemi O. Identification of microRNAs inhibiting TGF- induced IL-11 production in bone metastatic breast cancer cells. *PLoS One.* 2012; 7 (5): 37361.
  64. Tsuruta T., Kozaki K., Uesugi A., Furuta M., Hirasawa A., Imoto I., Susumu N., Aoki D., Inazawa J. MiR-152 is a tumor suppressor microRNA that is silenced by DNA hypermethylation in endometrial cancer. *Cancer Res.* 2011; 71 (20): 6450–6462.
  65. White N.M., Khella H.W., Grigull J., Adzovic S., Youssef Y.M., Honey R.J., Stewart R., Pace K.T., Bjarnason G.A., Jewett M.A., Evans A.J. MiRNA profiling in metastatic renal cell carcinoma reveals a tumour suppressor effect for miR-215. *Brit. J. Cancer.* 2011; 105 (11): 1741–1749.
  66. Choi S.Y., Yun J., Lee O.J., Han H.S., Yeo M.K., Lee M.A. MicroRNA expression profiles in placenta with severe preeclampsia using a PNA based microarray. *Placenta.* 2013; 34 (9): 799–804.
  67. Guo Y., Ying L., Tian Y., Yang P., Zhu Y., Wang Z. MiR-144 downregulation increases bladder cancer cell proliferation by targeting EZH2 and regulating Wnt signaling. *FEBS J.* 2013; 280 (18): 4531–4538.
  68. Iwaya T., Yokobori T., Nishida N., Kogo R., Sudo T., Tanaka F., Shibata K., Sawada G., Takahashi Y., Ishibashi M., Wakabayashi G., Mori M., Mimori K. Downregulation of miR-144



- is associated with colorectal cancer progression via activation of mTOR signaling pathway. *Carcinogenesis*. 2012; 33 (12): 2391–2397.
69. Zhang Y., Wang X., Xu B., Wang B., Wang Z., Liang Y., Zhou J. Epigenetic silencing of miR-126 contributes to tumor invasion and angiogenesis in colorectal cancer. *Oncol. Rep.* 2013; 30 (4): 1976–1984.
  70. Gong M., Ma J., Guillemette R., Zhou M., Yang Y., Hock J.M., Ma J. MiR-335 inhibits small cell lung cancer bone metastases via IGF-1R and RANKL pathways. *Mol. Cancer Res.* 2014; 12 (1): 101–110.
  71. Shin K.H., Pucar A., Kim R.H., Bae S.D., Chen W., Kang M.K., Park N.P. Identification of senescence-inducing microRNAs in normal human keratinocytes. *Int. J. Oncol.* 2011; 39 (5): 1205–1211.
  72. Zhong G., Cheng X., Long H., He L., Qi W., Xiang T., Zhao Z., Zhu B. Dynamically expressed microRNA-15b modulates the activities of CD8+ T lymphocytes in mice with Lewis lung carcinoma. *J. Transl. Med.* 2013; 11: 71.
  73. Imam J.S., Plyler J.R., Bansal H., Prajapati S., Bansal S., Rebeles J., Chen H.I., Chang Y.F. Genomic loss of tumor suppressor miRNA-204 promotes cancer cell migration and invasion by activating AKT/mTOR/Rac1 signaling and actin reorganization. *PLoS One*. 2012; 7 (12): 52397.
  74. Mouillet J.F., Chu T., Hubel C.A., Nelson D.M., Parks W.T., Sadovsky Y. The levels of hypoxia regulated microRNAs in plasma of pregnant women with fetal growth restriction. *Placenta*. 2010; 31 (9): 781–784.
  75. Higashijima A., Miura K., Mishima H., Kinoshita A., Jo O., Abe S., Hasegawa Y., Miura S., Masuzaki H. Characterization of placenta-specific microRNAs in fetal growth restriction pregnancy. *Prenat. Diagn.* 2013; 33 (3): 214–222.
  76. Павлов К.А., Дубова Е.А., Щёголев А.И. Фетоплацентарный ангиогенез при нормальной беременности: роль сосудистого эндотелиального фактора роста. *Акушерство и гинекология*. 2011; 3: 11–16.
  77. Щёголев А.И., Дубова Е.А., Павлов К.А. Морфология плаценты. *М*. 2010. 46 с.
  78. Li X., Li C., Dong X., Gou W. MicroRNA-155 inhibits migration of trophoblast cells and contributes to the pathogenesis of severe preeclampsia by regulating endothelial nitric oxide synthase. *Mol. Med. Rep.* 2014; 10 (1): 550–554.
  79. Dabelea D., Snell-Bergeon J.K., Hartsfield C.L., Bischoff K.J., Hamman R.F., McDuffie R.S. Increasing Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus (GDM) Over Time and by Birth Cohort. *Diabetes Care*. 2005; 28 (3): 579–584.

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

492

**Низяева Наталья Викторовна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник 2-го патологоанатомического отделения Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова  
**Адрес:** 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, **тел.:** +7 (495) 438-28-92, **e-mail:** Niziaeva@gmail.com

**Кан Наталья Екзюновна**, доктор медицинских наук, заведующая акушерским наблюдательным отделением Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова  
**Адрес:** 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, **тел.:** + 7 (495) 438-85-08, **N\_kan@oparina4.ru**

**Тютюнник Виктор Леонидович**, доктор медицинских наук, заведующий акушерским физиологическим отделением Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова  
**Адрес:** 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, **e-mail:** V\_tioutiounnik@oparina4.ru

**Ломова Наталья Анатольевна**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник акушерского наблюдательного отделения Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова  
**Адрес:** 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, **e-mail:** Natasha-lomova@yandex.ru

**Наговицына Марина Николаевна**, младший научный сотрудник 2-го патологоанатомического отделения Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова  
**Адрес:** 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, **тел.:** +7 (495) 438-28-92, **e-mail:** moremore84@mail.ru

**Прозоровская Ксения Николаевна**, врач акушерского наблюдательного отделения Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова  
**Адрес:** 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, **e-mail:** ksenyap@inbox.ru

**Щёголев Александр Иванович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий 2-м патологоанатомическим отделением Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова  
**Адрес:** 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, **тел.:** +7 (495) 438-28-92, **e-mail:** Ashegolev@oparina4.ru