

Научная статья

УДК 618.3–06:572.7

doi:10.18499/2225-7357-2025-14-1-21-28

1.5.22 – клеточная биология



Морфофункциональные характеристики плаценты при экспериментальной преэклампсии

К. А. Артемьева[✉], Е. А. Пономаренко¹, Т. Д. Пацаев², Е. В. Кузнецова¹,
М. В. Кондашевская¹, М. В. Мнихович¹, Р. В. Деев¹, В. В. Бочков¹,
Н. В. Низяева¹, А. С. Демидова³

¹Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» Москва, Россия

²Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, Россия

³МИРЭА – Российский технологический университет, Москва, Россия

Аннотация. Цель исследования – охарактеризовать морфологические и функциональные изменения плаценты при моделировании экспериментальной преэклампсии и оценить валидность данной модели. **Материал и методы.** Исследование проводили на 12–14-недельных мышах инбредных линий СВА, DBA/2, Balb/c. Моделировали неосложненную беременность комбинацией ♀СВА×♂Balb/c, преэклампсию воспроизводили комбинацией ♀СВА×♂DBA/2 и введением на 5-й и 7-й дни гестации (ДГ) внутривентриально по 0,1 мл 0,9% раствора NaCl бета-гептилгликозида мурамилдипептида (С7МДП) в дозе 25 мкг на 1 животное. На 14-й ДГ определяли частоту резорбции плодов и уровень протеинурии, препарировали плаценты. Препараты плаценты окрашивали гематоксилином и эозином. Свежевыделенную плаценту исследовали также с помощью растровой электронной микроскопии, гомогенат плаценты использовали для измерения продукции цитокинов *ex vivo* с помощью проточной цитофлуориметрии. После рождения потомства плоды в 1-й день жизни взвешивали и измеряли копчиково-теменной размер. Полученные результаты статистически обрабатывали с помощью программы Sigma Stat 3.5. **Результаты.** Уровень протеинурии составил 0,1 (0,0;0,1) г/л при неосложненной и 1,0 (1,0;3,0) г/л при моделированной преэклампсии. На 14-й ДГ частота резорбции в группе неосложненной беременности составляла 12,9%, в группе преэклампсии – 39,34%. Морфометрическое исследование показало задержку внутриутробного развития плодов в группе моделированной преэклампсии. Беременность, осложненная экспериментальной преэклампсией, сопровождалась значительным повышением уровня провоспалительного цитокина ИЛ-1, а также снижением плейотропных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-6 и противовоспалительного ИЛ-10. С помощью световой и сканирующей электронной микроскопии установлены морфологические и функциональные изменения в плаценте при экспериментальной преэклампсии, отражающие признаки плацентарной недостаточности. **Заключение.** Наблюдаемые нами изменения позволяют отнести рассматриваемую модель преэклампсии к одной из наиболее адекватных в настоящее время. Обладая высокой воспроизводимостью и валидностью, она может способствовать поиску новых диагностических и терапевтических мишеней для этого осложнения беременности.

Ключевые слова: беременность; преэклампсия; плацента; плацентарная недостаточность; задержка развития плода; цитокины

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: настоящее исследование проведено в рамках Государственного задания «Исследование основных механизмов формирования нарушений репродуктивного здоровья семьи FGFZ-2025-0005».

Для цитирования: Артемьева К.А., Пономаренко Е.А., Пацаев Т.Д., Кузнецова Е.В., Кондашевская М.В., Мнихович М.В., Деев Р.В., Бочков В.В., Низяева Н.В., Демидова А.С. Морфофункциональные характеристики плаценты при экспериментальной преэклампсии // Журнал анатомии и гистопатологии. 2025. Т.14, №1. С. 21–28. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2025-14-1-21-28>

Original article

Morphofunctional Characteristics of the Placenta in Experimental Preeclampsia

K. A. Artem'eva¹✉, E. A. Ponomarenko¹, T. D. Patsaev², E. V. Kuznetsova¹,
M. V. Kondashevskaya¹, M. V. Mnikhovich¹, R. V. Deev¹, V. V. Bochkov¹,
N. V. Nizyaeva¹, A. S. Demidova³

¹*Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow, Russia*

²*National Research Center "Kurchatov Institute", Moscow, Russia*

³*MIREA – Russian Technological University, Moscow, Russia*

Abstract. The aim was to characterize morphological and functional changes in the placenta in mid-pregnancy when modeling experimental preeclampsia and evaluate the model for validity. **Material and methods.** The study was conducted on 12–14-week-old mice of the inbred CBA, DBA/2, Balb/c lines. Uncomplicated pregnancy was modeled using the ♀CBA×♂Balb/c combination, preeclampsia was reproduced by the ♀CBA×♂DBA/2 combination and the introduction of 0.1 ml of 0.9% NaCl solution of beta-heptylglycoside muramyl dipeptide (C7MDP) intraperitoneally at the dose of 25 µg per 1 animal on days 5 and 7 of gestation (DG). On day 14 of gestation, the frequency of fetal resorption and the level of proteinuria were determined, and the placentas were dissected. Placenta preparations were stained with hematoxylin and eosin. Freshly isolated placenta was also examined using scanning electron microscopy, placenta homogenate was used to measure ex vivo cytokine production using flow cytometry. After birth of the offspring, the fetuses were weighed on the 1st day of life and the crown-rump length was measured. The obtained results were statistically processed using the Sigma Stat 3.5 program. **Results.** The proteinuria level was 0.1 (0.0; 0.1) g/l in cases of uncomplicated pregnancy and 1.0 (1.0; 3.0) g/l in pregnancy complicated by preeclampsia. On the 14th day of pregnancy, the resorption rate in cases of the uncomplicated pregnancy group was 12.9%, in group of experimental preeclampsia we revealed 39.34% ones. Morphometric study showed intrauterine growth retardation of the fetuses in the experimental preeclampsia group. Our study of cytokines estimating in placental homogenates showed that pregnancy complicated by experimental preeclampsia was accompanied by significant increase in the level of the proinflammatory cytokine IL-1, as well as decrease in the pleiotropic cytokines IL-4 and IL-6 and anti-inflammatory IL-10. Using light and scanning electron microscopy we found morphological and functional changes in the placenta in experimental preeclampsia reflecting the signs of placental insufficiency. **Conclusion.** The changes we observed allow us to classify the considered model of preeclampsia as one of the most adequate at present. Having high reproducibility and validity, it can contribute to the search for new diagnostic and therapeutic targets for this pregnancy complication.

Keywords: pregnancy; preeclampsia; placenta; placental insufficiency; fetal growth retardation; cytokines

Conflict of interests: the authors declare no conflict of interests.

Funding: the study was conducted within the framework of the State assignment "Study of the main mechanisms of formation of violations of reproductive health of the family FGFZ-2025-0005".

For citation: Artem'eva K.A., Ponomarenko E.A., Patsaev T.D., Kuznetsova E.V., Kondashevskaya M.V., Mnikhovich M.V., Deev R.V., Bochkov V.V., Nizyaeva N.V., Demidova A.S. Morphofunctional characteristics of the placenta in experimental preeclampsia. *Journal of Anatomy and Histopathology.* 2025. V. 14, №1. P. 21–28. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2025-14-1-21-28>

Введение

Преэклампсия (ПЭ) является опасным осложнением беременности. Ее распространенность составляет 2–8% от всех беременностей и вызывает серьезные осложнения, как у матери, так и у плода, вплоть до летального исхода. ПЭ определяется как развившиеся de novo артериальная гипертензия, протеинурия и полиорганная недостаточность, а также маточно-плацентарная дисфункция, приводящая к задержке внутриутробного развития (ЗВУР) плода, возникающие между 20-й неделями гестации и 12-й неделями послеродового периода у беременных женщин [9].

Несмотря на десятилетия научных исследований и клинических испытаний, ПЭ и эклампсия остаются «болезнью теорий», при которой множественные, а иногда и перекрывающиеся патологические процессы активи-

руют общий путь развития заболевания. Хотя этиология ПЭ до сих пор не ясна, считается, что такие состояния, как нарушение децидуализации и инвазии трофобласта, дисфункция эндотелия и неадекватный иммунный ответ материнского организма на полуаллогенный плод связаны с последующим нарушением ремоделирования спиральных артерий [8]. Для лучшего понимания этого патологического состояния и выявления потенциальных терапевтических мишеней на доклиническом этапе разрабатываются подходы к моделированию ПЭ у животных. Для исследований in vivo патологии гестации, включая ПЭ, часто используют мелких грызунов. Ключевым преимуществом этих животных является короткий репродуктивный цикл, а также наличие гемохориальной плаценты и трансформации материнских спиральных артерий, аналогичных таковым у человека [4, 16].

Целью нашей работы была характеристика морфологических и функциональных изменений плаценты при моделировании преэклампсии и оценка модели на валидность.

Материалы и методы исследования

Исследование проводили на 12–14-недельных самках мышей инбредной линии СВА (n=65), скрещенных с самцами линий Balb/c (n=8) или DBA/2 (n=8), полученных из питомника лабораторных животных «Пушино», массой тела 25–27 г. Эксперимент осуществляли в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, 1986). Исследование было одобрено на заседании комиссии по биоэтике ФГБНУ НИИ морфологии человека (протокол №23 от 02.03.2020 г.)

Для получения датированной беременности самок СВА в стадии эструса подсаживали на ночь к самцам в отношении 3–4♀:1♂. День появления копулятивной пробки обозначали 1-м днем гестации (ДГ). Для моделирования неосложненной беременности использовали комбинацию ♀СВА×♂Balb/c. ПЭ воспроизводили, как описано К.А. Артемьевой и соавт. при скрещивании самок СВА с самцами линии DBA/2 и введением на 5-й ДГ (завершение имплантации) и 7-й ДГ (до начала формирования плаценты) внутривбрюшинно по 0,1 мл 0,9% раствора NaCl бета-гептилгликозида мурамилдипептида (С7МДП) в дозе 25 мкг на 1 животное (≈ 1 мг/кг) [1]. Всего в исследовании приняли участие 30 самок с неосложненной беременностью и 35 самок с экспериментальной ПЭ.

На 14-й ДГ часть мышей (n=15 в каждой группе), выводили из эксперимента путем цервикальной дислокации под эфирным наркозом. Для определения частоты резорбции плодов проводили макроскопическое исследование маток. У самок выделяли рога матки и определяли уровень частоты резорбции эмбрионов по формуле:

$$P = \text{Рез}/(\text{Рез} + \text{Э}) \times 100\%,$$

где P – процент резорбированных эмбрионов по отношению к общему числу эмбрионов, Рез – количество резорбированных эмбрионов и Э – количество жизнеспособных эмбрионов. После рождения потомства плоды в 1-й день жизни взвешивали и измеряли копчиково-теменной размер (КТР).

Плаценту фиксировали в 10% нейтральном формалине, заливали в парафин. Затем изготавливали срезы толщиной 5–7 мкм и окрашивали их гематоксилином и эозином. Препараты плаценты изучали на микроскопе Leica DM 2500 с цифровой фотокамерой при помощи программы ImageScoreM (Leica Microsystems GmbH, Германия). Для каждой группы исследовали не

менее 15 плацент. В каждом случае оценивали весь срез.

Определение белка в моче проводили на 14-й ДГ с помощью индикаторных полосок «Урибел» (Биосенсор АН ООО, РФ). Мочу собирали путем высаживания мышей на решетку чистой клетки без наполнителя. Диапазон определяемых концентраций белка в моче составлял 0,0–10,0 г/л.

Образцы свежely выделенной на 14-й ДГ плаценты помещались в камеру растрового электронного микроскопа (РЭМ) Versa 3D DualBeam (ThermoFisher Scientific, США). Для получения изображений использовался режим естественной среды – EPЭМ, при котором давление в камере РЭМ опускалось до 1228 Па, при температуре 10°C и начальной влажности 100% с последующим снижением до 50% для уменьшения шумов получаемых изображений и выявления дополнительных морфологических особенностей изучаемых материалов. Изображения получены с помощью детектора вторичных электронов GSED (Gaseous Secondary Electron Detector) в режиме EPЭМ при ускоряющем напряжении 10 кВ и силе тока 93 пА. Для каждой группы исследовали по 5 плацент.

Плаценты, выделенные на 14-й ДГ, измельчали с помощью пестика для микроцентрифужной пробирки (ООО «БиоЛанта», РФ) в растворе Хенкса, pH 7,2 (ПанЭко, Россия), с добавлением 1 таблетки смеси ингибиторов протеаз / 10 мл «Complete Mini protease inhibitor cocktail» («Roche Diagnostics», США): 100 мг ткани в 1,0 мл раствора. Клетки лизировали двукратной заморозкой–разморозкой. После этого их центрифугировали при 12000 об/мин в течение 5 минут. Супернатанты собирали в объеме 0,5 мл. Затем их хранили при -72°C до использования. Для каждой группы исследовали по 15 плацент.

Концентрацию интерлейкинов (ИЛ) – 1 α , 6, 10, 4 определяли в надосадочной жидкости лизата клеток плаценты с использованием набора Mouse Th1/Th2 10 plex (BenderMedSystems, Австрия) на приборе Cytomics FC500 (Beckman Coulter, США) с помощью программы FlowCytomix Pro (Beckman Coulter, США).

Данные анализировали с помощью программы Sigma Stat 3.5 (Systat Software, Inc.). Характер распределения оценивали с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Использовали непараметрический U-критерий Манна–Уитни для парных сравнений. Для сравнения долей применяли z-критерий с коррекцией Йейтса. Результаты представляли в виде медианы и квартилей. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Уровень протеинурии составил 0,1 (0,0;0,1) г/л при неосложненной и 1,0 (1,0;3,0) г/л при осложненной ПЭ

Таблица 1/Table 1

Характеристика уровня резорбции и морфометрические показатели плодов при неосложненной и осложненной преэклампсией беременности
Characterization of the resorption level and fetal mass and height indices in uncomplicated and preeclampsia complicated pregnancies

Показатель	Неосложненная беременность	Преэклампсия	p-value
	14-й ДГ		
	Псамок=15	Псамок=15	
Общее число эмбрионов	62	61	p=0,002
Число резорбированных эмбрионов	8	24	
Уровень резорбции, %	12,9	39,34	
	1-е сутки после рождения		
	Псамок=15 Пплодов=58	Псамок=20 Пплодов=53	
Длина тела плодов, см, (Me (Q1;Q3))	2,50 (2,30; 2,50)	2,3 (2,3; 2,38)	p=0,021
Масса тела плодов, г, (Me (Q1;Q3))	1,60 (1,37;1,70)	1,35 (1,21;1,48)	p=0,004



Рис. 1. Матка и плацента мыши на 14-й день гестации. Черными стрелками отмечены резорбированные фетоплацентарные единицы, белые стрелки указывают на жизнеспособные эмбрионы в правом роге матки.

Fig. 1. Mouse uterus and placenta at 14 day of gestation. Black arrows indicate resorbed fetoplacental units, white arrows indicate viable embryos in the right uterine horn.

беременности ($p < 0,001$), отражая один из основных признаков этой патологии (табл. 1).

На 14-й ДГ частота резорбции в группе неосложненной беременности составляла 12,9%, с ПЭ – 39,34% (табл. 1). Фетоплацентарные единицы, подвергшиеся резорбции, были черными, маленького размера, эмбрион и плацента не дифференцировались. Развивающиеся эмбрионы были розовыми, крупными; четко визуализировалась дискоидная плацента розово-красного цвета (рис. 1).

Морфометрическое исследование показало значимое отставание длины тела и массы плодов от беременности с моделированной ПЭ в сравнении с неосложненной (табл. 1), что подтверждает задержку развития плода, характерную для тяжелой ПЭ [5].

Плацента при неосложненной беременности имела характерное строение с четко вы-

раженным слоем гигантских клеток трофобласта (ГКТ), переходной зоной спонгиозного трофобласта и ячеистым лабиринтом с равномерно заполненными эритроцитами материнскими лакунами и эритроцитами – плодными сосудами. Напротив, плацента при экспериментальной ПЭ отличалась тонким, прерывистым слоем ГКТ, инфильтрированным лейкоцитами, избыточным кровенаполнением и застоем крови в материнских лакунах. Отмечали избыточный рост трофобластических балок в лабиринте, вследствие чего как материнский, так и плодный компоненты лабиринта оказывались «замурованы» в них (рис. 2).

При проведении РЭМ плаценты от неосложненной беременности отмечали, что ее материнская поверхность была гладкой, с большим количеством равномерно расположенных пиноподоподобных образований. Трофобласт лабиринта характеризовался умеренно фенестрированной гладкой поверхностью с широкими и глубокими ходами сосудов. Плацента при осложненной ПЭ беременности характеризовалась тем, что на ее материнской поверхности пиноподоподобные образования располагались хаотично и были уплощены, наблюдались отложения тромботических масс (рис. 3). Подобные цитоплазматические расширения, называемые децидуальными гранулами, были обнаружены на поверхности децидуальных клеток на ранней стадии беременности F. Кага и соавт. В то время как куполообразные децидуальные гранулы были отмечены в группе неосложненной беременности, в группе невынашивания беременности преобладали неправильно сформированные и более плоские гранулы, что свидетельствовало о раннем нарушении влияния децидуального окружения [10].

Трофобласт лабиринта в группе с ПЭ характеризовался тромботическими отложениями, затрудняющими визуализацию

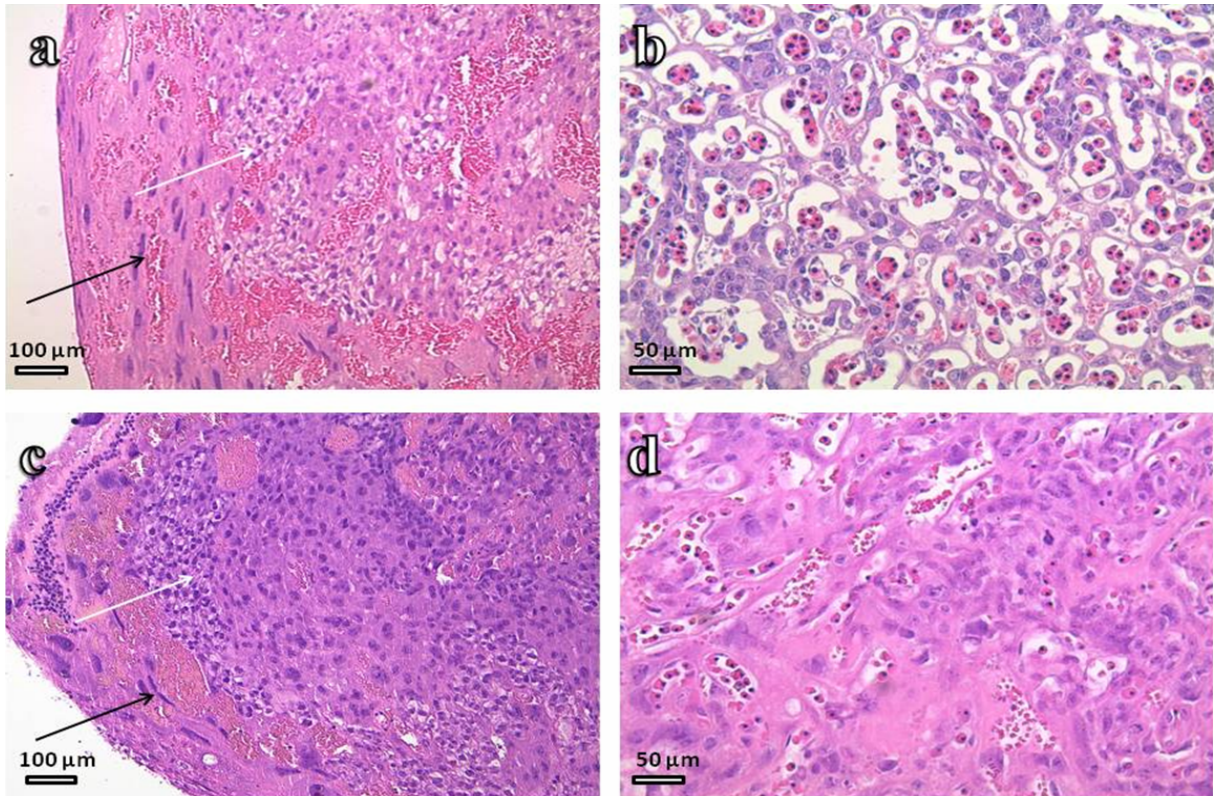


Рис. 2. Плацента мыши на 14-й день гестации. Черные стрелки – слой гигантских клеток трофобласта, белые стрелки – спонгиозотрофобласт; а, с – структура плаценты, $\times 100$, b, d – лабиринт плаценты, $\times 200$; а, b – неосложненная беременность, с, d – беременность, осложненная преэклампсией. Окраска гематоксилином и эозином.

Fig. 2. Mouse placenta on the 14th day of gestation. Black arrows – trophoblast giant cell layer, white arrows – spongiotrophoblast; а, с – structure of the placenta, $\times 100$, b, d – placenta labyrinth, $\times 200$; а, b – uncomplicated pregnancy, с, d – pregnancy complicated by preeclampsia. Hematoxylin and eosin staining.

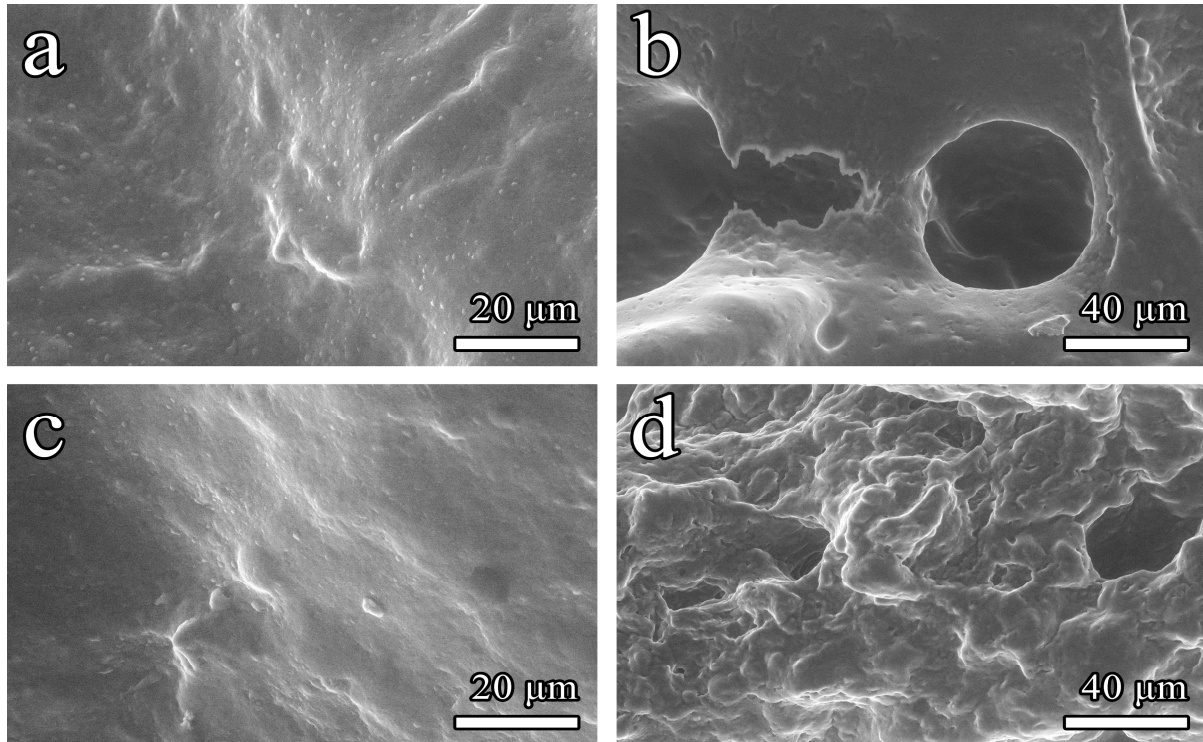


Рис. 3. РЭМ изображения материнской поверхности и лабиринта плаценты мыши. Обозначения: а, с – материнская поверхность плаценты, $\times 1000$, b, d – лабиринт плаценты, $\times 2000$; а, b – неосложненная беременность, с, d – беременность, осложненная преэклампсией.

Fig. 3. SEM images of the maternal surface and labyrinth of the mouse placenta. Designations: а, с – maternal surface of the placenta, $\times 1000$; b, d – placental labyrinth, $\times 2000$; а, b – uncomplicated pregnancy, с, d – pregnancy complicated by preeclampsia.

Таблица 2/Table 2

Уровень цитокинов в плаценте мыши на 14 день гестации
Cytokine levels in the mouse placenta on day 14 of gestation

Цитокины, пг/мл	ИЛ-1	ИЛ-4	ИЛ-6	ИЛ-10
Неосложненная беременность	598,29 (462,25;686,36)	43,74 (40,0; 52,4)	59,81 (43,0; 74,89)	274,71 (260,1; 326,19)
Преэклампсия	1059,84 (671,13;1646,34)	40,35 (36,54; 41,33)	42,21 (34,74; 53,30)	226,77 (173,58; 258,71)
p-value	p=0,012	p=0,047	p=0,03	p=0,003

фенестр, и узкими ходами сосудов, аналогично выявленным при световой микроскопии срезов, окрашенных гематоксилином и эозином. Показано, что ЗВУР плода при патологии беременности сопровождается значительной гетерогенностью поверхности, выявляемой при сканирующей микроскопии [2, 15].

Наше исследование цитокинов в гомогенатах плаценты показало, что беременность, осложненная экспериментальной ПЭ, сопровождалась почти двукратным повышением уровня провоспалительного цитокина ИЛ-1, а также умеренным, но значимым снижением плейотропных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-6 и противовоспалительного ИЛ-10 (табл. 2).

Известно, что ИЛ-1, продуцируемый активированными иммунными и неиммунными клетками, является главным медиатором воспаления в маточно-плацентарной зоне. В течение беременности ИЛ-1 продуцируют преимущественно клетки децидуальной оболочки, а также клетки трофобласта фетального происхождения. ИЛ-1 регулирует инвазию трофобласта и индуцирует апоптоз [13]. Его секреция и связывание с рецепторным комплексом приводит к активации провоспалительного каскада, включая продукцию ФНО α , ИФН- γ , ИЛ-2, ИЛ-12 [7]. ИЛ-6 стимулирует инвазию и миграцию трофобласта и вносит вклад в ремоделирование спиральных артерий. Он может усиливать воспалительный ответ, а также функционировать как противовоспалительный цитокин, подавляя ФНО. При беременности ИЛ-6 продуцируют клетки децидуальной оболочки и фетальные клетки плаценты [12, 14]. В середине беременности мать, плацента и плод находятся в симбиозе, где преобладает противовоспалительное микроокружение Th2 типа, способствующее нормальному росту и развитию плода и защищающее мать и плод от возможных инфекций [13]. Макрофаги, децидуальные натуральные киллерные клетки и регуляторные Т-клетки секретируют противовоспалительные цитокины, поддерживая функцию трофобласта, рост и развитие плода, контролируя иммунные и эндокринные механизмы [11]. ИЛ-10 – мощный иммунорегуляторный противовоспалительный цитокин, продуцируемый как иммунными, так и неиммунными (клетками трофобласта и децидуальной оболочки) клетками. Он играет важную роль в поддержании баланса между про- и противовоспалитель-

ным микроокружением в маточно-плацентарной зоне, подавляя экспрессию провоспалительных цитокинов и усиливает В-клеточный иммунный ответ и продукцию антител. ИЛ-10 способствует развитию эмбриона, поддерживая материнско-фетальную толерантность [3]. ИЛ-4 – плейотропный противовоспалительный цитокин, супрессирующий провоспалительный ответ через отмену экспрессии ИФН- γ . ИЛ-4 участвует в индукции Th2 ответа и играет важную роль в поддержании регуляторных Т-клеток, необходимых для успешной беременности [6]. В нашем случае явная недостаточность противовоспалительных эффектов ИЛ-4, 6 и 10, очевидно, способствовала разрушительному действию ИЛ-1, прогрессированию плацентарной недостаточности, ЗВУР и, в некоторых случаях, гибели эмбриона.

Заключение

Наблюдаемые нами изменения в уровне протеинурии, признаки развития плацентарной недостаточности и задержки внутриутробного развития плодов позволяют отнести рассматриваемую модель преэклампсии к одной из наиболее адекватных в настоящее время. Она сочетает в себе многие ключевые патогенетические звенья преэклампсии, такие как протеинурию, провоспалительный локальный статус в плаценте, нарушение фетоплацентарного кровообращения и плацентарную недостаточность, задержку внутриутробного развития плода и иммунологические нарушения.

Обладая высокой воспроизводимостью и валидностью, модель преэклампсии может способствовать в поиске новых диагностических и терапевтических мишеней для этого грозного заболевания.

Список источников / References

1. 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 абортax у мышей. *Клин. эксп. морфология*. 2023;12(4):53–61. Artemyeva KA, Stepanova II, Nizyaeva NV, Boltovskaya MN, Bogdanova IM, Stepanov AA,

- Kondashevskaya MV, Ponomarenko EA. 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.
2. Burton GJ. Scanning electron microscopy of intervillous connections in the mature human placenta. *J. Anat.* 1986;147:245–254.
 3. Cheng SB, Sharma S. Interleukin-10: a pleiotropic regulator in pregnancy. *American Journal of Reproductive Immunology.* 2015;73(6):487–500. doi:10.1111/aji.12329.
 4. Clark DA. On use of animal models. *Emerg Top Life Sci.* 2020;4(2):207–227. doi: 10.1042/ETLS20200042.
 5. Fruci S, Salvi S, Moresi S, Gallini F, Dell'Aquila M, Arena V, Di Stasio E, Ferrazzani S, De Carolis S, Lanzone A. Pravastatin for severe preeclampsia with growth restriction: Placental findings and infant follow-up. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2023 Apr;283:37–42. doi: 10.1016/j.ejogrb.2023.01.036.
 6. Gajardo Carrasco T, Morales RA, Pérez F, Terraza C, Yáñez L, Campos-Mora M, Pino-Lagos K. Alarmin' Immunologists: IL-33 as a Putative Target for Modulating T Cell-Dependent Responses. *Front Immunol.* 2015 Jun 2;6:232. doi: 10.3389/fimmu.2015.00232.
 7. Hefler LA, Tempfer CB, Unfried G, Schneeberger C, Lessl K, Nagele F, Huber JC. A polymorphism of the interleukin-1beta gene and idiopathic recurrent miscarriage. *Fertil Steril.* 2001 Aug;76(2):377–9. doi: 10.1016/S0015-0282(01)01914-8.
 8. Jena MK, Sharma NR, Pettit M, Maulik D, Nayak NR. Pathogenesis of Preeclampsia and Therapeutic Approaches Targeting the Placenta. *Biomolecules.* 2020;10(6):953. doi: 10.3390/biom10060953.
 9. 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 Feb;226(2S):S844–S866. doi: 10.1016/j.ajog.2021.11.1356.
 10. Kara F, Cinar O, Erdemli-Atabenli E, Tavil-Sabuncuoglu B, Can A. Ultrastructural alterations in human decidua in miscarriages compared to normal pregnancy decidua. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86(9):1079–86. doi: 10.1080/00016340701505457.
 11. Mor G. Introduction to the immunology of pregnancy. *Immunological Reviews.* 2022;308(1):5–8. doi:10.1111/imr.13102.
 12. Murakami M, Kamimura D, Hirano T. Pleiotropy and specificity: Insights from the interleukin 6 family of cytokines. *Immunity.* 2019;50(4):812–831. doi:10.1016/j.immuni.2019.03.027.
 13. Pantos K, Grigoriadis S, Maziotis E, Pistola K, Xystra P, Pantou A, Kokkali G, Pappas A, Lambropoulou M, Sfakianoudis K, Simopoulou M. The Role of Interleukins in Recurrent Implantation Failure: A Comprehensive Review of the Literature. *Int J Mol Sci.* 2022 Feb 16;23(4):2198. doi: 10.3390/ijms23042198.
 14. Ruiz de Morales JMG, Puig L, Daudén E, Caéete JD, Pablos JL, Martén AO, Juanatey CG, Adán A, Montalbán X, Borrueal N, Ortí G, Holgado-Martín E, García-Vidal C, Vizcaya-Morales C, Martín-Vázquez V, González-Gay MÁ. Critical role of interleukin (IL)-17 in inflammatory and immune disorders: An updated review of the evidence focusing in controversies. *Autoimmun Rev.* 2020 Jan;19(1):102429. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102429.
 15. Srinivasan V, Melbourne A, Oyston C, James JL, Clark AR. Multiscale and multimodal imaging of utero-placental anatomy and function in pregnancy. *Placenta.* 2021;112:111–122. doi: 10.1016/j.placenta.2021.07.290.
 16. Waker CA, Kaufman MR, Brown TL. Current State of Preeclampsia Mouse Models: Approaches, Relevance, and Standardization. *Front Physiol.* 2021;12:681632. doi: 10.3389/fphys.2021.681632.

Информация об авторах

✉ Артемьева Ксения Александровна – канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории патологии репродукции; Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»; пер. Абрикосовский, 2, 119991, Москва, Россия; artemjeva_ksenia@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-1014-752X>
 SPIN 2057-7745

Пonomarenko Елена Алексеевна – канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории иммуноморфологии воспаления; Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»; ponomarenkoea75@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-9672-7145>
 SPIN 7193-7254

Пацаев Тимофей Дмитриевич – научный сотрудник ресурсного центра зондовой и электронной микроскопии НИЦ «Курчатовский институт»; timpatsaev@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-8736-8032>

Кузнецова Екатерина Владимировна – канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории патологии репродукции; Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»; kuznetsovaekvl@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-9861-1878>
 SPIN: 8739-6841

Information about the authors

✉ Kseniya A. Artem'eva – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of Reproductive Pathology Laboratory, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of “Petrovsky National Research Centre of Surgery”; per. Abrikosovskii, 2, 119991, Moscow, Russia
 artemjeva_ksenia@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-1014-752X>
 SPIN 2057-7745

Elena A. Ponomarenko – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of Inflammation Immunomorphology Laboratory, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of “Petrovsky National Research Centre of Surgery”;
 ponomarenkoea75@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-9672-7145>
 SPIN 7193-7254

Timofey D. Patsaev – Researcher, Resource Center of Probe and Electron Microscopy, NRC Kurchatov institute;
 timpatsaev@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-8736-8032>

Ekaterina V. Kuznetsova – Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher of Reproductive Pathology Laboratory, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of “Petrovsky National Research Centre of Surgery”;
 kuznetsovaekvl@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-9861-1878>
 SPIN: 8739-6841

Кондашевская Марина Владиславовна – д-р. биол. наук, главный научный сотрудник лаборатории патологии клетки; Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»; mariluka@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-8096-5974>
SPIN 4421-5225

Мнихович Максим Валерьевич – канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник Центральной патологоанатомической лаборатории; Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»; mnichmaxim@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0001-7147-7912>
SPIN 6975-6677

Деев Роман Вадимович – канд. мед. наук, первый заместитель директора; Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»; romdey@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-8389-3841>
SPIN 2957-1687

Бочков Вячеслав Витальевич – лаборант-исследователь лаборатории патологии репродукции; Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»; vetdoc@anycure.ru
<https://orcid.org/0009-0005-0329-2277>
SPIN 3134-5576

Низяева Наталья Викторовна – д-р мед. наук, зав. лабораторией патологии репродукции; Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»; niziaeva@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-5592-5690>
SPIN 9893-2630

Демидова Анастасия Сергеевна – студент МИРЭА – Российский технологический университет; anastasia131519@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0007-2092-7929>

Marina V. Kondashevskaya – Doct. Sci. (Biol.), Chief Researcher of Cell Pathology Laboratory, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of “Petrovsky National Research Centre of Surgery”; mariluka@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-8096-5974>
SPIN 4421-5225

Maksim V. Mnikhovich – Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of Central Pathology Laboratory, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of “Petrovsky National Research Centre of Surgery”; mnichmaxim@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0001-7147-7912>
SPIN 6975-6677

Roman V. Deev – Cand. Sci. (Med.), First Deputy Director, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of “Petrovsky National Research Centre of Surgery”; romdey@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-8389-3841>
SPIN 2957-1687

Vyacheslav V. Bochkov – Laboratory Research Assistant of Reproductive Pathology Laboratory, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of “Petrovsky National Research Centre of Surgery”; vetdoc@anycure.ru
<https://orcid.org/0009-0005-0329-2277>
SPIN 3134-5576

Natal'ya V. Nizyaeva – Doct. Sci. (Med.), Head of Reproductive Pathology Laboratory, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of “Petrovsky National Research Centre of Surgery”; niziaeva@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-5592-5690>
SPIN 9893-2630

Anastasia S. Demidova – student of MIREA - Russian Technological University; anastasia131519@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0007-2092-7929>

Статья поступила в редакцию 27.10.2024; одобрена после рецензирования 24.02.2025; принята к публикации 24.03.2025.
Submitted 27.10.2024; Revised 24.02.2025; Accepted 24.03.2025.