

Экспрессия ренина и ангиотензинпревращающего фермента 2 в матке и плаценте при иммунозависимых и ассоциированных с преэклампсией спонтанных абортах у мышей

К.А. Артемьева, И.И. Степанова, Н.В. Низяева, М.Н. Болтовская,
И.М. Богданова, А.А. Степанов, М.В. Кондашевская, Е.А. Пономаренко

Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» Москва, Россия

Резюме. *Введение.* Самопроизвольный аборт и преэклампсия (ПЭ) являются наиболее частыми акушерскими патологиями. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) и система иммунитета одними из первых распознают беременность и играют ключевую роль в ее поддержании. Дисфункция РААС является одной из причин недостаточной инвазии трофобласта и нарушения ремоделирования спиральных артерий, приводящих к развитию ПЭ. Помимо циркулирующих компонентов РААС существуют локальные РААС, в том числе маточно-плацентарная. Цель исследования – анализ экспрессии ренина и ангиотензинпревращающего фермента 2 в плаценте и матке при ассоциированных с ПЭ спонтанных и иммунозависимых абортах у мышей.

Материалы и методы. Физиологическую аллогенную беременность моделировали спариванием ♀СВА × ♂Valb/c, спонтанные аборт, ассоциированные с ПЭ, – ♀СВА × ♂DBA/2, индуцированные аборт – внутрибрюшинным введением β-гептилгликозида мурамилдипептида самкам СВА, оплодотворенным самцами Valb/c, на 5-й и 7-й дни гестации (ДГ). На 14-й ДГ по завершении формирования плаценты мышей выводили из эксперимента. Проводили иммуногистохимическое (ИГХ) исследование матки и плаценты с использованием кроличьих моноклональных антител к ренину и ангиотензинпревращающему ферменту 2 (АПФ2). Оценивали характер распределения ренин- и АПФ2⁺ клеток и интенсивность ИГХ реакции.

Результаты. Группа спонтанных абортов/ПЭ характеризовалась сниженной экспрессией ренина в гигантских клетках трофобласта (ГКТ) и отсутствием ее в эндотелии сосудов плаценты в сравнении с группами физиологической беременности и иммунозависимых абортов. В миометрии и эндотелии его сосудов отмечали повышенную экспрессию ренина в группах спонтанных абортов/ПЭ и иммунозависимых абортов. Экспрессия АПФ2 в ГКТ и гликогеновых клетках, а также эндотелии сосудов плаценты при спонтанных абортах/ПЭ и иммунозависимых абортах была ниже, чем в группе физиологической беременности. Напротив, в миометрии и эндотелии его сосудов наблюдали более высокую экспрессию АПФ2 в группах абортов в сравнении с контролем.

Заключение. Сниженная экспрессия ренина в ГКТ и ее отсутствие в эндотелии сосудов плаценты группы спонтанных абортов/ПЭ отражает нарушение инвазии трофобласта, характерное для ПЭ. Выявленные изменения экспрессии АПФ2 в миометрии при невынашивании беременности и ПЭ, очевидно, носят системный компенсаторный характер, не отменяющий, однако, негативные эффекты ренина.

Ключевые слова: преэклампсия, невынашивание беременности, матка, плацента, ренин-ангиотензин-альдостероновая система

Для корреспонденции: Ксения Александровна Артемьева. E-mail: artemjeva_ksenia@mail.ru

Для цитирования: Артемьева К.А., Степанова И.И., Низяева Н.В., Болтовская М.Н., Богданова И.М., Степанов А.А., Кондашевская М.В., Пономаренко Е.А. Экспрессия ренина и ангиотензинпревращающего фермента 2 в матке и плаценте при иммунозависимых и ассоциированных с преэклампсией спонтанных абортах у мышей. Клини. эксп. морфология. 2023;12(4):53–61. DOI: 10.31088/СЕМ2023.12.4.53-61.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» № 122030200534-4.

Статья поступила 15.11.2022. **Получена после рецензирования** 05.12.2022. **Принята в печать** 10.04.2023.

Renin and angiotensin-converting enzyme 2 expression in the uterus and placenta in immune-dependent and preeclampsia-associated spontaneous abortions in mice

*K.A. Artemyeva, I.I. Stepanova, N.V. Nizyaeva, M.N. Boltovskaya,
I.M. Bogdanova, A.A. Stepanov, M.V. Kondashevskaya, E.A. Ponomarenko*

Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI "Petrovsky National Research Center of Surgery", Moscow, Russia

Abstract. *Introduction.* Spontaneous abortion and preeclampsia (PE) are the most common pregnancy abnormalities in humans. The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and the immune system are among the first to recognize pregnancy and play key roles in its maintenance. RAAS dysfunction is one of the causes of insufficient trophoblast invasion and defect in spiral artery remodeling, which both cause PE. Apart from circulating RAAS components, there are local ones, including uteroplacental ones. The study aimed to analyze the renin and angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression in the placenta and uterus in PE-associated spontaneous and immune-dependent abortions in mice.

Materials and methods. We reached the physiological pregnancy model by ♀CBA × ♂Balb/c mating (control group); spontaneous PE-associated abortions were ♀CBA × ♂DBA/2. Induced abortions were caused by intraperitoneal β-heptylglycoside muramyl dipeptide administration to CBA females fertilized by Balb/c males on gestation days (GDs) 5 and 7. Mice were removed from the experiment on GD 14 after the placenta has completely formed. We performed immunohistochemistry (IHC) of the uterus and placenta using rabbit monoclonal antibodies to renin and ACE2 and evaluated the distribution of the renin- and ACE2-positive cells and the intensity of IHC reaction.

Results. Compared to the physiological pregnancy model and immune abortion groups, the spontaneous abortion/PE group was characterized by reduced renin expression in trophoblast giant cells (TGC) and its absence in placental vascular endothelium. We noted increased renin expression in the myometrium and its vascular endothelium in the spontaneous abortion/PE and immune-dependent abortion groups. ACE2 expression in TGC and glycogen cells and placental vascular endothelium was lower in spontaneous/PE and immune-dependent abortions than in the physiological pregnancy group. In contrast, higher ACE2 expression was observed in the myometrium and its vascular endothelium in the abortion groups compared to the controls.

Conclusion. Reduced renin expression in TGC and its absence in the placental vascular endothelium of spontaneous abortions/PE group reflects trophoblast invasion disorder characteristic of PE. The detected changes in ACE2 expression in the myometrium in pregnancy failure and PE may represent a systemic compensatory mechanism, which does not exclude the negative effects of renin.

Keywords: preeclampsia, pregnancy failure, uterus, placenta, renin-angiotensin-aldosterone system

Corresponding author: Ksenia A. Artemyeva. E-mail: artemjeva_ksenia@mail.ru

For citation: Artemyeva K.A., Stepanova I.I., Nizyaeva N.V., Boltovskaya M.N., Bogdanova I.M., Stepanov A.A., Kondashevskaya M.V., Ponomarenko E.A. Renin and angiotensin-converting enzyme 2 expression in the uterus and placenta in immune-dependent and preeclampsia-associated spontaneous abortions in mice. *Clin. exp. morphology.* 2023;12(4):53–61 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2023.12.4.53-61.

Funding. The study was carried out within the framework of State Assignment to Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI "Petrovsky National Research Centre of Surgery" No. 122030200534-4.

Received 15.11.2022. **Received in revised form** 05.12.2022. **Accepted** 10.04.2023.

Введение

Самопроизвольный аборт и преэклампсия (ПЭ) являются наиболее частыми акушерскими патологиями. Около 10–15% всех беременностей заканчивается выкидышами в течение первого триместра, что связано преимущественно с нарушениями в иммунной системе матери [1]. Преэклампсия осложняет от 2 до 8% беременностей и служит основной причиной материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [2]. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) и система иммунитета одними из первых распознают беременность и играют ключевую роль

в ее поддержании [1, 3]. В маточно-плацентарной единице существует локальная РААС, компоненты которой представлены в цитотрофобласте, децидуальной оболочке и эндотелии сосудов [4]. РААС влияет на трофобластическую инвазию, ангиогенез и плацентарный кровоток [5], ее дисфункция является одной из причин неполноценной инвазии цитотрофобласта и нарушения ремоделирования спиральных артерий. Вместе с измененной сосудистой реактивностью к пептидам ангиотензина (АТ) это способствует развитию гипертонии, повреждению почек и вторичным изменениям нейрогуморального контроля материн-

ского кровообращения и водно-солевого баланса, что ведет в конечном счете к ПЭ [6]. Кроме того, РААС участвует в процессах, связанных с регуляцией клеточной пролиферации, воспалением, окислительным стрессом и ангиогенезом [7, 8]. Плацента человека имеет собственную РААС [4], определяемую с шести недель гестации и наиболее активную на ранних стадиях беременности. Аномальное развитие плаценты связано с чрезмерной секрецией ренина и других белков РААС плацентой и децидуальной оболочкой в материнский кровоток [9]. В дополнение к центральной роли в регуляции артериального давления РААС оказывает разнообразное и комплексное влияние на врожденный и адаптивный иммунитет и может способствовать развитию воспаления и фиброза [10, 11]. Ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2) является ключевым модулятором ренин-ангиотензиновой системы, конвертирующим ангиотензин АТ II в АТ (1-7), обладающий сосудорасширяющей активностью. M. Garg et al. продемонстрировали возможную противовоспалительную роль АПФ2 в желудочно-кишечном тракте [12]. Для раскрытия молекулярных механизмов невынашивания беременности мы разработали модель иммунозависимых абортс с высокой частотой эмбриональных потерь (46,7%), обусловленных введением самкам СВА на раннем сроке физиологической беременности β -гептилгликозида мурамилдипептида (С7МДП) – иммуномодулятора с четко определенным механизмом действия, а также воспроизвели модель самопроизвольных абортс (34,8% резорбированных эмбрионов) [13], которая рассматривается как модель иммунологически опосредованной ПЭ. У самок СВА/Ж, спаренных с самцами DBA/2, спонтанно развиваются многие признаки ПЭ человека (альбуминурия, эндотелиальная дисфункция, повышенная чувствительность к АТ II и др.), что коррелирует с негативным исходом беременности [14]. Роль маточно-плацентарной РААС и ее взаимодействие с системой иммунитета в патологии беременности изучены недостаточно и требуют дальнейших исследований. Цель работы – анализ экспрессии ренина и ангиотензинпревращающего фермента 2 в плаценте и матке при иммунозависимых и ассоциированных с преэклампсией спонтанных абортс у мышей.

Материалы и методы

В исследовании использовали 25 самок линии СВА, а также самцов линий DBA/2 и Balb/c массой тела 18–20 граммов, полученных из филиала «Столбовая» НЦБТ ФМБА России. Эксперимент проводили в соответствии с требованиями ГОСТ 33215-2014 и международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных (Страсбург, 1986). На проведение исследования получено разрешение биоэтической комиссии НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцины, протокол № 35 (11) от 23 марта 2022 года.

Датированную беременность получали, подсаживая самок к самцам в соотношении 3–4:1, день появления копулятивной пробки обозначали как первый день гестации (ДГ). Моделирование физиологической беременности, спонтанных абортс/ПЭ, индуцированных абортс описано ранее [13]. Мышей выводили из эксперимента путем цервикальной дислокации под эфирным наркозом на 14-й ДГ по завершении формирования плаценты. Выделяли рога матки, после продольного вскрытия которых забирали плаценты.

Материал фиксировали в 10% нейтральном формалине, обрабатывали в гистологическом процессоре Tissue-Tek VIP5Jr (Sakura, США), заливали в парафин в модульной системе Tissue-Tek TEC (Sakura, США). Срезы толщиной 5–7 мкм готовили на микротоме Microm HM340E (Thermo Scientific, США) и монтировали на стекла с адгезивным покрытием Superfrost Plus (Menzel/Thermo Fisher Scientific, США). Иммуногистохимическую (ИГХ) реакцию проводили с использованием первичных кроличьих моноклональных антител к ренину (1:100, ab 212197) и АПФ2 (1:100, ab108252) (Abcam, Великобритания) и системы детекции UltraVision LP Detection System: HRP Polymer/DAB Plus Chromogen (TL-015-HD, Thermo Scientific, США). Негативным контролем служили срезы плаценты и стенки матки, инкубированные без первичных антител. По окончании реакции с антителами срезы докрашивали гематоксилином Майера.

Морфометрическое исследование выполняли на микроскопе Leica DM 2500 (Leica Microsystems, Германия) с цифровой фотокамерой. С помощью графического планшета и программы Image Score M (Leica Microsystems, Германия) на всей площади среза (не менее 10 полей зрения) при 200-кратном увеличении оценивали характер распределения ренин⁺ и АПФ2⁺ клеток, а также интенсивность ИГХ реакции в условных единицах.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Sigma Stat 3.5 (Systat Software, Inc., США). Характер распределения анализируемых параметров в выборках оценивали по критерию Колмогорова–Смирнова. Применяли метод парных сравнений с использованием непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Результаты представляли в виде медианы и квартилей. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Специфическое окрашивание антителами к АПФ2 было выявлено в ГКТ и гликогеновых клетках плаценты, миометрии и эндотелии сосудов миометрии и плаценты. Во всех группах экспрессию ренина обнаруживали в тех же структурах, за исключением гликогеновых клеток. Группа спонтанных абортс/ПЭ характеризовалась сниженной экспрессией ренина в ГКТ и отсутствием ее в эндотелии сосудов плаценты в сравнении с группами физиологической беременности и иммунозависимых абортс (табл., рис. 1).

Локализация и интенсивность ИГХ окрашивания компонентов РААС в маточно-плацентарной единице [усл. ед., Me (Q1; Q3)] | Location and intensity of IHC staining of RAAS components in the uteroplacental unit [conventional units, Me (Q1; Q3)]

Компоненты РААС RAAS components	Локализация Location	Физиологическая беременность Physiological pregnancy (1) (n=8)	Спонтанные аборт/ПЭ Spontaneous abortions/PE (2) (n=9)	Индукцированные аборт Induced abortions (3) (n=8)	Значимость различий Significance of differences
АПФ2 ACE2	Гликогеновые клетки Glycogen cells	102 (87; 145)	75,50* (61; 111,88)	51*# (41,5; 69)	$p_{1-2}=0,027$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}=0,025$
	Гигантские клетки трофобласта Trophoblast giant cells	59,25 (55; 64,88)	32* (29,50; 39)	46*# (38; 60)	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}=0,003$ $p_{2-3}=0,013$
	Миометрий Myometrium	39,5 (35,38; 44,5)	60* (55,13; 79)	85*# (69; 89)	$p_{1-2}=0,011$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}=0,034$
	Эндотелий сосудов плаценты Endothelium of placental vessels	60,5 (55; 64)	48* (45; 50,75)	40,5* (39; 45)	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}=0,077$
	Эндотелий сосудов миометрия Myometrial vascular endothelium	37,5 (36; 41)	45,5* (40; 51,25)	55,5* (47,88; 64,63)	$p_{1-2}=0,027$ $p_{1-3}=0,01$ $p_{2-3}=0,11$
Ренин Renin	Гликогеновые клетки Glycogen cells	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	$p_{1-c}=1,0$ $p_{1-3}=1,0$ $p_{2-3}=1,0$
	Гигантские клетки трофобласта Trophoblast giant cells	39,5 (35; 47)	15,5* (12,95; 18,5)	40,25# (36; 45,5)	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}=0,988$ $p_{2-3}<0,001$
	Миометрий Myometrium	27,5 (19,75; 34,5)	84,5* (78; 86,5)	63*# (47,5; 77,5)	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
	Эндотелий сосудов плаценты Endothelium of placental vessels	43 (33,75; 52,25)	0 (0; 0)*	32,25*# (30; 42)	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}=0,022$ $p_{2-3}<0,001$
	Эндотелий сосудов миометрия Myometrial vascular endothelium	29,25 (25,5; 32,5)	67* (59,5; 73,25)	71,5* (50,13; 84)	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}=0,003$ $p_{2-3}=0,694$

АПФ2 – Ангиотензинпревращающий фермент 2

* – значимые отличия в сравнении с группой физиологической беременности;

– значимые отличия в сравнении с группой спонтанных абортов/ПЭ

ACE2 – Angiotensin-converting enzyme 2

* – significant differences compared to the physiological pregnancy group;

– significant differences compared to the spontaneous/PE abortion group

В миометрии и эндотелии его сосудов отмечалась повышенная экспрессия ренина как в группе спонтанных аборт/ПЭ, так и в группе иммунозависимых аборт (табл., рис. 2). Экспрессия АПФ2 в ГКТ и гликогеновых клетках, а также эндотелии сосудов плаценты при спонтанных аборт/ПЭ и иммунозависимых абортах была значимо ниже, чем в группе физиологической беременности (табл., рис. 3). Напротив, в миометрии и эндотелии его сосудов отмечалась более высокая экспрессия АПФ2 в группах аборт в сравнении с контролем (табл., рис. 4).

тах/ПЭ и иммунозависимых абортах была значимо ниже, чем в группе физиологической беременности (табл., рис. 3). Напротив, в миометрии и эндотелии его сосудов отмечалась более высокая экспрессия АПФ2 в группах аборт в сравнении с контролем (табл., рис. 4).

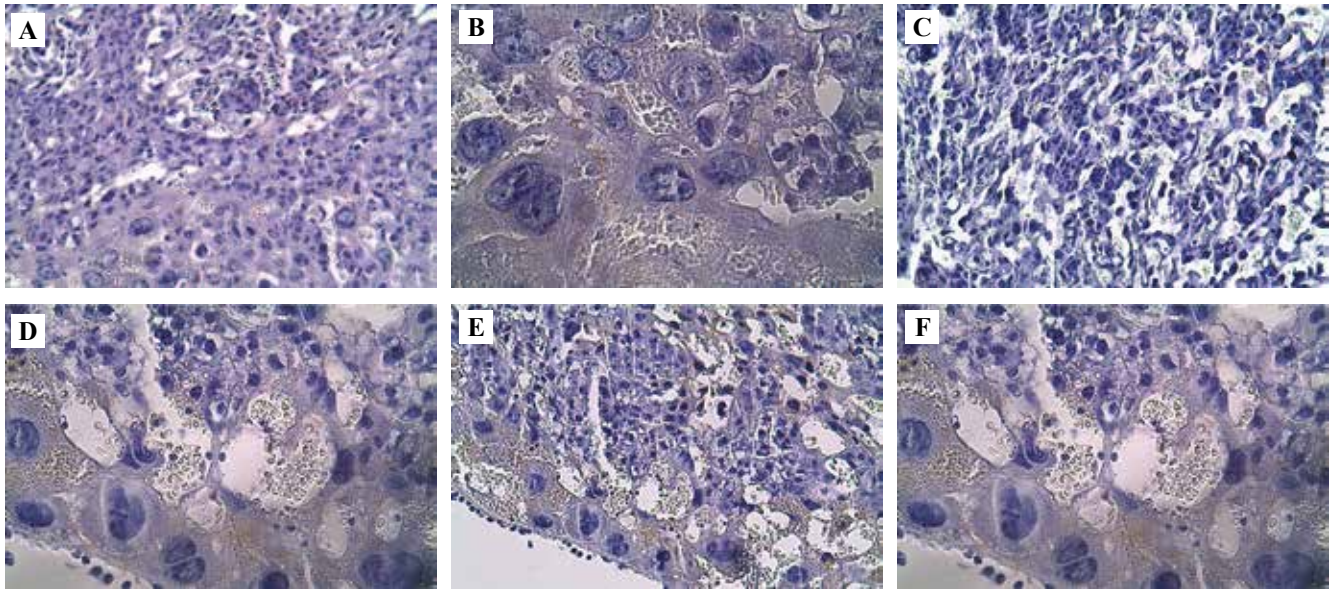


Рис. 1. Экспрессия ренина в плаценте.

А, В – физиологическая беременность, С, D – спонтанные аборты/ПЭ, E, F – иммунозависимые аборты. А, С, E – $\times 200$, В, D, F – $\times 400$

Fig. 1. Renin expression in the placenta.

А, В – physiological pregnancy, С, D – spontaneous abortions/PE, E, F – immune-dependent abortions. А, С, E – $\times 200$, В, D, F – $\times 400$

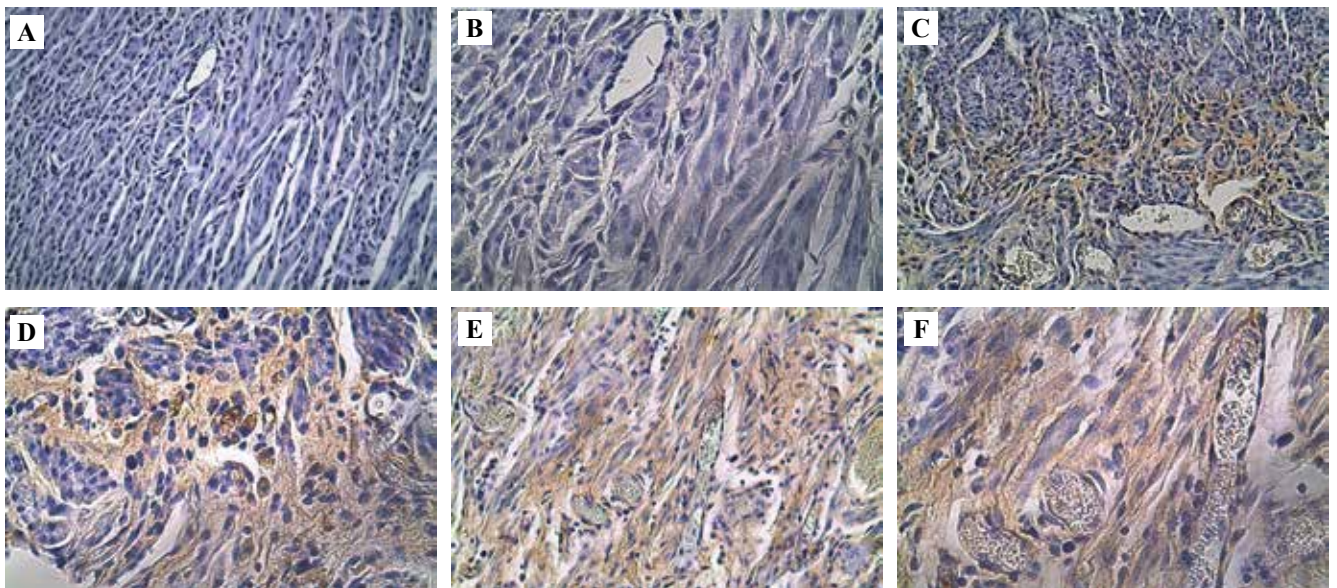


Рис. 2. Экспрессия ренина в миометрии.

А, В – физиологическая беременность, С, D – спонтанные аборты/ПЭ, E, F – иммунозависимые аборты. А, С, E – $\times 200$, В, D, F – $\times 400$

Fig. 2. Renin expression in the myometrium.

А, В – physiological pregnancy, С, D – spontaneous abortions/PE, E, F – immune-dependent abortions. А, С, E – $\times 200$, В, D, F – $\times 400$

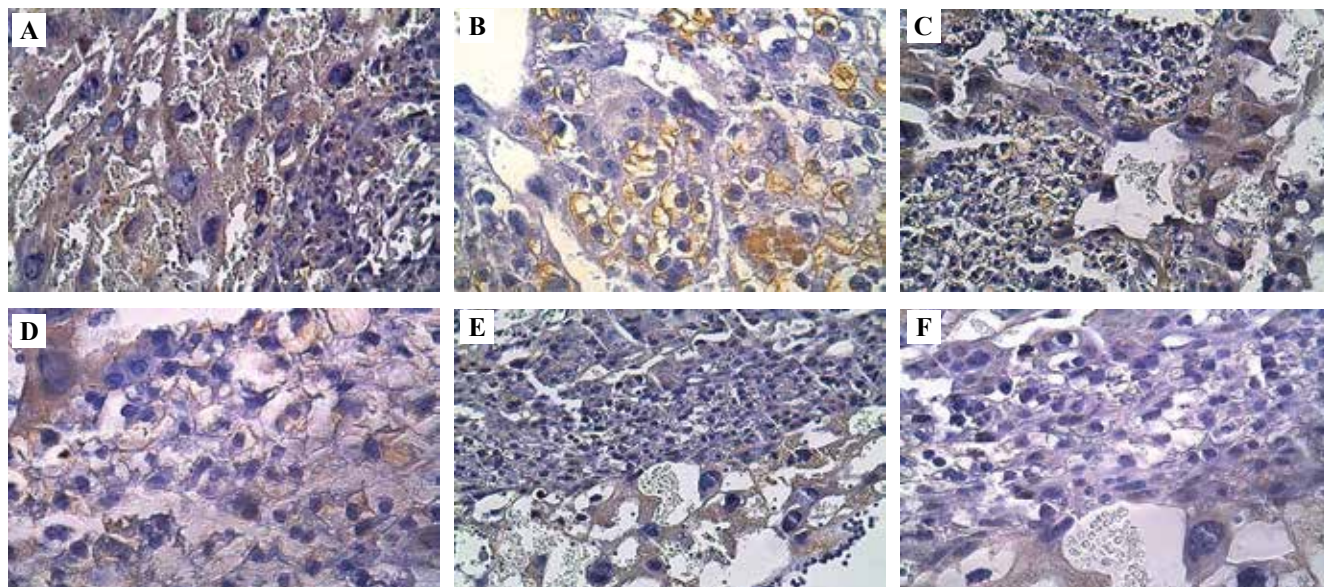


Рис. 3. Экспрессия АПФ2 в плаценте.

А, В – физиологическая беременность, С, D – спонтанные аборты/ПЭ, Е, F – иммунозависимые аборты. А, С, Е – $\times 200$, В, D, F – $\times 400$

Fig. 3. ACE2 expression in the placenta.

А, В – physiological pregnancy, С, D – spontaneous abortions/PE, Е, F – immune-dependent abortions. А, С, Е – $\times 200$, В, D, F – $\times 400$

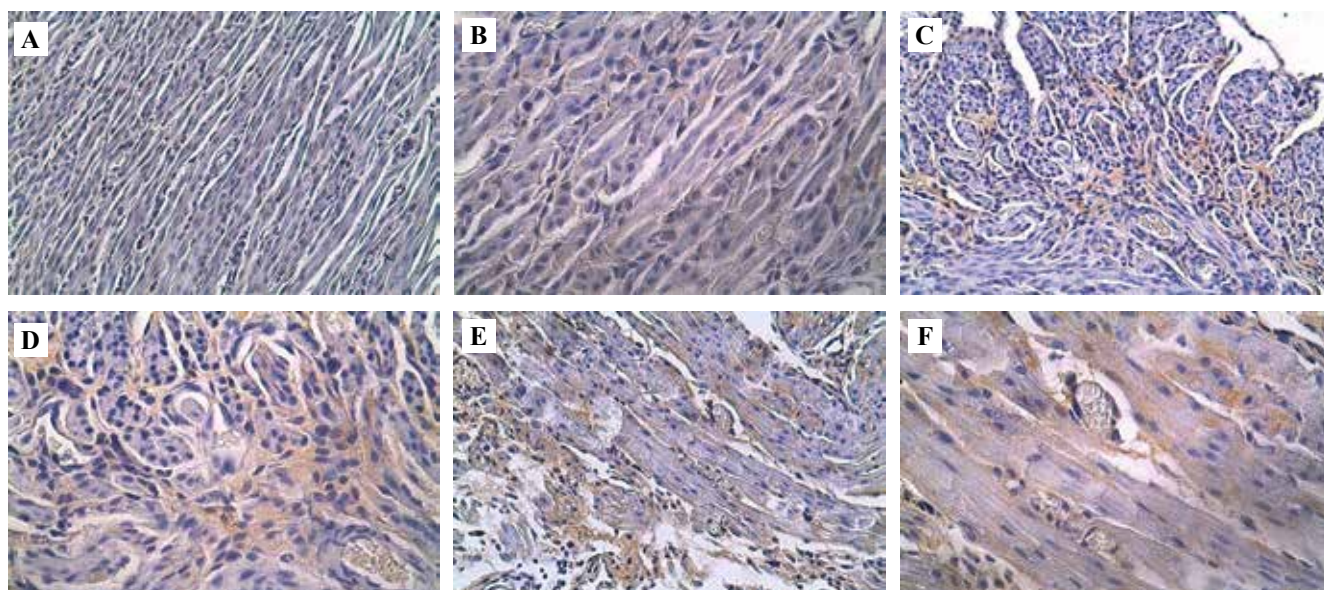


Рис. 4. Экспрессия АПФ2 в миометрии.

А, В – физиологическая беременность, С, D – спонтанные аборты/ПЭ, Е, F – иммунозависимые аборты. А, С, Е – $\times 200$, В, D, F – $\times 400$

Fig. 4. ACE2 expression in the myometrium.

А, В – physiological pregnancy, С, D – spontaneous abortions/PE, Е, F – immune-dependent abortions. А, С, Е – $\times 200$, В, D, F – $\times 400$

Обсуждение

В плаценте мышцы гликогеновые клетки спонгиоза трофобласта и ГКТ обладают инвазивным потенциалом, функционально соответствуя вневорсинчатому цитотрофобласту и цитотрофобласту наружных колонн ворсин у человека [15]. Сниженная экспрессия

ренина в ГКТ и ее отсутствие в эндотелии сосудов плаценты группы спонтанных абортов/ПЭ отражает нарушение инвазии трофобласта, характерное для ПЭ. Инвазия клеток трофобласта в спиральные артерии индуцируется, по крайней мере частично, путем активации рецепторов АТ II первого типа (АТ1) [16].

Аномальное развитие плаценты связано с чрезмерной секрецией ренина и других белков РААС/пептидов ангиотензина плацентой и децидуальной оболочкой в материнский кровоток [17]. Локальное усиление экспрессии ренина в матке и плаценте при ПЭ способствует поддержанию высокого артериального давления, как при почечной РААС-опосредованной гипертензии [18]. Таким образом, при ПЭ маточно-плацентарная область является «суррогатной» системой активации РААС, опосредующей участие почек в преэкламптической гипертензии.

Важное место в патогенезе ПЭ занимает чрезмерная воспалительная реакция, приводящая к повреждению эндотелия и усилению экспрессии в мезенхимальных стромальных клетках плаценты провоспалительных цитокинов (интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерферона гамма (ИФН- γ) и др.) [19]. Провоспалительные эффекты РААС, по-видимому, обусловлены взаимодействием АТ II с рецептором АТ1. АТ II активирует несколько путей, связанных с повреждением тканей, воспалением и фиброзом, активацией протеинкиназ и факторов ядерной транскрипции, рекрутированием воспалительных клеток, адгезией моноцитов и нейтрофилов, а также стимуляцией экспрессии, синтеза и высвобождения цитокинов и хемокинов. Ренин является катализатором АТ1 рецепторзависимого воспаления в сосудистой стенке. Стимуляция рецептора (про)ренина повышает провоспалительный уровень цитокинов в сосудистой системе и микроглии [20].

РААС обладает как провоспалительным, так и противовоспалительным действием. В экспериментальных моделях у животных с дефицитом АПФ2 отмечают более высокие уровни экспрессии ИЛ-6, ИЛ-1 β и ФНО- α и накопление нейтрофилов. Ось АПФ2/АТ (1-7)/MAS подавляет воспаление, ингибируя миграцию лейкоцитов, высвобождение и экспрессию цитокинов и профибротические механизмы [21]. Показано, что сверхэкспрессия АПФ2 в паравентрикулярном ядре ослабляет АТ II индуцированное увеличение экспрессии ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6 [22]. Иммуные эффекты фермента АПФ2 могут возникать в результате преобразования АТ II в АТ (1-7). Введение АТ (1-7) или сверхэкспрессия АПФ2 ингибируют накопление нейтрофилов и адгезию лейкоцитов, провоспалительные цитокины ИЛ-6, ИЛ-1 β и ФНО- α и усиливают экспрессию противовоспалительного цитокина ИЛ-10 [23]. Снижая уровень АТ II в почках и сосудистой системе, АПФ2 уменьшает воспалительные реакции, вызванные гемодинамическим повреждением, опосредованным АТ II [20]. Очевидно, выявленные нами изменения экспрессии АПФ2 в миометрии при невынашивании беременности и ПЭ носят системный компенсаторный характер, не отменяющий, в свою очередь, негативные эффекты ренина.

РААС участвует также в регуляции роста. Дефицит АПФ2 и обусловленное им повышение уровня пла-

центарного АТ II негативно влияют на гестационное увеличение массы плода [24]. Показана связь между снижением экспрессии АПФ2 в моноцитах крови и задержкой роста у детей, а также меньший, чем в группе контроля, вес у АПФ2 нокаутированных мышей [25]. Ранее мы установили, что площадь среза маточно-плацентарной единицы была наименьшей в группе иммунозависимых абортосмышей, что соответствует минимальной экспрессии АПФ2 в гликогеновых клетках плаценты этой группы [13].

Заключение

В работе мы впервые оценили экспрессию компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в миометрии и плаценте мышей со спонтанными, ассоциированными с преэклампсией, и иммунозависимыми абортами. Группа спонтанных абортов/преэклампсии характеризовалась сниженной экспрессией ренина в гигантских клетках трофобласта и отсутствием ее в эндотелии сосудов плаценты в сравнении с группами физиологической беременности и иммунозависимых абортов. В миометрии и эндотелии его сосудов отмечали повышенную экспрессию ренина в обеих группах невынашивания. В группах абортов отмечали сниженную экспрессию ангиотензинпревращающего фермента 2 в плаценте и повышенную в миометрии в сравнении с контролем. Несмотря на то, что регуляция воспаления во время беременности хорошо исследована, участие ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, в частности защитную роль ангиотензинпревращающего фермента 2, в поддержании баланса между провоспалительными и противовоспалительными механизмами еще предстоит изучить. Дальнейшие исследования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы могут быть использованы для разработки новых подходов к предотвращению и лечению осложнений беременности.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – К.А. Артемьева, Н.В. Низяева, М.Н. Болтовская.
Сбор и обработка материала – К.А. Артемьева, И.И. Степанова, И.М. Богданова, А.А. Степанов, Е.А. Пономаренко.
Написание текста – К.А. Артемьева.
Редактирование – Н.В. Низяева, М.Н. Болтовская, М.В. Кондашевская.

Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – K.A. Artemyeva, N.V. Nizyaeva, M.N. Boltovskaya.
Collected the data and performed the analysis – K.A. Artemyeva, I.I. Stepanova, I.M. Bogdanova, A.A. Stepanov, E.A. Ponomarenko.
Wrote the paper – K.A. Artemyeva.
Edited the manuscript – N.V. Nizyaeva, M.N. Boltovskaya, M.V. Kondashevskaya.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. *Eikmans M, Morales-Prieto DM, van der Hoorn ML, Markert UR.* Editorial: immunological challenges around pregnancy complications associated with failures of maternal tolerance to the fetus. *Front Immunol.* 2022;13:983739. DOI: 10.3389/fimmu.2022.983739.
2. *Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H et al.* The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: a pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019;145 Suppl 1(Suppl 1):1–33. DOI: 10.1002/ijgo.12802.
3. *Leal CRV, Costa LB, Ferreira GC, Ferreira AM, Reis FM, Simões E Silva AC.* Renin-angiotensin system in normal pregnancy and in preeclampsia: a comprehensive review. *Pregnancy Hypertens.* 2022;28:15–20. DOI: 10.1016/j.preghy.2022.01.011.
4. *Yart L, Roset Bahmanyar E, Cohen M, Martinez de Tejada B.* Role of the uteroplacental renin-angiotensin system in placental development and function, and its implication in the preeclampsia pathogenesis. *Biomedicines.* 2021;9(10):1332. DOI: 10.3390/biomedicines9101332.
5. *Gathiram P, Moodley J.* The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in preeclampsia: a review. *Curr Hypertens Rep.* 2020;22(11):89. DOI: 10.1007/s11906-020-01098-2.
6. *Yang J, Shang J, Zhang S, Li H, Liu H.* The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in preeclampsia: genetic polymorphisms and microRNA. *J Mol Endocrinol.* 2013;50(2):R53–66. DOI: 10.1530/JME-12-0216.
7. *Mishra JS, Chen DB, Kumar S.* AT2R activation increases in vitro angiogenesis in pregnant human uterine artery endothelial cells. *PLoS One.* 2022;17(4):e0267826. DOI: 10.1371/journal.pone.0267826.
8. *Farag E, Maheshwari K, Morgan J, Sakr Esa WA, Doyle DJ.* An update of the role of renin angiotensin in cardiovascular homeostasis. *Anesth Analg.* 2015;120(2):275–92. DOI: 10.1213/ANE.0000000000000528.
9. *Arthurs AL, Lumbers ER, Delforce SJ, Mathe A, Morris BJ, Pringle KG.* The role of oxygen in regulating microRNAs in control of the placental renin-angiotensin system. *Mol Hum Reprod.* 2019;25(4):206–17. DOI: 10.1093/molehr/gaz004.
10. *Rudemiller NP, Crowley SD.* Interactions between the immune and the renin-angiotensin systems in hypertension. *Hypertension.* 2016;68(2):289–96. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.06591.
11. *Cantero-Navarro E, Fernández-Fernández B, Ramos AM, Rayego-Mateos S, Rodrigues-Diez RR, Sánchez-Niño MD et al.* Renin-angiotensin system and inflammation update. *Mol Cell Endocrinol.* 2021;529:111254. DOI: 10.1016/j.mce.2021.111254.
12. *Garg M, Christensen B, Lubel JS.* Gastrointestinal ACE2, COVID-19 and IBD: opportunity in the face of tragedy? *Gastroenterology.* 2020;159(4):1623–4.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.04.051.
13. *Артемьева К.А., Богданова И.М., Степанова И.И., Болтовская М.Н., Степанов А.А., Пономаренко Е.А. и др.* Особенности морфофункционального состояния маточно-плацентарной единицы и эмбриона мыши на ранних сроках экспериментального невынашивания беременности. *Клиническая и экспериментальная морфология.* 2020;9(3):50–60. DOI: 10.31088/CEM2020.9.3.50-60.
14. *Artemyeva KA, Bogdanova IM, Stepanova II, Boltovskaya MN, Stepanov AA, Ponomarenko EA et al.* Morphofunctional features of the uteroplacental unit and mouse embryo in the early stages of experimental miscarriage. *Clinical and experimental morphology.* 2020;9(3):50–60 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2020.9.3.50-60.
15. *McKelvey KJ, Yenson VM, Ashton AW, Morris JM, McCracken SA.* Embryonic/fetal mortality and intrauterine growth restriction is not exclusive to the CBA/J sub-strain in the CBA × DBA model. *Sci Rep.* 2016;6:35138. DOI: 10.1038/srep35138.
16. *Rusidzé M, Gargaros A, Fébrissy C, Dubucs C, Weyl A, Ousselin J et al.* Estrogen actions in placental vascular morphogenesis and spiral artery remodeling: a comparative view between humans and mice. *Cells.* 2023;12(4):620. DOI: 10.3390/cells12040620.
17. *Campbell N, LaMarca B, Cunningham MW Jr.* The role of agonistic autoantibodies to the angiotensin II type 1 receptor (AT1-AA) in pathophysiology of preeclampsia. *Curr Pharm Biotechnol.* 2018;19(10):781–5. DOI: 10.2174/1389201019666180925121254.
18. *Lumbers ER, Delforce SJ, Arthurs AL, Pringle KG.* Causes and consequences of the dysregulated maternal renin-angiotensin system in preeclampsia. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:563. DOI: 10.3389/fendo.2019.00563.
19. *Martell Claros N, Asenjo de la Fuente JE, Abad Cardiel M, García Donaire JA, Herráiz MA.* Papel del sistema renina-angiotensina en el embarazo y la preeclampsia (Role of the renin-angiotensin system in pregnancy and preeclampsia). *Hipertens Riesgo Vasc.* 2020;37(2):72–7 (In Span.). DOI: 10.1016/j.hipert.2020.02.003.
20. *Todros T, Masturzo B, De Francia S.* COVID-19 infection: ACE2, pregnancy and preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;253:330. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.08.007.
21. *Crowley SD, Rudemiller NP.* Immunologic effects of the renin-angiotensin system. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(5):1350–61. DOI: 10.1681/ASN.2016101066.
22. *Morganstein T, Haidar Z, Trivlidis J, Azuelos I, Huang MJ, Eidelman DH et al.* Involvement of the ACE2/Ang-(1-7)/MasR axis in pulmonary fibrosis: implications for COVID-19. *Int J Mol Sci.* 2021;22(23):12955. DOI: 10.3390/ijms222312955.
23. *Ong WY, Satish RL, Herr DR.* ACE2, circumventricular organs and the hypothalamus, and COVID-19. *Neuromolecular Med.* 2022;24(4):363–73. DOI: 10.1007/s12017-022-08706-1.
24. *Tamanna S, Lumbers ER, Morosin SK, Delforce SJ, Pringle KG.* ACE2: A key modulator of the renin-angiotensin system and pregnancy. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2021;321(6):R833–43. DOI: 10.1152/ajpregu.00211.2021.
25. *Delforce SJ, Lumbers ER, Ellery SJ, Murthi P, Pringle KG.* Dysregulation of the placental renin-angiotensin system in human fetal growth restriction. *Reproduction.* 2019;158(3):237–45. DOI: 10.1530/REP-18-0633.
26. *Tonon F, Tornese G, Giudici F, Nicolardi F, Toffoli B, Barbi E et al.* Children with short stature display reduced ACE2 expression in peripheral blood mononuclear cells. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:912064. DOI: 10.3389/fendo.2022.912064.

Информация об авторах

Ксения Александровна Артемьева – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории патологии репродукции НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Ирина Ильдаровна Степанова – научный сотрудник лаборатории патологии репродукции НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Наталья Викторовна Низяева – доктор медицинских наук, заведующая лабораторией патологии репродукции НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Марина Николаевна Болтовская – доктор биологических наук, профессор, старший научный сотрудник лаборатории патологии репродукции НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Ирина Марковна Богданова – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории патологии репродукции НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Александр Алексеевич Степанов – научный сотрудник лаборатории патологии репродукции НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Марина Владиславовна Кондашевская – доктор биологических наук, главный научный сотрудник лаборатории патологии клетки НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Елена Алексеевна Пономаренко – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории иммуноморфологии воспаления НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Author information

Ksenia A. Artemyeva – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Reproductive Pathology Laboratory, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.

<http://orcid.org/0000-0002-1014-752X>

Irina I. Stepanova – Researcher, Reproductive Pathology Laboratory, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.

<http://orcid.org/0000-0002-5513-217X>

Natalya V. Nizyaeva – Dr. Sci. (Med.), Head of the Reproductive Pathology Laboratory, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.

<https://orcid.org/0000-0001-5592-5690>

Marina N. Boltovskaya – Dr. Sci. (Biol.), Professor, Senior Researcher, Reproductive Pathology Laboratory, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.

<http://orcid.org/0000-0002-9751-2066>

Irina M. Bogdanova – Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Reproductive Pathology Laboratory, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.

<http://orcid.org/0000-0002-6529-8149>

Alexander A. Stepanov – Researcher, Reproductive Pathology Laboratory, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.

<https://orcid.org/0000-0002-5036-1387>

Marina V. Kondashevskaya – Dr. Sci. (Biol.), Chief Researcher, Cell Pathology Laboratory, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.

<https://orcid.org/0000-0002-8096-5974>

Elena A. Ponomarenko – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Inflammation Immunomorphology Laboratory, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.

<https://orcid.org/0000-0002-9672-7145>