

УДК 618.3-008.6

РЕГУЛЯЦИЯ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ РАННЕЙ И ПОЗДНЕЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ

© 2022 г. К. А. Артемьева^{1,*}, Н. В. Низяева¹, О. Р. Баев², А. Ю. Романов², Г. В. Хлестова², М. Н. Болтовская¹, А. И. Щеголев², член-корреспондент РАН Л. В. Кактурский¹

Поступило 25.04.2022 г.

После доработки 14.07.2022 г.

Принято к публикации 18.07.2022 г.

Преэклампсия (ПЭ) является одним из наиболее опасных осложнений беременности, характеризующимся гипертонией, протеинурией и симптомами полиорганной недостаточности, выявленными *de novo* после 20 нед беременности. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) одной из первых распознает беременность и является важным регулятором артериального давления. Плацента имеет собственную РААС, роль которой в развитии ПЭ не до конца изучена. В данной работе мы впервые характеризуем экспрессию компонентов РААС и контролирующих ее микроРНК в плаценте в зависимости от срока манифестации ПЭ. Полученные данные позволят разработать в будущем новую стратегию поиска терапевтических средств для пациентов, страдающих ПЭ и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Ключевые слова: плацента, преэклампсия, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, микроРНК

DOI: 10.31857/S2686738922060026

ВВЕДЕНИЕ

Преэклампсия (ПЭ) является специфическим для беременности синдромом, характеризующимся выявленными *de novo* гипертонией и протеинурией, а также симптомами полиорганной недостаточности, развивающимися после 20 нед беременности. Распространенность ПЭ составляет от 2 до 8% беременностей. На долю преэклампсии ежегодно приходится более 70000 случаев материнской и 500000 случаев смерти плода/новорожденных [1]. В долгосрочной перспективе перенесенная ПЭ способствует развитию хронической сердечно-сосудистой и почечной патологии примерно у 20% женщин [2]. Важным регулятором артериального давления и одной из систем, первыми распознающих беременность, является ренин-ангиотензин-альдо-

стероновая система (РААС) [3]. При физиологическом течении беременности организм матери приспособляется и компенсирует изменяющиеся гемодинамические условия [4]. Патологические изменения в РААС служат основной причиной поверхностной цитотрофобластической инвазии и нарушения ремоделирования спиральных артерий, что представляет собой фундаментальный патофизиологический процесс, сопровождаемый серией осложнений. Плацента имеет собственную РААС, определяемую с 6 нед и наиболее активную на ранних сроках беременности [5]. Следует отметить, что биологические свойства ангиотензина (Ат) II, основного биологически активного конечного продукта каскада РААС разнообразны и не ограничиваются только регуляцией тонуса сосудов, что чрезвычайно важно при беременности. Ат II связывается с плацентарными рецепторами и стимулирует пролиферацию и миграцию клеток, ангиогенез и инвазию клеток трофобласта [6]. Изменения РААС не компенсируются у женщин с ПЭ, что приводит к сужению капилляров, повреждению почек, нарушениям водно-солевого обмена и т.д. [7]. Поддержание циркулирующей РААС, отвечающей за поддержание материнского гомеостаза, и активация почечной РААС в совокупности с измененной сосудистой реактивностью к Ат способствуют развитию гипертонии, повреждению почек и нарушению нейрогуморального контроля мате-

¹ Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына Федерального государственного бюджетного научного учреждения “Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского”, Москва, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение “Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова” Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия
*e-mail: artemjeva_ksenia@mail.ru

Таблица 1. Количество пациенток в группах исследования

Группы	Неосложненная беременность	Преэклампсия
Всего	44	40
До 34 нед гестации	15	18
После 34 нед гестации	29	22

ринского кровообращения и водно-солевого баланса, что приводит в конечном итоге к ПЭ [8]. Было показано, что в передаче сигналов РААС важную роль играют микроРНК микроРНК (miRNA, miR) [9], в частности, miR-146a и -155, вовлеченные в ключевые патогенетические механизмы развития преэклампсии – гипертензию, окислительный стресс, воспаление, дисрегуляцию иммунного ответа.

Роль маточно-плацентарной РААС в развитии и функции плаценты при ПЭ не до конца раскрыта. В данной работе мы впервые характеризуем экспрессию компонентов РААС и контролирующих ее miR в различных структурах плаценты в зависимости от срока манифестации ПЭ.

Цель работы: оценить экспрессию компонентов РААС и контролирующих ее микроРНК в плаценте в зависимости от срока манифестации ПЭ.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании приняли участие беременные женщины, страдающие ПЭ, и женщины с физиологической беременностью соответствующих сроков гестации (табл. 1).

Работа одобрена Этическим Комитетом ФГБУ “НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова” Минздрава России, протокол № 6 от 09 июня 2016 г. Все пациентки дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в группу ПЭ:

1. Одноплодная беременность;
2. Возраст беременной от 18 до 43 лет;
3. Наличие критериев ПЭ (артериальная гипертензия (артериальное давление $\geq 140/90$ мм рт. ст.), протеинурия (≥ 0.3 г/л в суточной моче), отеки, проявления полиорганной недостаточности);
4. Родоразрешение путем операции кесарева сечения.

Пациентки с проявлением патологии до 34 нед включительно были отнесены к ранней ПЭ. Группы с ранней и поздней ПЭ соответствовали группам сравнения по гестационному возрасту.

Критерии включения для обеих групп сравнения:

1. Беременность, наступившая в естественном цикле;
2. Родоразрешение путем кесарева сечения;
3. Общее содержание белка в моче ниже 100 мкг/мл;
4. Без признаков гипертензивных расстройств (артериальное давление ниже 140/90 мм рт. ст.).

Для ранней группы сравнения критерием стали преждевременные оперативные роды на сроке до 34 нед гестации включительно; у каждой из пациенток под контролем гистологического исследования были отобраны образцы плацент без признаков воспалительной инфильтрации (хориоамнионитов, виллитов и интервиллитов).

Для поздней группы сравнения критерием явилось оперативное родоразрешение по следующим показаниям:

- Наличие рубца на матке после ранее выполненной операции кесарева сечения;
- Заболевания глаз, сетчатки, миопия тяжелой степени (что не влияло на течение беременности и на плаценту);
- Неправильное положение плода;
- Анатомически узкий таз.

Гистологическое исследование

Фрагменты ткани плаценты (размерами $1.5 \times 1 \times 0.5$ см) от пациенток, страдающих ПЭ, и пациенток групп сравнения были взяты через всю толщину плацентарного диска из краевой, парацентральной и центральной (включающей ворсинчатый хорион, базальную и хориальную пластинки) зон. Полученные кусочки фиксировали в 10%-ном растворе забуференного нейтрального формалина, pH = 7.4 (Biovitrum, Россия) в течение 24 ч, затем заключали в парафин. Далее из них изготавливали срезы толщиной 4 мкм. Исследовали не менее 10 фрагментов плаценты (4 – из центральной зоны, по 2 – из парацентральной и периферической).

Иммуногистохимическое исследование

Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование выполняли с использованием автоматического иммуногистохимического Ventana (Roche, Великобритания) с закрытым протоколом для детекции на парафиновых срезах плаценты. Протокол включал все этапы стандартной процедуры ИГХ исследования: депарафинирование срезов, демаскировку антигенов, блокирование эндогенной пероксидазы, инкубацию с первичными и вторичными антителами. Система визуализации – Ultra View Universal DAB Detection Kit Ventana (Roche, Великобритания). В качестве первичных антител были использованы кроличьи моноклональные анти-

тела к ангиотензиногену (1:300, Anti-Angiotensinogen antibody (ab276132); Abcam, США), вторичных антител – козы антикроличьи IgG (Goat anti-rabbit IgG, Ventana, Roche, Великобритания). Производитель указал перекрестное реагирование антитела ab276132 с Ат I, II и ангиотензиногеном ввиду общего строения концевых фрагментов для всех ангиотензинов, поэтому продукт ИГХ реакции оценивали в целом как ангиотензины (АТ).

Выявление miR в структурных элементах плаценты методом хромогенной гибридизации in situ (CISH)

Для выявления miR-146a и -155 использовали набор “MiRCURY LNA™ microRNA ISH Optimization Kit (FFPE)"/MiRCURY LNA™ для оптимизации гибридизации *in situ* микроРНК (на зафиксированных 10% формалином и залитых в парафин препаратах), включающий DIG-меченные LNA™ ДНК-зонды для детекции miR-146a и miR-155 и контроли: положительный – 5'-DIG меченная U6 snRNA (малая ядерная РНК), отрицательный – 5'- и 3'-DIG меченный скремблированный зонд. Протокол колориметрического метода выявления miR был выполнен согласно инструкции производителя Exicon, США (www.exicon.info).

Оценка ИГХ и CISH окрашивания

Интенсивность продуктов ИГХ реакции и CISH оценивали в единицах оптической плотности (ЕОП) при помощи микроскопа Nikon Eclipse с программным обеспечением NIS-Elements AR3 (Чехия) при увеличении $\times 400$ с анализом не менее 20 полей зрения. В полях зрения отсутствовали инфаркты, кальцинаты и участки тромбоза. В плацентах группы сравнения отсутствовали признаки воспалительных изменений. Показатели экспрессии ИГХ маркеров умножали на 100.

Статистический метод

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием статистических функций “Microsoft Excel” и программных пакетов “MedCalc Statistical”, “BM SPSS Statistics 8”. Проверку нормальности распределения исходных данных осуществляли с помощью теста Колмогорова–Смирнова. Данные представляли в виде медианы (Me) и квартилей Q1 и Q3 в формате Me (Q1; Q3). Для оценки различий в группах применяли метод парных сравнений Манна–Уитни. Достоверность принималась при значениях $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Иммуногистохимическое исследование плаценты

При анализе препаратов выявлена интенсивная, преимущественно цитоплазматическая экспрессия АТ в цитотрофобласте (ЦТ) и синцитиотрофобласте (СЦТ) стволовых, промежуточных и терминальных ворсин, синцитиальных узелках (СУ), децидуальных клетках, в эндотелии сосудов и мезенхимальных клетках стромы ворсин (рис. 1, 2). Интересно отметить, что слабая экспрессия АТ отмечена и в макрофагах (МФ). Как при ранней, так и при поздней ПЭ экспрессия маркера выше, чем в группах сравнения (рис. 3).

Экспрессия miR -146a и 155 в структурах плаценты

При физиологической беременности мембранное и цитоплазматическое окрашивание miR-146a и -155 обнаружено в ворсинчатом и вневорсинчатом трофобласте, СУ и децидуальных клетках. Окрашивание miR-155 отмечали также в цитоплазме МФ. Морфометрически экспрессию оценивали в СЦТ и СУ, где она была более выражена. В конце неосложненной беременности отмечается самый высокий уровень miR-146a и -155. Ранняя ПЭ характеризовалась более высоким уровнем экспрессии miR-155 в сравнении с группой неосложненной беременности. Экспрессия miR-146a в синцитиотрофобласте при ранней ПЭ была ниже, чем при поздней ($p = 0.022$). При поздней ПЭ показатели экспрессии как miR-146a, так и -155, были значимо ниже, чем в группе сравнения (табл. 2).

Ранее считалось, что РААС связана в первую очередь с нейроэндокринной функцией почек и надпочечников. Последствия нерегулируемого высвобождения компонентов и регуляторов РААС при разрушении трофобласта включают подавление материнской циркулирующей и активацию внутрипочечной РААС, снижение маточно-плацентарного кровотока, что ведет к дальнейшему повреждению плаценты и изменению нейрогуморального контроля сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем [10, 11], усугубляющими гипертензивные эффекты почечной РААС. Результаты нашего исследования показывают, что плацента представляет собой альтернативную ренин-ангиотензиновую систему, структуры которой (прежде всего ворсинчатый и вневорсинчатый трофобласт, синцитиальные узелки), обладают способностью к продукции метаболитов РААС. Как было установлено, при ПЭ экспрессия Ат повышена как при ранней, так и поздней манифестации заболевания.

Учитывая, что ПЭ, особенно тяжелого течения, ассоциирована с повреждением плаценты и трофобласта, то становится понятно, что слуши-

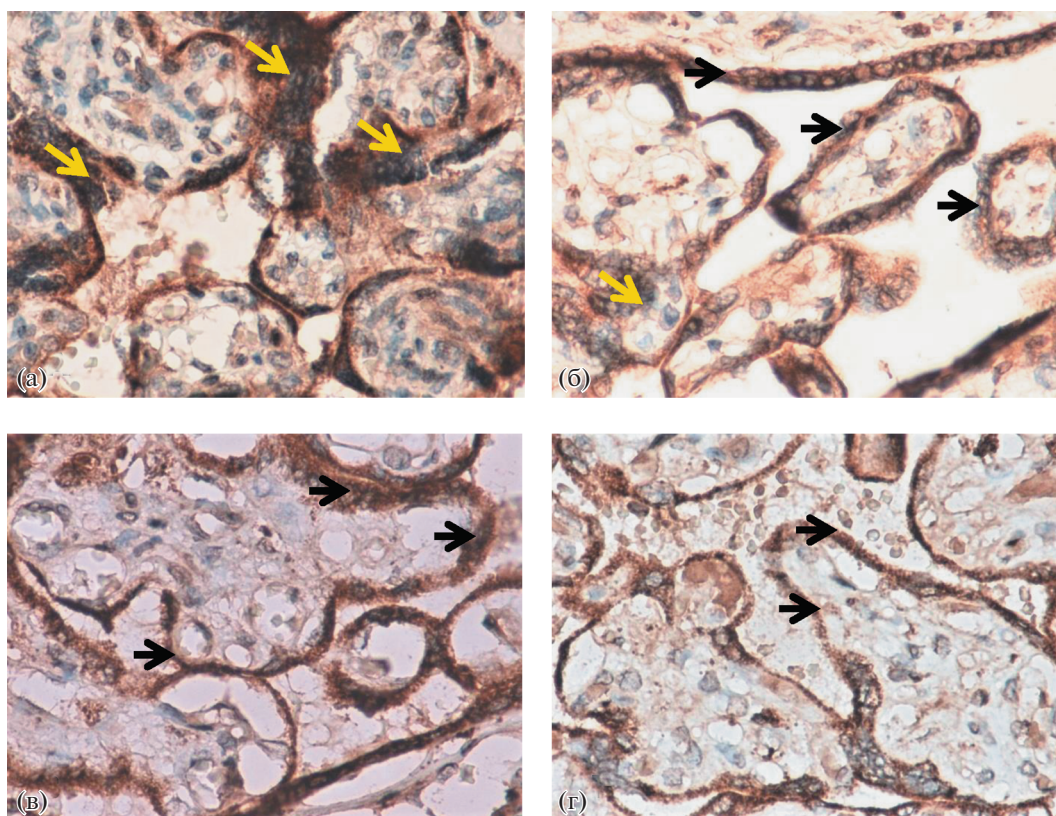


Рис. 1. Экспрессия ангиотензинов в ворсинчатом дереве плаценты при ранней и поздней преэклампсии (ПЭ), $\times 400$. а – ранняя ПЭ (31–32 нед). Экспрессия отмечается в синцитиотрофобласте (отмечено желтой стрелкой) и синцитиальных узелках (отмечено черной стрелкой); б – ранняя группа сравнения (31 нед); в – поздняя ПЭ (38 нед); г – поздняя группа сравнения (38 нед).

вание и массивное поступление клеток трофобласта в материнский кровоток будут приводить к изменениям соотношения метаболитов РААС в плазме крови, а это будет обуславливать склон-

ность к гипертензивным расстройствам [12]. Более того, аномальное развитие, гипоксия и повреждение плаценты связаны с избыточным выделением экзосом и других плацентарных частиц,

Таблица 2. Экспрессия miR-146a и miR-155 в ворсинах плаценты при ранней и поздней преэклампсии (ПЭ), ЕОП (Ме, Q1; Q3)

miR	miR-146a		miR-155	
	СУ	СЦТ	СУ	СЦТ
Ранняя группа сравнения (РН)	2.3 (1.63; 2.97)	1.9 (1.67; 2.13)	4.5 (3.97; 5.03)	2.5 (2.39; 2.61)
Ранняя ПЭ (РПЭ)	2.2 (1.83; 2.57)	2.0 (1.73; 2.27)	5.0 (4.59; 5.41)	4.5 (4.33; 4.68)
Поздняя группа сравнения (ПН)	5.5 (4.62; 6.39)	4.4 (3.66; 5.14)	8.2 (7.72; 8.69)	8.1 (7.63; 8.58)
Поздняя ПЭ (ППЭ)	2.3 (1.96; 2.64)	2.8 (2.56; 3.04)	4.9 (4.67; 5.13)	5.1 (5.09; 5.12)
РН–ПН	$p = 0.003$	$p = 0.001$	$p = 0.04$	$p < 0.001$
ПН–ППЭ	$p = 0.001$	$p = 0.014$	$p = 0.005$	$p = 0.003$
РН–РПЭ	$p = 0.62$	$p = 0.474$	$p = 0.737$	$p = 0.005$
РПЭ–ППЭ	$p = 0.81$	$p = 0.022$	$p = 0.944$	$p = 0.096$

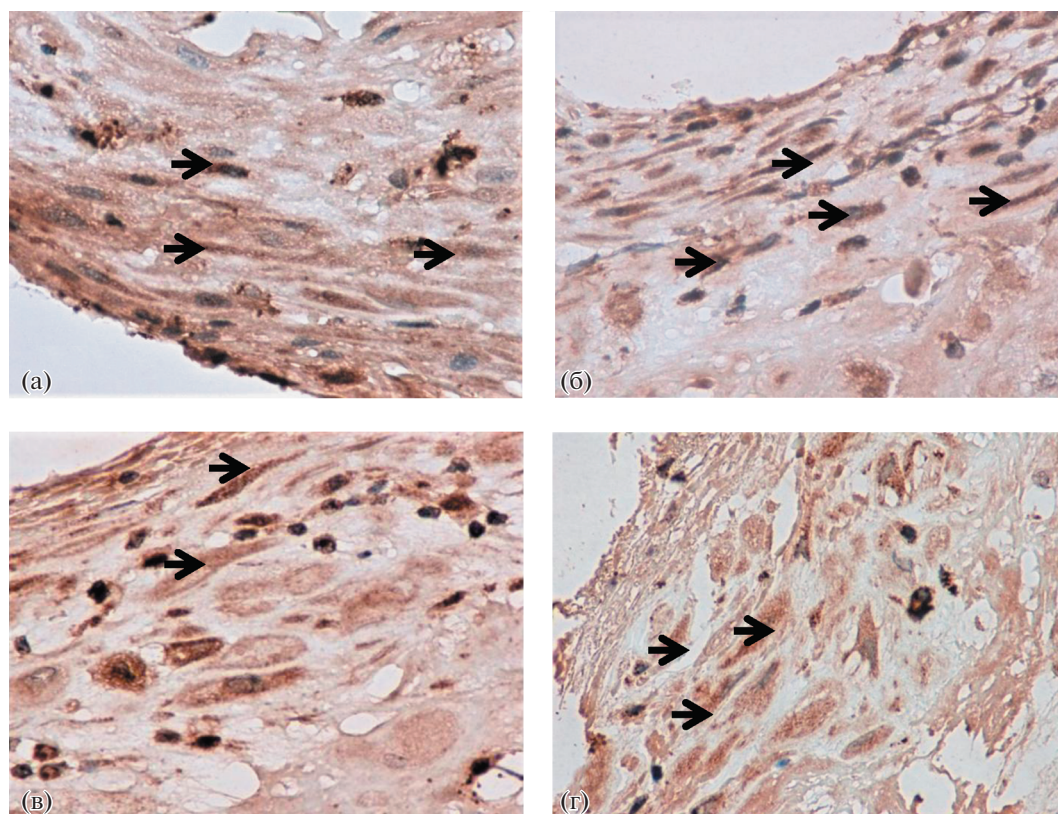


Рис. 2. Экспрессия ангиотензинов в децидуальной пластинке при ранней и поздней преэклампсии (ПЭ), $\times 400$. а – ранняя ПЭ (32 нед); б – ранняя группа сравнения (31 нед); в – поздняя ПЭ (38 нед); г – поздняя группа сравнения (38 нед) (децидуальные клетки отмечены стрелками).

содержащих ангиотензины, аутоантитела к рецептору Ат II 1-го типа, являющиеся агонистами и имеющие те же функции, что и Ат II, в материнский кровоток, а также нарушение продукции микроРНК [13]. Полученные данные показали, что ранняя ПЭ характеризовалась более высоким уровнем экспрессии miR-155, чем в группе сравнения. Наряду с этим miR-146a, наоборот, проявила снижение как при ранней, так и при поздней манифестации ПЭ. Несмотря на значительную экспрессию АТ в эндотелии сосудов плаценты, выраженного CISH-окрашивания miR-146a и -155 эндотелия не наблюдали. В то же время показано, что воздействие Ат на эндотелиальные клетки человека вызывает увеличение экспрессии miR-146a и снижение экспрессии IL-6, что защищает клетки от его провоспалительного действия [14]. Вероятно, такое распределение miR-146a и -155 в эндотелии сосудов плаценты может служить дополнительным фактором риска развития ПЭ. Это согласуется с данными о снижении регуляции циркулирующей miR-146a при гипертонии [15]. MiR-155 играет важную роль в регуляции Ат II, эндотелина I, экспрессии eNOS. Ингибирование miR-155 усиливает продукцию

NO в эндотелиоцитах и ацетилхолин-индуцированную эндотелий-зависимую вазорелаксацию [16]. Сверхэкспрессия miR-155 вызывает ингибирование ангиогенного индуктора CYR61 – фактора, участвующего в регуляции ангиогенеза на ранних сроках беременности, что ведет к местной ишемии и окислительному стрессу, а также предрасполагающим фактором развития ПЭ [17]. Обращает на себя экспрессия miR-155 в цитоплазме МФ, где также отмечалась экспрессия АТ. МФ экспрессируют рецептор I-го типа для Ат, индуцирующий сдвиг фенотипа МФ в сторону провоспалительного (M1), способствуя РААС-зависимой гипертензии [18].

В предыдущей работе нами было показано, что поврежденный трофобласт при ПЭ, очевидно, не способен поддерживать синтез miR на необходимом уровне, что ведет к формированию порочного круга при ПЭ и дальнейшему прогрессированию заболевания [19].

Таким образом, в настоящей работе показано, что плацента обладает способностью к синтезу метаболитов РААС, что демонстрирует важную роль плаценты в развитии гипертензивных расстройств. Кроме того, было выявлено нарушение

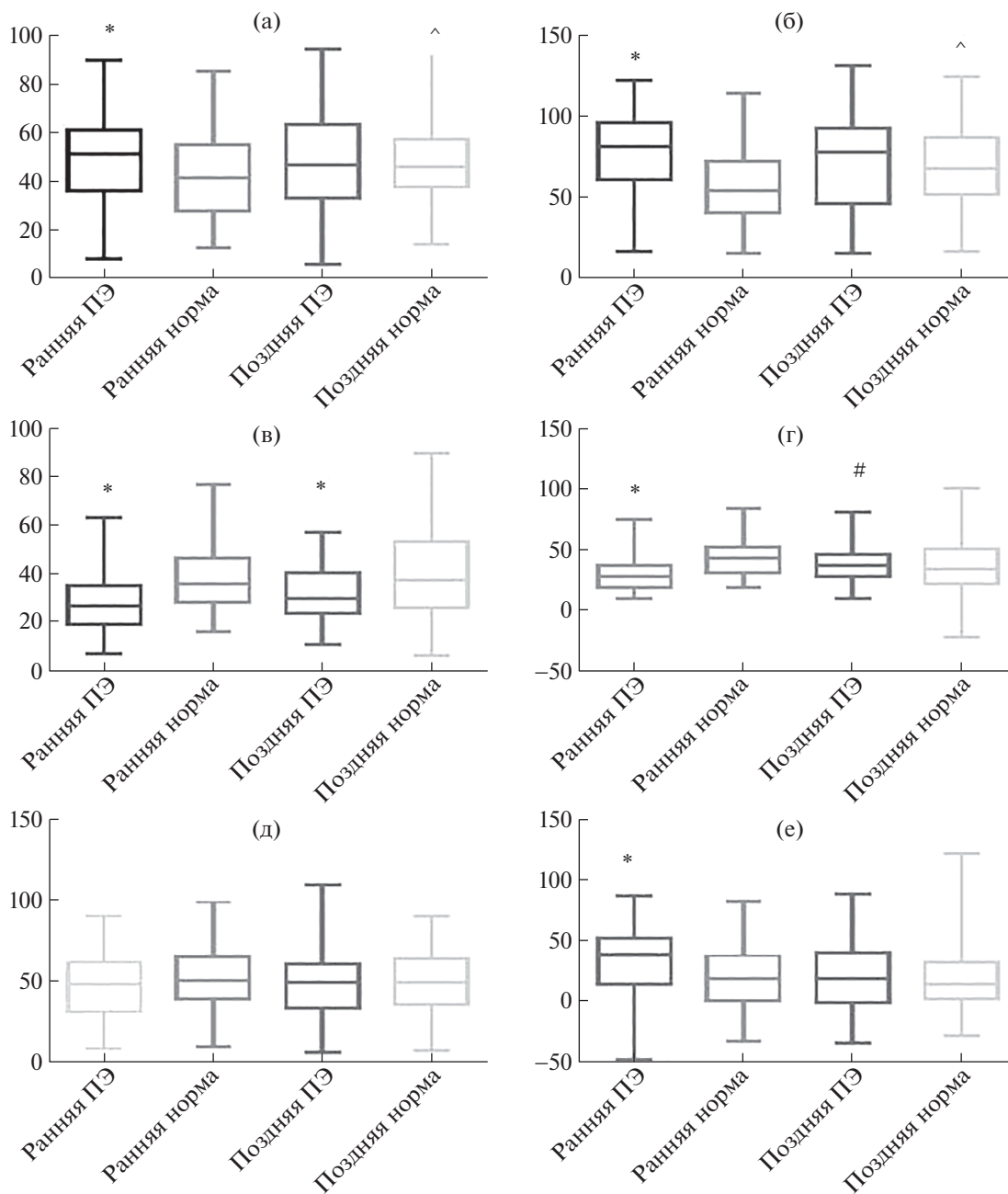


Рис. 3. Экспрессия ангиотензинов в структурах плаценты при ранней и поздней преэклампсии (ПЭ). а, б – в синцитиотрофобласте, а – мембранное окрашивание, б – цитоплазматическое окрашивание; в, г – во вневорсинчатом трофобласте, в – мембранное окрашивание, г – цитоплазматическое окрашивание; д, е – в синцитиальных узелках, д – мембранное окрашивание, е – цитоплазматическое окрашивание; ж, з – в децидуальных клетках, ж – мембранное окрашивание, з – цитоплазматическое окрашивание; и – в эндотелии цитоплазматическое окрашивание; к – в фибробластоподобных клетках цитоплазматическое окрашивание; л, м – в макрофагах, л – мембранное окрашивание, м – цитоплазматическое окрашивание. * – различия значимы в сравнении с группой контроля; # – различия значимы между группами ранней и поздней преэклампсии; ^ – различия значимы между группами ранней и поздней нормы.

экспрессии в структурах плаценты miR-146a и -155, участвующих, с одной стороны, в регуляции провоспалительного ответа, а с другой – связанных с гипертензивными нарушениями при беременности. Полученные данные раскрывают но-

вые патогенетические механизмы при ранней и поздней ПЭ. Дальнейшее изучение роли miR может стать основой для разработки подходов к профилактике ПЭ и созданию miR-терапевтических средств.

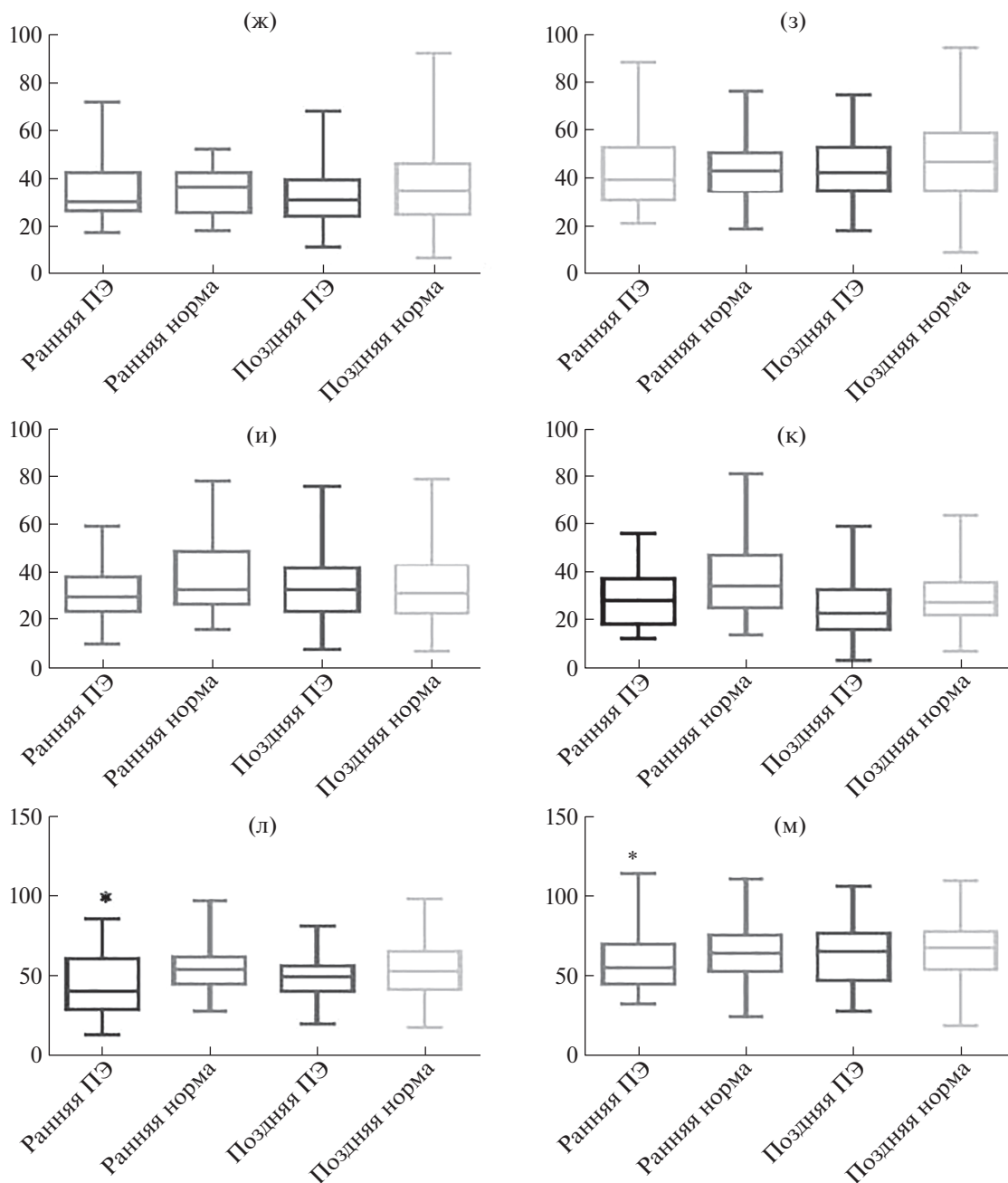


Рис. 3. Окончание.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами установлена возможность синтеза плацентой ключевых метаболитов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с повышением их уровня в структурах плаценты при преэклампсии. Представленная работа имеет фундаментальное значение, свидетельствуя о роли плаценты в развитии гипертензивных состояний, которые связаны, прежде всего, с повреждением структур плаценты и трофобласта как дополнительного источника вазоконстрикторов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Aneman I., Pienaar D., Suvakov S., et al.* Mechanisms of key innate immune cells in early- and late-onset pre-eclampsia // *Front immunol.* 2020. V. 11. № 1864.
2. *Barbosa I.R.C., Silva W.B.M., Cerqueira G.S.G., et al.* Maternal and fetal outcome in women with hypertensive disorders of pregnancy: the impact of prenatal care // *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* 2015. V. 9. P. 140–146.
3. *Lumbers E.R., Pringle K.G.* Roles of the circulating renin-angiotensin-aldosterone system in human preg-

- nancy // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2014. V. 306. № 2. P. 91–101.
4. Рудюк Л.А., Решетникова О.С. Макроскопические изменения плаценты при беременности, осложненной врожденными пороками сердца // *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2019. Т. 8. № 1. С. 19–26.
 5. Pringle K.G., Tadros M., Callister R., et al. The expression and localization of the human placental prorenin/renin-angiotensin system throughout pregnancy: roles in trophoblast invasion and angiogenesis? // *Placenta*. 2011. V. 32. P. 956–962.
 6. Singh S., Moodley J., Khaliq O.P., et al. A narrative review of the renin-angiotensin-aldosterone system in the placenta and placental bed of HIV infected women of african ancestry with preeclampsia // *Curr Hypertens Rep*. 2021. V. 23. № 8. P. 39.
 7. Yang J., Shang J., Zhang S., et al. The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in preeclampsia: genetic polymorphisms and microRNA // *J Mol Endocrinol*. 2013. V. 50. № 2. P. 53–66.
 8. Navar L.G. Intrarenal renin-angiotensin system in regulation of glomerular function // *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2014. V. 23. P. 38–45.
 9. Improtta-Caria A.C., Aras M.G., Nascimento L., et al. MicroRNAs regulating renin-angiotensin-aldosterone system, sympathetic nervous system and left ventricular hypertrophy in systemic arterial hypertension // *Biomolecules*. 2021. V. 11. № 12. P. 1771.
 10. Fushima T., Sekimoto A., Minato T., et al. Reduced uterine perfusion pressure (RUPP) model of preeclampsia in mice // *PLoS ONE*. 2016. V. 11. P. e0155426.
 11. Sandgren J.A., Scroggins S.M., Santillan D.A., et al. Vasopressin: the missing link for preeclampsia? // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2015. V. 309. P. 1062–1064.
 12. Arthurs A.L., Lumbers E.R., Pringle K.G. MicroRNA mimics that target the placental renin-angiotensin system inhibit trophoblast proliferation // *Mol Hum Reprod*. 2019. V. 25. P. 218–227.
 13. Khlestova G.V., Romanov A.Yu., Nizyaeva N.V., et al. Dynamics of renin, angiotensin II, and angiotensin (1–7) during pregnancy and predisposition to hypertension-associated complications // *Bull Exp Biol Med*. 2018. V. 165. № 4. P. 438–439.
 14. Гапеев И.Ф. Роль ми-РНК в регуляции патофизиологических механизмов при артериальной гипертензии // *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2018. Т. 6. № 4. С. 589–599.
 15. Roganović J. Downregulation of microRNA-146a in diabetes, obesity and hypertension may contribute to severe COVID-19 // *Med Hypotheses*. 2021. V. 146. P. 10448.
 16. Nemeč M., Alexandru N., Tanko G., et al. Role of microRNA in endothelial dysfunction and hypertension // *Curr Hypertens Rep*. 2016. V. 18. № 12. P. 87.
 17. Pankiewicz K., Fijałkowska A., Issat T., et al. Insight into the key points of preeclampsia pathophysiology: uterine artery remodeling and the role of microRNAs // *Int J Mol Sci*. 2021. V. 22. № 6. P. 3132.
 18. Justin Rucker A., Crowley S.D. The role of macrophages in hypertension and its complications // *Pflugers Arch*. 2017. V. 469. № 3–4. P. 419–430.
 19. Nizyaeva N.V., Kulikova G.V., Nagovitsyna M.N., et al. Expression of microRNA-146a and microRNA-155 in placental villi in early- and late-onset preeclampsia // *Bull Exp Biol Med*. 2017. V. 163. № 3. P. 394–399.

REGULATION OF THE PLACENTAL RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM IN EARLY AND LATE ONSET PREECLAMPSIA

K. A. Artemieva^{a, #}, N. V. Nizyaeva^a, O. R. Baev^b, A. Yu. Romanov^b, G. V. Khlestova^b, M. N. Boltovskaya^a, A. I. Shchegolev^b, and Corresponding Member of the RAS L. V. Kakturskiy^a

^a*Avtsyn Research Institute of Human Morphology Federal State Budgetary Scientific Institution “Petrovsky National Research Centre of Surgery”, Moscow, Russian Federation*

^b*National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, Russian Federation*

[#]*e-mail: artemjeva_ksenia@mail.ru*

Preeclampsia (PE) is one of the most dangerous complications of pregnancy, characterized by hypertension, proteinuria, and symptoms of multiple organ failure detected de novo after 20 weeks of pregnancy. The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) is one of the first to recognize pregnancy and is an important regulator of blood pressure. The placenta has its own RAAS, the role of which in the development of PE is not fully understood. In this work, for the first time, we characterize the expression of RAAS components and miRNAs controlling it in the placenta at various times of PE manifestation. The data obtained will allow the development of a new strategy in the future for the search for therapeutic agents for patients suffering from PE and cardiovascular diseases.

Keywords: placenta, preeclampsia, renin-angiotensin-aldosterone system, miRNA