

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ МИКРОРНК ПРИ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ РАССТРОЙСТВАХ БЕРЕМЕННОСТИ

Антонов В.Н.¹, Семенов Ю.А.¹, Абрамовских О.А.¹, Малоедова Е.А.²

¹ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, e-mail: jennysplean@mail.ru;

²ГБУЗ «Областной перинатальный центр», Челябинск

Артериальная гипертензия (АГ) занимает одно из ведущих мест в структуре заболеваемости и смертности, в том числе среди женщин репродуктивного возраста. Дополнительно к традиционным факторам риска АГ у молодых женщин выявлены факторы репродуктивной функции и беременности. Однако многие аспекты развития гипертензивных расстройств беременности (ГРБ) недостаточно изучены. Артериальная гипертензия (АГ) - один из наиболее значимых модифицируемых ФР ССЗ, развитие которого определяется генетической восприимчивостью к факторам окружающей среды. Эпигенетические факторы изменяют клеточные функции, способствуют переходу нормальных клеток в аномальный фенотип. МикроРНК играют важную роль в различных физиологических процессах, например регулируют функцию эндотелия, ангиогенных и антиангиогенных факторов, дисбаланс между которыми приводит к появлению клинических признаков АГ. С помощью профилирования микроРНК в сыворотке крови беременных женщин можно связать изменения их концентрации с возникновением гестационных проблем, включая хроническую и гестационную артериальную гипертензию, и преэклампсию. МикроРНК являются мощными регуляторами экспрессии генов и могут служить в качестве циркулирующих биомаркеров с высокой диагностической и прогностической силой. Целью исследования был анализ диагностического потенциала сывороточных и плазменных микроРНК в качестве неинвазивного мониторинга ГРБ.

Ключевые слова: гипертензия, преэклампсия, беременность, микроРНК.

PROGNOSTIC ROLE OF MICRO-RNA IN HYPERTENSIVE DISORDERS OF PREGNANCY

Antonov V.N.¹, Semenov Yu.A.¹, Abramovskih O.A.¹, Maloedova E.A.²

¹South-Ural State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, e-mail: jennysplean@mail.ru;

²State Budgetary Health care Institution "Regional perinatal center", Chelyabinsk

Arterial hypertension (AH) occupies one of the leading places in the structure of morbidity and mortality, including women of reproductive age. In addition to the traditional risk factors for hypertension in young women, factors of reproductive function and pregnancy have been identified. However, many aspects of the development of hypertensive disorders of pregnancy (HDP) are not well understood. MicroRNAs play an important role in various physiological processes, for example, they regulate the function of the endothelium, angiogenic and antiangiogenic factors, the imbalance between which leads to the appearance of clinical signs of hypertension. By profiling miRNAs in the blood serum of pregnant women, changes in their concentration can be associated with the occurrence of gestational problems, including chronic and gestational arterial hypertension, and preeclampsia. The aim of the study was to analyze the diagnostic potential of serum and plasma microRNAs as a non-invasive monitoring of HDP (or a biomarker for the detection of HDP).

Keywords: hypertension, preeclampsia, pregnancy, miRNA.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смертности и инвалидизации населения, снижения качества жизни [1]. В последние годы отмечается рост ССЗ среди женщин молодого и среднего возраста, а также увеличение показателя среднего возраста женщин к первой беременности [2]. Беременность в позднем репродуктивном возрасте чаще ассоциируется с увеличением распространенности факторов риска (ФР) ССЗ, таких как сахарный диабет, гипертония и ожирение. В то же время ССЗ у молодых женщин можно объяснить и наличием различных факторов репродуктивной функции и беременности

[3]. Предполагается, что гипертензивные осложнения беременности являются маркером ранее существовавшего повышенного сердечно-сосудистого риска у молодых женщин.

Артериальная гипертензия (АГ) - один из наиболее значимых модифицируемых ФР ССЗ, развитие которого определяется генетической восприимчивостью к факторам окружающей среды. Эпигенетические факторы изменяют нормальные клеточные функции, способствуют переходу нормальных клеток в аномальный фенотип [4]. Среди них - некодирующие РНК, которые иницируют быстрые изменения в экспрессии генов и регулируют множественные механизмы и фенотипы заболеваний [5]. Показано, что микроРНК могут использоваться в качестве чувствительного индикатора для клинического прогнозирования эссенциальной гипертензии (ЭГ) и других гипертонических расстройств, осложняющих беременность. Однако многочисленные исследования не предоставили убедительных доказательств универсальности микроРНК для прогнозирования ЭГ молодых женщин и последующего возникновения гипертензивных расстройств беременности (ГРБ). Необходимо дальнейшее изучение эпигенетических факторов для выяснения взаимодействия и точных механизмов участия микроРНК в АГ и ГРБ.

Цель обзора: анализ данных литературы, описывающих функциональную роль сывороточных и плазменных микроРНК при ГРБ.

Материал и методы исследования

Проведен поиск и анализ современной российской и иностранной литературы, отвечающей требованиям доказательной медицины. Для поиска научных публикаций использовались база данных PubMed, научная электронная библиотека eLibrary.Ru, а также пристатейные списки литературы. Соответствующие теме обзора статьи отбирали по ключевым словам: «микроРНК», «артериальная гипертензия», «беременность» за период с 2018 по 2023 год. Критерии включения ограничивались поиском функциональной роли сывороточных и плазменных микроРНК при ГРБ.

Результаты исследования и их обсуждение. МикроРНК представляют собой некодирующие эндогенные РНК, высоко консервативные, одноцепочечные, короткие, стабильные и обнаруживаемые в том числе в плазме и сыворотке крови. МикроРНК являются посттранскрипционными регуляторами экспрессии генов. Воздействуя на информационные мРНК-мишени, они контролируют их трансляцию и деградацию, модулируя таким образом различные клеточные процессы и процессы развития. Одна микроРНК регулирует от одного до нескольких сотен генов, и один ген может регулироваться более чем одной микроРНК. МикроРНК могут быть получены из тканей, мочи, сыворотки, плазмы, мононуклеарных клеток периферической крови и эндотелиальных клеток сосудов. Функции циркулирующих плазменных и сывороточных микроРНК заключаются в передаче информации соседним или

удаленным клеткам-мишеням и обеспечении регуляции экспрессии генов. МикроРНК оказывают регуляторную функцию на эндотелий, гладкую мускулатуру сосудов, активацию или гиперактивацию симпатической нервной и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [6].

Сердечно-сосудистые заболевания связаны с дифференциальной экспрессией множества микроРНК. Наиболее изучен биогенез и роль в регуляции артериального давления (АД) микроРНК miR-21. МикроРНК miR-21 – «механо-miR» реагируют на напряжение сдвига эндотелия, регулируют экспрессию эндотелиальных генов, являясь важными участниками ангиогенеза, пролиферации и функции эндотелиальных клеток, а также играют роль в эндотелиальной дисфункции [7; 8]. Доказанный механизм действия miR-21 в патогенезе АГ – это регуляция окислительного стресса, который возникает в результате дисбаланса между выработкой активных форм кислорода (продуктов нормального клеточного метаболизма) и механизмами антиоксидантной защиты. Исследования на животных моделях демонстрируют положительную функцию miR-21 в митохондриальной трансляции, которой достаточно для снижения АД [9]. MiR-21 является ключевой молекулой в регуляции ремоделирования сосудов при эссенциальной гипертензии (ЭГ) путем дифференцировки гладкомышечных клеток из сократительного в пролиферирующее состояние, и регуляции жесткости артерий, которая является признанным предиктором сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин у пациентов с АГ. Так, в исследовании Parthenakis F. и соавт. уровни miR-21 положительно коррелируют со скоростью распространения пульсовой волны в каротидно-бедренной и каротидно-лучевой артерии, что подтверждает тесную взаимосвязь их низкой экспрессии с улучшением жесткости артерий у пациентов с хорошо контролируемой АГ независимо от уровня АД [10; 11]. Доказана роль микроРНК, в том числе miR-21, в регуляции РААС. Дисбаланс РААС способствует развитию ЭГ вследствие частой и интенсивной вазоконстрикции артериол, которые вызывают повышение периферического сосудистого сопротивления и впоследствии АД, а в долгосрочной перспективе - повреждение органов-мишеней с более серьезными последствиями. Данные нескольких исследований продемонстрировали, что микроРНК могут регулировать множество генов РААС, таких как ангиотензиноген, ангиотензинпревращающий фермент-1 и 2, рецептор ангиотензиногена-2, ренин и альдостерон [12-14].

Доказанные механизмы воздействия микроРНК на АГ находят свое подтверждение в клинических испытаниях. Так, обнаружена повышенная экспрессия miR-21 у пациентов с АГ по сравнению с нормотензивными людьми. В исследовании Kontaraki J.E. и соавт. наблюдалась корреляция уровней экспрессии miR-21 с 24-часовым диастолическим АД, значительная корреляция уровней с 24-часовым диастолическим АД и средним АД, а также связь со средним

пульсовым давлением [7]. Особое значение эти данные имеют для раннего прогнозирования диастолической гипертензии и протеинурии в качестве диагностических критериев преэклампсии (ПЭ) [15]. Результаты других исследований показали, что уровень miR-21 положительно коррелировал с систолическим и диастолическим АД и уровнем С-реактивного белка. Это указывает на вовлечение этих микроРНК в ранние стадии атеросклеротического процесса у пациентов с АГ и может быть использовано в качестве маркера бессимптомного повреждения органов у пациенток с АГ [16] и, вероятно, у женщин с маточно-плацентарным острым атерозом, эквивалентным атеросклеротическим изменениям коронарных артерий [17]. Исследования показали, что поражения плаценты, соответствующие неправильной перфузии сосудов матери, например острый атероз спиральных артерий, встречаются в 4-7 раз чаще у пациенток с ПЭ, чем у пациенток с нормальной беременностью [18]. В настоящее время собрано множество доказательств, свидетельствующих о том, что ранняя и поздняя ПЭ - это разные состояния: ПЭ с ранним началом можно рассматривать как клиническое проявление атеросклероза во время беременности, в то время как заболевание с поздним началом представляет собой метаболический кризис, возникающий из-за несоответствия между потребностями плода и питанием матери [15; 19]. Подтверждение этому найдено в исследовании Dong K. и соавт., которые сравнивали экспрессию miR-21 с экспрессией miR-31 на разных стадиях беременности. Уровни miR-21 в плазме крови были значительно ниже у женщин с поздней ПЭ по сравнению со здоровыми того же гестационного срока, тогда как уровни miR-31 значительно снижены при ранней ПЭ [20].

Значительное повышение miR-21 в плазме крови было использовано Cengiz M. и соавт. для дифференциальной диагностики хронической АГ (ХАГ) с «гипертонией белого халата» и здоровыми добровольцами [21].

Таким образом, экспрессия miR-21 тесно связана с развитием и прогрессированием АГ и повреждением органов-мишеней, включая регуляцию ренин-ангиотензиновой системы, воспалительных цитокинов и функции эндотелия, может служить диагностическим биомаркером ХАГ и поздней ПЭ [22].

Диагностическая роль miR-143/miR-145 для ЭГ показана в исследовании Chen S. и соавт. - уровень этих микроРНК в периферической крови отрицательно коррелировал с АД. Мишенью miR-143/145 является аденозинпревращающий фермент, высокий уровень которого способствовал подавлению экспрессии miR-145 в сосудах, подверженных повышенному растяжению при АГ. Эти результаты предполагают, что сверхэкспрессия miR-143/145 может ингибировать патологическое ремоделирование сосудов [23]. У пациентов с АГ наблюдалось снижение этих микроРНК по сравнению с группой контроля, выявлена ассоциация с 24-часовым диастолическим АД и средним пульсовым АД [7]. Повышенная регуляция miR-143-

3p и miR-145-5p наблюдалась у беременных женщин в первом триместре беременности с последующим развитием ПЭ [24].

МикроРНК miR-1 относятся к «мио-miR», влияют на пластичность и ремоделирование сердечной мышцы в ответ на механическую перегрузку, участвуют в фенотипической модуляции гладкомышечных клеток сосудов, создают изменения в экспрессии белков, связанных с окислительным стрессом, вызывая эндотелиальную сосудистую дисфункцию. Причем связь между возникновением эндотелиальной дисфункции и измененными профилями экспрессии miR-1-3p в цельной периферической крови была обнаружена у женщин молодого и среднего возраста [25]. Повышенный уровень семейства miR-1 коррелирует с повышенным суточным амбулаторным АД [7], гестационной АГ (ГАГ) и ПЭ [26]. Эти же исследователи наблюдали усиление регуляции miR-1-3p в первом триместре беременности только у женщин с ХАГ. У пациенток с хронической гипертензией и нормотензивных женщин с более поздним возникновением ПЭ наблюдалась повышенная регуляция miR-20a-5p и miR-146a-5p. Повышающая регуляция miR-181a-5p была обнаружена у нормотензивных женщин, у которых впоследствии развились ГАГ или ПЭ [24].

Немногочисленные, но доказательные исследования проведены по выявлению диагностической значимости различных микроРНК при ХАГ у беременных женщин: повышающая регуляция miR-4516, miR-517s, miR-526s и понижающая регуляция miR-145 [27; 28]. В исследовании Kondracka A. и соавт., включившем 53 беременных, была получена повышенная экспрессия miR-517s и miR-526s, в связи с чем сделан вывод, что эти микроРНК могут выступать в качестве основных индикативных биомаркеров в первом триместре беременности для ранней диагностики гипертензии и преэклампсии. Циркулирующая микроРНК C19MC была исследована в качестве потенциального раннего показателя преэклампсии и АГ у беременных. У женщин с ГАГ продемонстрировано 13-кратное увеличение miR-520h, 4-кратное увеличение miR-518b и значительная повышающая экспрессия miR126-3p [29]. В настоящее время ГАГ рассматривается исследователями как ранняя (легкая) форма ПЭ (до 25% случаев ее переходит в ПЭ), однако с такой же вероятностью это может быть хроническая гипертензия, маскируемая нормальным снижением АД на ранних сроках беременности. Наконец, это может быть совершенно другая форма АГ во время беременности, механизм которой не изучен. Несмотря на минимальное влияние на исход беременности, связь ГАГ с увеличением числа ССЗ в дальнейшей жизни столь же сильна, как и ПЭ [30].

В случае ПЭ наиболее широко изученными микроРНК являются miR-517-5p, miR-518b, miR-520h. Установлено, что эти микроРНК, индуцируемые гипоксией, были значительно повышены в крови на ранних сроках беременных женщин, у которых позже развилась ПЭ [31].

Экспрессия микроРНК miR-376с снижена в плазме крови пациенток с ПЭ уже во втором триместре, а уровни miR-441 снижены как на ранних, так и на поздних сроках беременности. В исследованиях сверхэкспрессия miR-376с и miR-441 повышала жизнеспособность клеток, миграцию и инвазию цитотрофобластов человека, что указывает на то, что их снижение у беременных женщин приведет к аномальному апоптозу и функциональному дисбалансу, приводящему к осложнениям беременности [32]. Таким образом, при изучении микроРНК имеет значение период беременности. Исследования, в которых изучались микроРНК на поздних сроках беременности или в плаценте после родов, измеряли микроРНК после начала развития преэклампсии. Оценка микроРНК в этот период может отражать реакцию на заболевание, а не идентифицировать микроРНК, которые могут предсказать развитие заболевания. И наоборот, идентификация микроРНК первого триместра, ассоциированных с осложнениями беременности, может улучшить понимание биологических путей, связанных с осложнениями, и привести к улучшению клинического выявления и терапевтических вмешательств за счет их использования в качестве биомаркеров [29].

Помимо времени начала ПЭ (ранняя и поздняя), прогностическую роль в исходах беременности имеет степень тяжести ПЭ – умеренная или тяжелая, которая сопряжена с различной степенью вовлечения других органов и систем (печени, почек, свертывающей системы крови и т.д.). Jin Y. и соавт. показано, что микроРНК могут использоваться в качестве чувствительного индикатора для клинического прогнозирования тяжести ранних ГРБ: уровни экспрессии miR-19а и miR-210 были значительно выше в группе с тяжелой ПЭ, а экспрессия miR-126 была ниже среди женщин с ранними ГРБ [33].

Комбинированный скрининг превосходил использование отдельных микроРНК у пациенток с ГРБ, независимо от вида и тяжести заболевания. Так, комбинация биомаркеров микроРНК с повышенной регуляцией (miR-1-3р, miR-20а-5р и miR-146а-5р) способна выявить 72,4% беременностей с ХАГ на ранних стадиях беременности. Сравнение прогностических результатов обычного скрининга первого триместра на ПЭ и скрининга первого триместра с использованием панели из шести микроРНК, ассоциированных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, показало, что частота выявления ПЭ увеличилась только в 1,45 раза [24].

Интересные данные предоставили Hromadnikova I. и соавт., которые оценивали послеродовое профилирование микроРНК у женщин с ГРБ. Повышающую регуляцию miR-133а-3р индуцировала тяжелая и ранняя ПЭ, а ГАГ была связана с усилением регуляции miR-20а-5р, miR-143-3р. Такой скрининг микроРНК может быть использован для выявления пациенток с более высоким риском последующего развития сердечно-сосудистых и/или цереброваскулярных заболеваний [26].

Проанализированы ассоциации между экспрессией микроРНК и аномальными клиническими проявлениями у женщин молодого и среднего возраста: лечение АГ усилило повышающую регуляцию miR-24-3p и miR-343-3p, которые уже присутствовали после осложненной беременности. Лечение бесплодия у женщин повышало уровень miR-155-5p, ассоциированной с ССЗ, что может быть использовано для реализации стратегии первичной профилактики у данной группы высокого риска [34].

Таким образом, микроРНК являются мощными регуляторами экспрессии генов и могут служить в качестве циркулирующих биомаркеров с высокой диагностической и прогностической силой.

Заключение. Опубликованные на сегодняшний день данные свидетельствуют о несомненной роли микроРНК в развитии и регуляции АГ. МикроРНК представляют собой многообещающие биомаркеры с хорошим диагностическим потенциалом для внедрения в программу скрининга для прогнозирования последующего возникновения ГРБ и могут использоваться в качестве чувствительного индикатора для клинического прогнозирования гипертонических расстройств, осложняющих беременность. К настоящему времени исследователи обнаружили множество взаимодействий между микроРНК и регуляторными путями, имеющими фундаментальное значение для сердечно-сосудистой системы, описали различные гены, участвующие в молекулярной этиопатологии ГРБ. Тем не менее на сегодняшний день универсальных генов не найдено. Необходимо дальнейшее изучение эпигенетических факторов для выяснения взаимодействия и точных механизмов участия микроРНК в ГРБ.

Список литературы

1. Косолапов В.П., Ярмонова М.В. Анализ высокой сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности взрослого населения как медико-социальной проблемы и поиск путей ее решения // Уральский медицинский журнал. 2021. № 20 (1). С. 58-64. DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-1-58-64.
2. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности. Национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018. № 3 (155). С. 91–134. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-3-91-134.
3. Sanghavi M., Parikh NI. Harnessing the Power of Pregnancy and Pregnancy-Related Events to Predict Cardiovascular Disease in Women // Circulation. 2017. Vol. 135. Is. 6. P. 590-592. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.026890.

4. Sharma S., Mishra A., Ashraf MZ. Involvement of Epigenetic Control and Non-coding RNAs in Cardiovascular System // *Adv Exp Med Biol.* 2020. Vol. 1229. Is. 2. P. 121-132. DOI: 10.1007/978-981-15-1671-9_6.
5. Jiang W., Agrawal D., Boosani C. Non-coding RNAs as Epigenetic Gene Regulators in Cardiovascular Diseases // *Adv Exp Med Biol.* 2020. Vol. 1229. P. 133-148. DOI: 10.1007/978-981-15-1671-9_7.
6. Leimena C., Qiu H. Non-Coding RNA in the Pathogenesis, Progression and Treatment of Hypertension // *Int. J. Mol Sci.* 2018. Vol. 19. Is. 4. P. 927. DOI: 10.3390/ijms19040927.
7. Kontaraki J., Marketou M., Zacharis E., Parthenakis F., Vardas P. Differential expression of vascular smooth muscle-modulating microRNAs in human peripheral blood mononuclear cells: novel targets in essential hypertension // *J. Hum Hypertens.* 2014. Vol. 28. Is. 8. P. 510-6. DOI: 10.1038/jhh.2013.117.
8. Gangwar R., Rajagopalan S., Natarajan R., Deiuliis J. Noncoding RNAs in Cardiovascular Disease: Pathological Relevance and Emerging Role as Biomarkers and Therapeutics // *Am J. Hypertens.* 2018. Vol. 31. Is. 2. P. 150-165. DOI: 10.1093/ajh/hpx197.
9. Li H., Zhang X., Wang F., Zhou L., Yin Z., Fan J, Nie X., Wang P., Fu X., Chen C., Wang D. MicroRNA-21 Lowers Blood Pressure in Spontaneous Hypertensive Rats by Upregulating Mitochondrial Translation // *Circulation.* 2016. Vol. 134. Is. 10. P. 734-51. DOI: 0.1161/CIRCULATIONAHA.116.023926.
10. Nemezc M., Alexandru N., Tanko G., Georgescu A. Role of MicroRNA in Endothelial Dysfunction and Hypertension // *Curr Hypertens Rep.* 2016. Vol. 18. Is. 12. P. 87. DOI: 10.1007/s11906-016-0696-8.
11. Parthenakis F., Marketou M., Kontaraki J., Patrianakos A., Nakou H., Touloupaki M., Vernardos M., Kochiadakis G., Chlouverakis G., Vardas P. Low Levels of MicroRNA-21 Are a Marker of Reduced Arterial Stiffness in Well-Controlled Hypertension // *J. Clin Hypertens (Greenwich).* 2017. Vol. 19. Is. 3. P. 235-240. DOI: 10.1111/jch.12900.
12. Improta-Caria A.C., Aras M.G., Nascimento L., De Sousa RAL., Aras-Júnior R., Souza BSF. MicroRNAs Regulating Renin-Angiotensin-Aldosterone System, Sympathetic Nervous System and Left Ventricular Hypertrophy in Systemic Arterial Hypertension // *Biomolecules.* 2021. Vol. 11. Is. 12. P. 1771. DOI: 10.3390/biom11121771.
13. Marques F.Z., Campaign A.E., Tomaszewski M., Zukowska-Szczechowska E., Yang Y.H., Charchar F.J., Morris B.J. Gene expression profiling reveals renin mRNA overexpression in human hypertensive kidneys and a role for microRNAs // *Hypertension.* 2011. Vol. 58. Is 6. P. 1093-8. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.180729.

14. Romero D.G., Plonczynski M.W., Carvajal C.A., Gomez-Sanchez E.P., Gomez-Sanchez C.E. Microribonucleic acid-21 increases aldosterone secretion and proliferation in H295R human adrenocortical cells // *Endocrinology*. 2008. Vol. 149. Is. 5. P. 2477-83. DOI: 10.1210/en.2007-1686.
15. Erez O., Romero R., Jung E., Chaemsaitong P., Bosco M., Suksai M., Gallo DM., Gotsch F. Preeclampsia and eclampsia: the conceptual evolution of a syndrome // *Am J. Obstet Gynecol*. 2022. Vol. 226. Is. 1. P. 786-803. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.12.001.
16. Cengiz M., Yavuzer S., Kılıçkiran Avcı B., Yürüyen M., Yavuzer H., Dikici SA., Karataş ÖF., Özen M., Uzun H., Öngen Z. Circulating miR-21 and eNOS in subclinical atherosclerosis in patients with hypertension // *Clin Exp Hypertens*. 2015. Vol. 37. Is. 8. P. 643-9. DOI: 10.3109/10641963.2015.1036064.
17. Moe K., Alnaes-Katjavivi P., Størvold GL., Sugulle M., Johnsen GM., Redman C., Dechend R., Staff AC. Classical cardiovascular risk markers in pregnancy and associations to uteroplacental acute atherosclerosis // *Hypertension*. 2018. Vol. 72. Is. 1. P. 695–702. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10964.
18. Falco M.L., Sivanathan J., Laoreti A., Thilaganathan B., Khalil A. Placental histopathology associated with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis // *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018. Vol. 50. Is. 3. P. 295-301. DOI: 10.1002/uog.17494.
19. Jung E., Romero R., Yeo L., Gomez-Lopez N., Chaemsaitong P., Jaovisidha A., Gotsch F., Erez O. The etiology of preeclampsia // *Am J. Obstet Gynecol*. 2022. Vol. 226. Is.1. P. 844-866. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.11.1356.
20. Dong K., Zhang X., Ma L., Gao N., Tang H., Jian F., Ma Y. Downregulations of circulating miR-31 and miR-21 are associated with preeclampsia // *Pregnancy Hypertens*. 2019. Vol. 17. Is. 1. P. 59-63. DOI: 10.1016/j.preghy.2019.05.013.
21. Cengiz M., Karatas OF., Koparir E., Yavuzer S., Ali C., Yavuzer H., Kirat E., Karter Y., Ozen M. Differential expression of hypertension-associated microRNAs in the plasma of patients with white coat hypertension // *Medicine (Baltimore)*. 2015. Vol. 94. Is. 13. P. 693. DOI: 10.1097/MD.0000000000000693.
22. Li X., Wei Y., Wang Z. microRNA-21 and hypertension // *Hypertens Res*. 2018. Vol. 41. Is. 9. P. 649-661. DOI: 10.1038/s41440-018-0071-z.
23. Chen S., Chen R., Zhang T., Lin S., Chen Z., Zhao B., Li H., Wu S. Relationship of cardiovascular disease risk factors and noncoding RNAs with hypertension: a case-control study // *BMC Cardiovasc Disord*. 2018. Vol. 18. Is. 1. P. 58. DOI: 10.1186/s12872-018-0795-3.
24. 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. Is. 2. P. 256. DOI: 10.3390/biomedicines10020256.

25. Hromadnikova I., Kotlabova K., Dvorakova L., Krofta L. Evaluation of Vascular Endothelial Function in Young and Middle-Aged Women with Respect to a History of Pregnancy, Pregnancy-Related Complications, Classical Cardiovascular Risk Factors, and Epigenetics // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21. Is. 2. P. 430. DOI: 10.3390/ijms21020430.

26. Hromadnikova I., Kotlabova K., Dvorakova L., Krofta L. Postpartum profiling of microRNAs involved in pathogenesis of cardiovascular/cerebrovascular diseases in women exposed to pregnancy-related complications // *Int. J. Cardiol.* 2019. Vol. 291. Is. 1. P. 158-167. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.05.036.

27. Özkan G., Ulusoy Ş., Geyik E., Erdem Y. Down-regulation of miRNA 145 and up-regulation of miRNA 4516 may be associated with primary hypertension // *J. Clin Hypertens (Greenwich)*. 2019. Vol. 21. Is. 11. P. 1724-1731. DOI: 10.1111/jch.13704.

28. Kondracka A., Kondracki B., Jaszczuk I., Staniczek J., Kwasniewski W., Filip A., Kwasniewska A. Diagnostic potential of microRNAs Mi 517 and Mi 526 as biomarkers in the detection of hypertension and preeclampsia in the first trimester // *Ginekol Pol.* 2023. Vol. 23. Is.1. P. 58. DOI: 10.5603/GP.a2023.0036.

29. Subramanian A., Weiss D., Nyhan K., Dewan A., Jukic AMZ. Circulating miRNAs in the first trimester and pregnancy complications: a systematic review // *Epigenetics*. 2023. Vol. 18. Is. 1. P. 215-261. DOI: 10.1080/15592294.2022.2152615.

30. Grandi S.M., Filion K.B., Yoon S., Ayele H.T., Doyle C.M., Hutcheon J.A., Smith G.N., Gore G.C., Ray J.G., Nerenberg K., Platt RW. Cardiovascular Disease-Related Morbidity and Mortality in Women With a History of Pregnancy Complications // *Circulation*. 2019. Vol. 139. Is. 8. P. 69-107. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036748.

31. Ogoyama M., Takahashi H., Suzuki H., Ohkuchi A., Fujiwara H., Takizawa T. Non-Coding RNAs and Prediction of Preeclampsia in the First Trimester of Pregnancy // *Cells*. 2022. Vol. 11. Is. 15. P. 2428. DOI: 10.3390/cells11152428.

32. Yang H.L., Zhang H.Z., Meng F.R., Han S.Y., Zhang M. Differential expression of microRNA-411 and 376c is associated with hypertension in pregnancy // *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2019. Vol. 52. Is. 4. P. 7546. DOI: 10.1590/1414-431X20197546.

33. Jin Y., Jia T., Wu X., Wang Y., Sun W., Chen Y., Wu G. The predictive value of microRNA in early hypertensive disorder complicating pregnancy (HDCP) // *Am J. Transl Res.* 2021. Vol. 13. Is. 6. P. 7288-7293.

34. Hromadnikova I., Kotlabova K., Krofta L. Association Analysis in Young and Middle-Aged Mothers-Relation between Expression of Cardiovascular Disease Associated MicroRNAs and Abnormal Clinical Findings // J. Pers Med. 2021. Vol. 11. Is. 1. P. 39. DOI: 10.3390/jpm11010039.