

УДК 616-091.811

<https://doi.org/10.52420/umj.25.1.29><https://elibrary.ru/HDOGWE>

Морфофункциональные особенности локальной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы эндометрия в условиях предопухолевых и неопластических заболеваний матки

Александра Вадимовна Затворницкая [✉], Евгений Леонидович Казачков, Элла Алексеевна Казачкова

Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

✉ monostyle@list.ru

Аннотация

Актуальность. Интерес к ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС) продиктован необходимостью разработки и доступности эффективной фармакотерапии, направленной на коррекцию сердечно-сосудистых заболеваний. Вместе с тем элементы эндометрия пациенток репродуктивного возраста также экспрессируют все компоненты РААС, ответственные за стимуляцию процессов ангиогенеза, пролиферации и миграции клеток в нормальном эндометрии. При активации и сверхэкспрессии этих компонентов РААС может способствовать аномальной клеточной пролиферации и распространению атипичных клеток, что характерно для карцином эндометрия. Литературные данные по обозначенной проблеме скудны и противоречивы, поэтому изучение особенностей функционирования локальной РААС при предопухоловой и опухолевой патологиях эндометрия представляется актуальным.

Цель — охарактеризовать особенности функционирования локальной РААС матки при железистой гиперплазии различных типов и карциноме эндометрия в сравнительном аспекте.

Материалы и методы. Исследование представляет собой ретроспективный одномоментный одноцентровой анализ образцов слизистой оболочки матки у женщин с предопухолевыми и опухолевыми заболеваниями эндометрия без рандомизации с применением гистологических и иммуногистохимических методов морфологического анализа с дальнейшей статистической обработкой полученных данных с использованием непараметрических критериев.

Результаты. Установлены статистически значимые уровни экспрессии ангиотензинпревращающего фермента 2 (АСЕ2) и прогестерона, характерные для неизменного эндометрия, слизистой оболочки матки при гиперплазии и эндометриоидной аденокарциномы. Полученные результаты коррелируют с литературными данными, при этом модуляция экспрессии АСЕ2 под влиянием прогестерона требует дальнейшего детального изучения.

Заключение. Результаты настоящего исследования могут служить основой для создания программных алгоритмов персонализированного ведения пациенток с предопухолевыми и неопластическими заболеваниями.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия без атипии, гиперплазия эндометрия с атипией, эндометриоидная аденокарцинома, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, прогестероновые рецепторы

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Е. Л. Казачков и Э. А. Казачкова — члены редакционной коллегии «Уральского медицинского журнала»; оба не принимали участия в рассмотрении и рецензировании материала, а также принятии решения о его публикации. А. В. Затворницкая заявляет об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципами этики. Настоящее исследование получило одобрение этического комитета Южно-Уральского государственного медицинского университета (заключение № 6 от 9 сентября 2024 г.). Все этапы исследования осуществлялись в строгом соответствии с этическими принципами, регламентированными Хельсинкской декларацией. Все участницы исследования предоставили письменное анонимное информированное согласие на включение в исследование и использование полученных данных в научных публикациях.

Для цитирования: Затворницкая А. В., Казачков Е. Л., Казачкова Э. А. Морфофункциональные особенности локальной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы эндометрия в условиях предопухолевых и неопластических заболеваний матки // Уральский медицинский журнал. 2026. Т. 25, № 1. С. 29–41. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.25.1.29>. EDN: <https://elibrary.ru/HDOGWE>.

Morpho-Functional Features of The Local Renin-Angiotensin-Aldosterone System of the Uterine Mucosa in Conditions of Uterus Precancer and Neoplastic Diseases

Alexandra V. Zatvornitskaya [✉], Evgeniy L. Kazachkov, Ella A. Kazachkova

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

✉ monostyle@list.ru

Abstract

Introduction. Interest in the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) is driven by the need to develop and make available effective pharmacotherapy aimed at correcting cardiovascular diseases. However, endometrial elements of reproductive-aged patients also express all RAAS components responsible for stimulating angiogenesis, proliferation, and cell migration in the normal endometrium. When activated and overexpressed, the RAAS can promote abnormal cell proliferation and the spread of atypical cells, which is characteristic of endometrial carcinomas. Literary data on this topic are scarce and contradictory, so studying the specific features of local RAAS function in precancerous and malignant endometrial pathology is relevant.

The purpose of the study is to characterize the specific features of the local uterine RAAS in various types of glandular hyperplasia and endometrial carcinoma in a comparative perspective.

Materials and methods. This study involved a retrospective, non-randomized, single-stage analysis of uterine mucosal biopsies from patients with endometrial precancerous and cancerous conditions using histological and immunohistochemical methods. The results were then analyzed using nonparametric statistical methods.

Results. Statistically significant levels of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) and progesterone expression were found, characteristic of the normal endometrium, the uterine mucosa with hyperplasia, and endometrioid adenocarcinoma. These results correlate with published data, although the modulation of ACE2 expression by progesterone requires further detailed study.

Conclusion. The results of this study can serve as a basis for the development of software algorithms for personalized care of patients with precancerous and neoplastic diseases.

Keywords: endometrial hyperplasia without atypia, endometrial hyperplasia with atypia, endometrioid adenocarcinoma, renin-angiotensin-aldosterone system, progesterone receptors

Funding. The authors declare the absence of external funding for the study.

Conflict of interest. Evgeniy L. Kazachkov and Ella A. Kazachkova are editorial board members of *Ural Medical Journal*, and they did not participate in reviewing the material or making a decision about its publication. Alexandra V. Zatvornitskaya declares the absence of obvious or potential conflict of interest.

Conformity with the principles of ethics. This study received approval from the Ethics Committee of the South Ural State Medical University (Conclusion No. 6 dated 9 September 2024). All stages of the study were conducted in strict accordance with the ethical principles governed by the Declaration of Helsinki. All study participants provided written, anonymous informed consent for inclusion in the study and the use of the obtained data in scientific publications.

For citation: Zatvornitskaya AV, Kazachkov EL, Kazachkova EA. Morpho-functional features of the local renin-angiotensin-aldosterone system of the uterine mucosa in conditions of uterus precancer and neoplastic diseases. *Ural Medical Journal*. 2026;25(1):29–41. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.25.1.29>. EDN: <https://elibrary.ru/HDOGWE>.

© Затворницкая А. В., Казачков Е. Л., Казачкова Э. А., 2026

© Zatvornitskaya A. V., Kazachkov E. L., Kazachkova E. A., 2026

Введение

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) представляет собой патологическое состояние, которое сопровождается дерегуляцией пролиферативных процессов в железистых структурах и изменением соотношения железисто-стромальных компонентов эндометриальной ткани, что в современной гинекологии рассматривается как предопухоловое состояние тела матки. Этиопатогенетической основой нарушения циклических морфофункциональных изменений эндометрия при такой патологии считается дисбаланс гормонального воздействия прогестерона (*англ.* progesterone, PR), эстрогенов и продуктов их метаболизма на слизистую оболочку матки [1]. Однако характер структурных преобразований железисто-стромального комплекса эндометрия определяется и дополнительными регуляторными механизмами, включая особенности активности локальной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

На протяжении десятилетий широкий интерес к РААС был продиктован необходимостью разработки и доступности фармакотерапии, направленной на коррекцию сердечно-сосудистых заболеваний. Иные аспекты изучения особенностей локальной РААС связаны, в частности, с признанием ее роли в генезе альтерации тканей, а также их предопухоловой и опухолевой трансформации [2]. Установлено, что эндометрий пациенток репродуктивного возраста экспрессирует все компоненты РААС. Так, ангиотензинпревращающий фермент 2 (*англ.* angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) расщепляет ангиотензин II (*англ.* angiotensin II, Ang II), являющийся мощным вазоконстриктором, до метаболита-вазодилатора, способствующего формированию секреторной трансформации эндометрия во вторую фазу менструального цикла [3]. Кроме того, РААС отвечает за стимуляцию ангиогенеза, пролиферации и миграции клеток в нормальной эндометрии, но при активации и явлениях сверхэкспрессии компонентов этой системы РААС участвует в стимулировании процессов предопухоловой трансформации, распространения атипичных клеток и опухолевой прогрессии в эндометрии [4]. Однако данные литературы по обозначенной проблеме скудны и противоречивы, а значит, изучение особенностей функционирования локальной РААС эндометрия в условиях предопухоловых и опухолевых поражений матки, безусловно, является актуальным.

Цель исследования — охарактеризовать особенности функционирования локальной РААС матки при железистой гиперплазии различных типов и карциноме эндометрия в сравнительном аспекте.

Материалы и методы

Исследование представляет собой одномоментный одноцентровой ретроспективный анализ без использования способов рандомизации с применением комплексного подхода, включающего в себя гистологические, иммуногистохимические (ИГХ) и статистические методы. Морфологический анализ выполнен на клинической базе кафедры патологиче-

ской анатомии и судебной медицины имени профессора В. Л. Коваленко Южно-Уральского государственного медицинского университета (Челябинск). Дизайн исследования разработан в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации и утвержден решением этического комитета представленной выше организации (протокол № 6 от 9 сентября 2024 г.).

Методом неконтролируемой квотной выборки ретроспективно сформирована когорта из 120 пациенток, стратифицированных на 4 исследуемые группы по 30 человек в каждой. В группу 1 вошли женщины с ГЭ без атипии, верифицированной гистологически. Группа 2 состояла из пациенток с ГЭ с атипией (ГЭА), подтвержденной морфологически. Группу 3 составили пациентки с установленным диагнозом эндометриоидной аденокарциномы. Группа 4 (контроль) была представлена женщинами репродуктивного возраста на этапе прегравидарной подготовки, у которых морфологическая картина биоптатов эндометрия соответствовала ранней или средней стадии секреторной фазы менструального цикла.

Критерии включения в исследование: женщины репродуктивного возраста в диапазоне 18–45 лет; наличие оформленного анонимного информированного согласия на участие в исследовательской работе и использование полученных данных в научных публикациях; отсутствие гормонотерапии, в т. ч. приема комбинированных оральных контрацептивных препаратов, на протяжении 6 месяцев до включения в исследование.

Критерии невключения в исследование: морфологически подтвержденный аденомиоз; миома матки, подлежащая оперативному вмешательству; экстрагенитальные предопухолевые и опухолевые заболевания.

С использованием ротационного микротомы Microtome A550 (MEDITE Medical GmbH, Германия) изготавливались гистологические срезы толщиной 5 мкм. После процедуры депарафинизации микропрепараты окрашивались гематоксилином и эозином по общепринятой стандартной методике для обзорной световой микроскопии и верификации гистологического диагноза. На последующем этапе с применением автоматизированной системы анализа QuPath 0.3.2 (США) проводилось изучение структурной организации железистых и стромальных элементов эндометрия на цифровых микроскопических изображениях образцов от пациенток исследуемых когорт [5].

ИГХ-исследование образцов проводилось с использованием мышинных поликлональных антител против ACE2 (ABclonal, Китай) и PR (Cell Marque Corp., США) в разведении ready to use в автоматизированном режиме на платформе Ventana Benchmark XT (Ventana Medical Inc., США). Маркером положительной экспрессии изучаемых антигенов служило обнаружение коричневого хромогенного сигнала в ядерных и (или) цитоплазматических компартментах клеток железистых и стромальных структур слизистой оболочки матки. Посредством сканирующего микроскопа Panoramic 250 (3DHISTECH Ltd., Венгрия) нами получены цифровые изображения гистологических препаратов, которые в дальнейшем использовались для количественного анализа иммунопозитивных клеток в автоматизированном режиме. Объективная интерпретация данных ИГХ-анализа проводилась с применением программного пакета ImageJ (США) с модулем IHC Profiler (США). Эта программа обеспечивает спектральное разделение окрашенных структур гистологических препаратов на отдельные цветовые каналы, замещение всех оттенков коричневого окрашивания (хромоген диаминобензидин) псевдоцветными масками и вычисление процентного соотношения позитивного и негативного окрашивания в анализируемом поле. Программа предусматривает четырехуровневую классификацию интенсивности ИГХ-окрашивания:

высокоинтенсивное (*англ.* high positive), позитивное (*англ.* positive), низкоинтенсивное (*англ.* low positive) и негативное (*англ.* negative) [6].

Математико-статистический анализ результатов исследования осуществлялся с использованием программы Statistica 13 (Dell Inc., США). Количественные показатели отражены как медиана (*англ.* median, Me) с указанием 1-го и 3-го квартилей (*англ.* 1st and 3rd quartiles, Q₁ & Q₃). Межгрупповая сравнительная оценка основывалась на непараметрических статистических методах, включая критерий Манна — Уитни. Категориальные переменные анализировались с построением таблиц сопряженности и расчетом χ^2 -критерия Пирсона с коррекцией Йетса. Данные представлены как абсолютные числа и относительные частоты от общей численности выборки. Пороговое значение статистической значимости определено на уровне $p < 0,050$ [7].

Результаты

По результатам ИГХ-исследования у пациенток с ГЭ без атипии (группа 1) регистрировалась экспрессия ACE2 в цитоплазматическом компоненте клеток покровного эпителия, желез и стромы эндометрия (рис. 1). Доля иммунопозитивных клеток составила 46,51 % [42,88 %; 53,31 %]. При этом 1,3 % [0 %; 2,2 %] клеток имели высокую интенсивность окрашивания; 13,00 % [7,55 %; 19,50 %] — умеренную; большая часть — 32,21 % [26,54 %; 39,80 %] — низкую. 53,49 % [41,49 %; 58,76 %] клеток в отношении ACE2 были иммунонегативны.

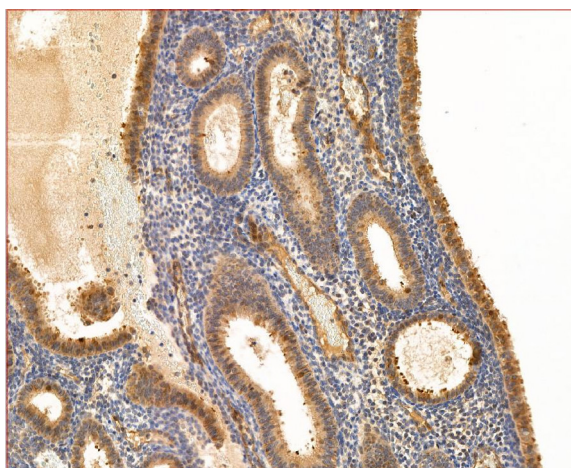


Рис. 1. Экспрессия ACE2 в биоптатах слизистой оболочки матки пациенток с ГЭ без атипии (группа 1). ИГХ-метод с использованием антител в отношении ACE2, полимеразная детекционная тест-система, $\times 200$

Как видно на рис. 1, иммунопозитивные клетки располагались преимущественно в покровном эпителии либо были представлены glandулоцитами эндометриальных желез, чаще отличались наличием иммунопозитивных клеток умеренной и низкой интенсивности окрашивания. При этом стромальные клеточные элементы в отношении ACE2 были преимущественно иммунонегативными, среди них встречались лишь единичные иммунопозитивные клетки. При анализе экспрессии рецепторов PR каждая вторая клетка в биоптатах эндометрия группы 1 была иммунопозитивной с преимущественной ядерной экспрессией маркера. Иммунопозитивные клетки большей частью концентрировались в стромальном компартменте слизистой оболочки матки, а также ядрах glandулоцитов желез. Так, доля

иммунонегативных клеток составила 39,72 % [31,43 %; 43,30 %]. Однако 60,28 % [51,20 %; 62,32 %] клеток были иммунопозитивными, при этом в 1,16 % отмечена экспрессия высокой интенсивности; 19,72 % — средней; 39,40 % — низкой: регистрировалось умеренное ядерное окрашивание клеток желез, а клеточные элементы стромы реагировали с маркером PR слабее (рис. 2).

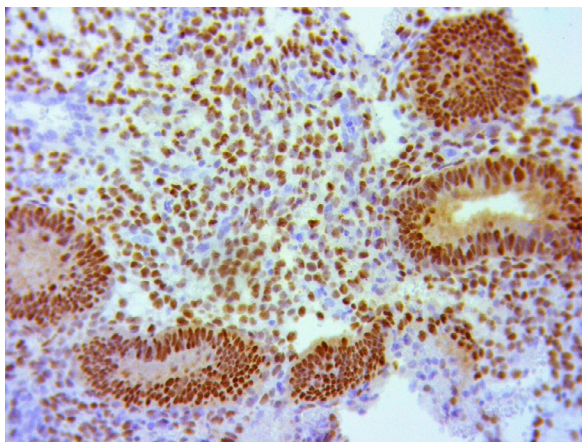


Рис. 2. Экспрессия PR в биоптатах слизистой оболочки матки пациенток с ГЭ без атипии (группа 1). ИГХ-метод с использованием антител в отношении PR, полимеразная детекционная тест-система, $\times 400$

В ходе ИГХ-анализа образцов слизистой оболочки матки пациенток группы 2 (женщин с ГЭА) отмечена экспрессия ACE2 в 19,35 % [11,22 %; 27,11 %] клеток. При этом 0,19 % [0 %; 2,20 %] клеток отличались высокой интенсивностью окрашивания; 3,09 % [1,27 %; 5,64 %] — умеренной; 16,07 % [28,76 %; 39,01 %] — низкой. Экспрессия носила преимущественно цитоплазматический характер и концентрировалась прежде всего в надъядерной фракции цитоплазмы клеток, обращенной к просвету эндометриальных желез. В строме эндометрия метка ACE2 зарегистрирована в единичных клетках. Всего иммунонегативными были 80,65 % [73,33 %; 82,28 %] клеток желез и стромы (рис. 3).

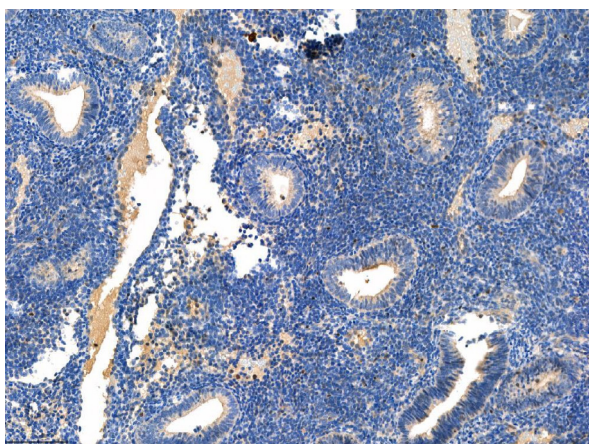


Рис. 3. Экспрессия ACE2 в биоптатах слизистой оболочки матки пациенток с ГЭА (группа 2). ИГХ-метод с использованием антител в отношении ACE2, полимеразная детекционная тест-система, $\times 200$

Анализ экспрессии PR в биоптатах пациенток группы 2 показал, что в 35,12 % [29,12 %; 38,31 %] случаев наблюдалась ядерная экспрессия ИГХ-маркера в немногочисленных клетках стромы, желез и покровного эпителия, ближе к просвету желез (рис. 4). При этом доля иммунопозитивных клеток с высокой интенсивностью окрашивания составляла 0,01 % [0 %; 1,30 %]; умеренной — 0,50 % [0 %; 2,30 %]; низкой — 34,61 % [26,11 %; 38,62 %]. В 64,88 % клеток экспрессия PR не наблюдалась вовсе.

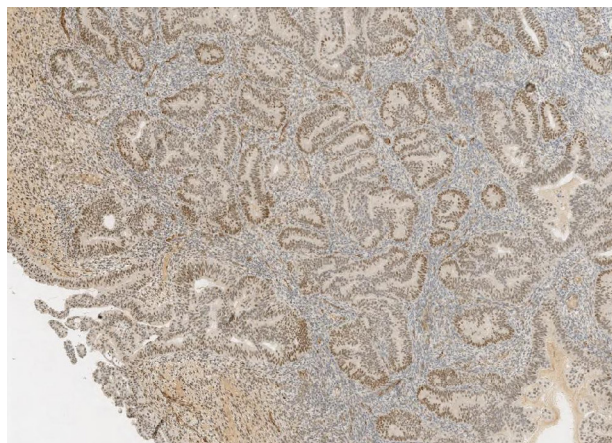


Рис. 4. Экспрессия PR в биоптатах слизистой оболочки матки пациенток с ГЭА (группа 2). ИГХ-метод с использованием антител в отношении PR, полимеразная детекционная тест-система, $\times 200$

При изучении экспрессии ACE2 в образцах слизистой оболочки матки у женщин с эндометриоидной аденокарциномой (группа 3) в большинстве случаев — 56,31 % [50,21 %; 63,22 %] — регистрировалась экспрессия маркера по всей площади биоптата с преимущественной концентрацией маркера в glanduloцитах желез: высокая интенсивность ИГХ-окрашивания отмечена в 0,10 % [0 %; 5,67 %] клеток; умеренная — 12,63 % [8,78 %; 19,98 %]; низкая — 43,58 % [32,39 %; 52,01 %]. 43,69 % [32,22 %; 51,21 %] клеток были верифицированы как иммунонегативные (рис. 5).

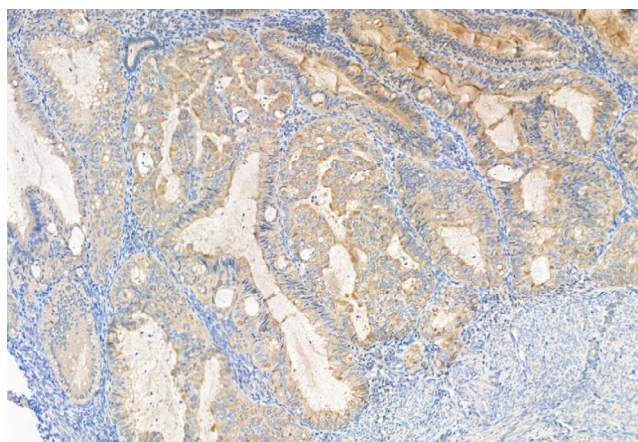


Рис. 5. Экспрессия ACE2 в биоптатах слизистой оболочки матки пациенток с эндометриоидной аденокарциномой (группа 3). ИГХ-метод с использованием антител в отношении ACE2, полимеразная детекционная тест-система, $\times 200$

По результатам автоматического ИГХ-анализа образцов эндометрия в отношении PR у пациенток группы 3 отмечено визуально слабо различимое коричневое окрашивание ядерного компонента эндометриальных желез. Однако ввиду слабой интенсивности окрашивания абсолютное большинство клеток оценивалось программным обеспечением ImageJ с плагином IHC Profiler как иммунонегативные — 91,79 % [90,23 %; 98,21 %]. Зарегистрировано 0,03 % [0 %; 0,10 %] клеток с высокой степенью ИГХ-окрашивания; 0,23 % [0 %; 0,40 %] — умеренной; 7,95 % [6,55 %; 9,12 %] — низкой (рис. 6).

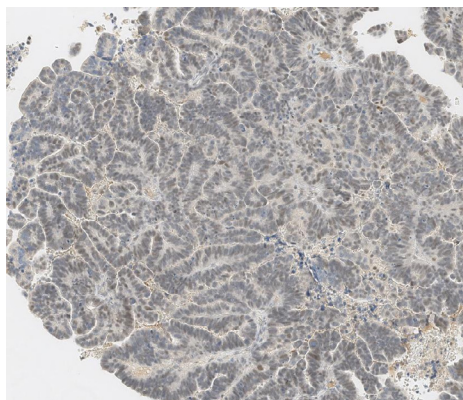


Рис. 6. Экспрессия PR в биоптатах слизистой оболочки матки пациенток с эндометриоидной аденокарциномой (группа 3). ИГХ-метод с использованием антител в отношении PR, полимеразная детекционная тест-система, $\times 200$

Анализ особенностей экспрессии в отношении ACE2 в биоптатах слизистой оболочки матки женщин группы 4 показал, что цитоплазма большинства клеток покровного эпителия, стромы и glanduloцитов желез — 62,31 % [58,51 %; 72,31 %] — оказалась иммунопозитивной в отношении этого маркера: ACE2 был равномерно распределен как в железистом, так и стромальном компартментах эндометрия: доля иммунопозитивных клеток высокой интенсивности ИГХ-окрашивания составляла 4,13 % [0,23 %; 5,66 %]; умеренной — 40,26 % [29,03 %; 49,12 %]; высокой — 17,92 % [9,13 %; 23,34 %]. При этом 37,69 % [29,32 %; 42,98 %] клеток от общего числа были иммунонегативными в отношении ACE2 (рис. 7).

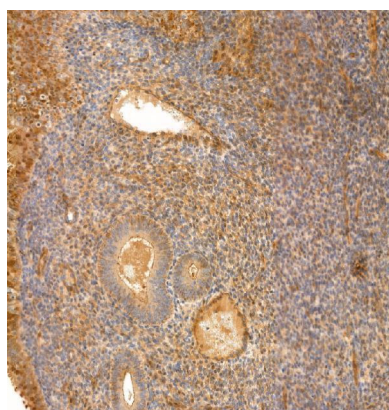


Рис. 7. Экспрессия ACE2 в биоптатах слизистой оболочки матки пациенток с эндометрием фазы секреции (группа 4). ИГХ-метод с использованием антител в отношении ACE2, полимеразная детекционная тест-система, $\times 200$

При изучении экспрессии PR в образцах эндометрия пациенток группы 4 в 90,54 % [76,32 %; 93,21 %] наблюдалась ядерная экспрессия указанного маркера. При этом доля иммунопозитивных клеток с высокой интенсивностью окрашивания составляла 8,92 % [2,33 %; 13,43 %]; умеренной — 46,88 % [37,75 %; 53,23 %]; низкой — 34,74 % [26,61 %; 38,68 %]. В 9,46 % [8,34 %; 17,23 %] клеток экспрессия PR не наблюдалась (рис. 8).

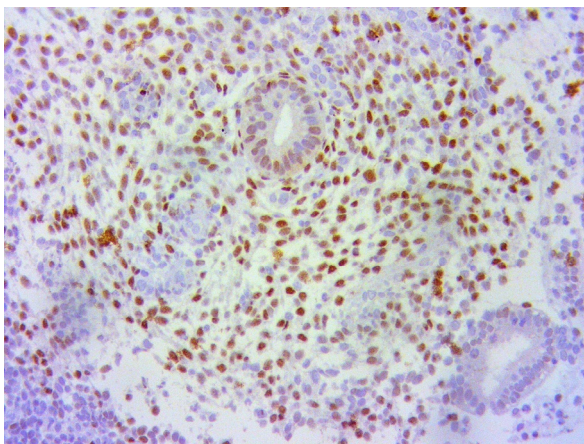


Рис. 8. Экспрессия PR в биоптатах слизистой оболочки матки пациенток с эндометрием фазы секреции (группа 4). ИГХ-метод с использованием антител в отношении PR, полимеразная детекционная тест-система, $\times 200$

Данные сопоставительного анализа экспрессии ACE2 в клеточных элементах слизистой оболочки матки по группам исследования представлены в таблице. Согласно полученным результатам, в ходе ИГХ-исследования выявлены статистически достоверные различия в уровне экспрессии ACE2 в эндометриальной ткани с градиентным снижением от физиологического эндометрия в фазу секреции — 62,31 % [58,51 %; 72,31 %] — к ГЭ без атипии — 46,51 % [42,88 %; 53,31 %] — и далее к ГЭА — 19,35 % [11,22 %; 27,11 %]. Сходная тенденция отмечена при анализе экспрессии рецепторов PR: 90,54 % [76,32 %; 93,21 %] в группе контроля; 50,43 % [23,34 %; 58,32 %] — группе 1; 35,12 % [22,33 %; 42,87 %] — группе 2. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена между показателями экспрессии ACE2 и PR в эндометриальной ткани равнялся 0,62, что указывает на умеренную положительную корреляционную связь между представленными параметрами. Полученные результаты корреспондируют с литературными данными, при этом модуляция экспрессии ACE2 под влиянием PR требует дальнейшего детального изучения.

Таблица

Данные сопоставительного ИГХ-исследования показателей экспрессии ACE2 и PR в образцах слизистой оболочки матки (%), Me [Q1; Q3]

ИГХ-маркер	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	<i>p</i>
ACE2	46,51 [42,88; 53,31]	19,35 [11,22; 27,11]	56,31 [43,52; 62,61]	62,31 [58,51; 72,31]	$p_{1:2} = 0,031$ $p_{1:3} = 0,645$ $p_{1:4} = 0,041$ $p_{2:3} = 0,042$ $p_{2:4} = 0,044$ $p_{3:4} = 0,649$

Окончание табл.

ИГХ-маркер	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	<i>p</i>
PR	50,43 [23,34; 58,32]	35,12 [22,33; 42,87]	8,21 [7,63; 12,33]	90,54 [76,32; 93,21]	$p_{1:2} = 0,044$ $p_{1:3} = 0,031$ $p_{1:4} = 0,032$ $p_{2:3} = 0,045$ $p_{2:4} = 0,037$ $p_{3:4} = 0,021$

У пациенток с эндометриоидной аденокарциномой (группа 3) составляющая ACE2-иммунопозитивных клеток оказалась равной 56,31 % [43,52 %; 62,61 %], тогда как доля PR-позитивных клеток составила 8,21 % [7,63 %; 12,33 %]. С учетом выявленных закономерностей, мы, как и другие авторы [2, 7–9], полагаем, что гиперактивность РААС может потенцировать опухолевую прогрессию посредством активации медиаторов, влияющих на процессы пролиферации, неоангиогенеза, клеточной миграции, клеточного и тканевого атипизма, инвазии. Результаты настоящего исследования могут служить основой для создания программных алгоритмов персонализированного ведения пациенток с предопухолевыми и неопластическими заболеваниями.

Обсуждение

РААС представляет собой сложную сеть предшественников, пептидов, ферментов и рецепторов, которая включает в себя эндокринную и локальную (паракринную или аутокринную) системы [8–12]. Путь РААС состоит из каскада предшественников, которые трансформируются различными ферментами в биоактивные конечные продукты [13]. Классическая циркуляторная (эндокринная) РААС имеет первостепенное значение в гомеостазе жидкостей и электролитов организма, а также регуляции артериального давления [14]. Другими словами, она контролирует работу сердечно-сосудистой системы, почек и надпочечников [15]. Параллельно с этим обширная локальная (паракринная) РААС играет важную роль в перестройке и трансформации тканей, включая пролиферацию, гиперплазию и гипертрофию клеток [11, 12], ангиогенез и апоптоз [16]. Имеются описания экспрессии и регуляции активных компонентов РААС в большинстве органов и тканей [17–19], включая различные отделы репродуктивного тракта человека [20–22].

ACE2 представляет собой ключевой фермент, осуществляющий метаболическое превращение Ang II в Ang-(1–7); последние выполняют критическую роль в регуляции функциональной активности органов женской репродуктивной системы. Гомеостатический баланс между Ang II и Ang-(1–7) обеспечивает контроль процессов эндометриальной регенерации и сократительной активности миометрия [23, 24]. Ang II стимулирует пролиферативную активность эпителиальных и стромальных клеточных элементов эндометрия, активирует фибробластические клетки, потенцирует стероидогенез, регулирует процессы фолликулогенеза и атрезии, созревание ооцитов, десквамацию и регенерацию эндометриальной выстилки посредством вазоконстрикторного воздействия на спиральные артерии. Напротив, Ang-(1–7) функционирует как антагонист эффектов Ang II, проявляя антифибротические, вазодилаторные и антипролиферативные свойства, а также способствуя овуляторным процессам [25]. Следовательно, дисфункция ACE2, включая снижение экспрессии этого фермента, может приводить к нарушению равновесия в системе Ang II/Ang-(1–7), что способствует развитию

патологических изменений в процессах фолликулогенеза и лютеогенеза, дисфункции желтого тела и формированию гиперпластических процессов в эндометрии [26].

Согласно литературным данным [3], ACE2 экспрессируется в нормальной слизистой оболочке матки, причем экспрессия изменяется в зависимости от фазы менструального цикла [16], которая характеризуется и разным уровнем экспрессии PR.

Интерпретация полученных данных настоящего исследования дает основания предполагать существование взаимосвязи между показателями экспрессии ACE2 и PR. Результаты выполненного ИГХ-анализа, представленные в таблице, демонстрируют статистически достоверное изменение экспрессии ACE2 в эндометриальной ткани по градиенту от физиологического эндометрия секреторной фазы к ГЭ без атипии и ГЭА. Аналогичная закономерность выявлена при анализе экспрессии PR. Также определена умеренная положительная корреляционная зависимость между показателями экспрессии ACE2 и PR в эндометрии. Тем не менее следует подчеркнуть, что модуляция экспрессии ACE2 под влиянием PR нуждается в дополнительном изучении: остается открытым вопрос о том, является ли снижение PR-воздействия причиной нарушения функционирования локальной РААС и уменьшения экспрессии ACE2 либо дерегуляция тканевой РААС выступает первичным фактором снижения количества рецепторов PR.

Мы разделяем позицию М. В. Шестаковой [11] относительно того, что гиперактивация РААС может потенцировать неопластическую трансформацию через активацию медиаторов, регулирующих клеточную пролиферацию, неоваскуляризацию, миграционную активность и инвазивные свойства. Считаем, что полученные в ходе настоящего исследования данные могут служить основой для создания программных алгоритмов оценки риска малигнизации предраковых состояний слизистой оболочки матки.

Заключение

В ходе проведенного ИГХ-анализа выявлено статистически достоверное уменьшение показателей экспрессии ACE2 и PR в эндометриальной ткани в последовательности от физиологического эндометрия в стадии секреции к ГЭ без атипии и далее к ГЭА при наличии умеренной положительной корреляционной связи между этими двумя показателями, что требует дальнейшего изучения. В случае эндометриоидной аденокарциномы наблюдалась умеренная экспрессия ACE2 при слабой экспрессии PR. Повышенная активация РААС, возможно, влияет на опухолевую прогрессию, деление клеток, их миграцию и инвазию.

Полученные в ходе настоящего исследования результаты могут послужить фундаментом для создания специализированного программного продукта, применение которого позволит реализовать персонализированную тактику ведения больных с предраковыми и злокачественными процессами эндометрия.

Список источников | References

1. Aganezova NV, Aganezov SS, Gogichashvili KE. Characteristics of endometrial receptivity in women with different endometrial thickness. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2022;16(2):108–121. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.303>.
2. Hassani B, Attar Z, Firouzabadi, N. The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) signaling pathways and cancer: Foes versus allies. *Cancer Cell International*. 2023;23(1):254. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12935-023-03080-9>.
3. Casalechi M, Dela Cruz C, Lima LC, Maciel LP, Pereira VM, Reis FM. Angiotensin peptides in the non-gravid uterus: Paracrine actions beyond circulation. *Peptides*. 2018;101:145–149. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2018.01.012>.

4. Khan NA, ElSORI D, Rashid G, Tamanna S, Chakraborty A, Farooqi A, et al. Unraveling the relationship between the renin-angiotensin system and endometrial cancer: A comprehensive review. *Frontiers in Oncology*. 2023;13:1235418. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1235418>.
5. Bankhead P, Loughrey MB, Fernández JA, Dombrowski Y, McArt DG, Dunne PD, et al. QuPath: Open source software for digital pathology image analysis. *Scientific Reports*. 2017;7:16878. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17204-5>.
6. Rogaczewski P, Janiak M, Borowczak J, Szyllberg Ł. PCMT1 as a prognostic marker in breast cancer. *Clinical and Translational Oncology*. 2025;27(4):1558–1568. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12094-024-03695-y>.
7. Gerasimov AN, Morozova NI. Parametric and nonparametric methods in medical statistics. *Epidemiology and Vaccine Prevention*. 2015;14(5):6–12. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2015-14-5-6-12>.
8. Garcia-Garduño TC, Padilla-Gutierrez JR, Cambrón-Mora D, Valle Y. RAAS: A convergent player in ischemic heart failure and cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(13):7106. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22137106>.
9. Rachow T, Schiffl H, Lang SM. Risk of lung cancer and renin-angiotensin blockade: A concise review. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2021;147(1):195–204. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00432-020-03445-x>.
10. Valentini A, Heilmann RM, Kühne A, Biagini L, De Bellis D, Rossi G. The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS): Beyond cardiovascular regulation. *Veterinary Sciences*. 2025;12(8):777. DOI: <https://doi.org/10.3390/vetsci12080777>.
11. Shestakova MV. The role of the tissue renin-angiotensin-aldosterone system in the development of metabolic syndrome, diabetes mellitus and its vascular complications. *Diabetes mellitus*. 2010;13(3):14–19. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5481>.
12. Zheng MH, Li FXZ, Xu F, Lin X, Wang Y, Xu QS, et al. The interplay between the renin-angiotensin-aldosterone system and parathyroid hormone. *Frontiers in Endocrinology*. 2020;11:539. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00539>.
13. Caputo I, Bertoldi G, Driussi G, Cacciapuoti M, Calò LA. The RAAS goodfellas in cardiovascular system. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(21):6873. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm12216873>.
14. Gutsol LO, Egorova IE. The influence of tissue angiotensins on elements of the cardiovascular system (lecture). *Baikal Medical Journal*. 2024;3(2):71–81. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2024-2-71-81>.
15. Karlovich NV, Mokhort TV, Volchek YA. Renin-angiotensin-aldosterone system: Traditional function and pleiotropic effects of regulation of phosphorus-calcium metabolism. *Medical news*. 2021;(10):22–26. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/TGHHEC>.
16. Zhang X, Zhang Y, Zhang L, Qin C. Overexpression of ACE2 ameliorates A β -induced blood-brain barrier damage and angiogenesis by inhibiting NF- κ B/VEGF/VEGFR2 pathway. *Animal Models and Experimental Medicine*. 2023;6(3):237–244. DOI: <https://doi.org/10.1002/ame2.12324>. Erratum in: *Animal Models and Experimental Medicine*. 2024;7(6):966–967. DOI: <https://doi.org/10.1002/ame2.12489>.
17. Jiang Z, Wang Y, Zhao X, Cui H, Han M, Ren X, et al. Obesity and chronic kidney disease. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*. 2023;324(1):E24–E41. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00179.2022>.
18. Pang Z, Korpela R, Vapaatalo H. Local aldosterone release and CYP11B2 expression in response to angiotensin peptides, glucose, and potassium — an ex vivo study on murine colon. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2024;75(2):185–194. DOI: <https://doi.org/10.26402/jpp.2024.2.07>.
19. Molina-Van den Bosch M, Jacobs-Cachá C, Vergara A, Serón D, Soler MJ. El rol del sistema renina angiotensina a nivel cerebral [The renin-angiotensin system and the brain]. *Hipertensión y Riesgo Vascular*. 2021;38(3):125–132. (In Span.). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hipert.2020.12.001>.
20. Shabaniyan S, Khazaie M, Ferns GA, Arjmand MH. Local renin-angiotensin system molecular mechanisms in intrauterine adhesions formation following gynecological operations, new strategy for novel treatment. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2022;42(6):1613–1618. DOI: <https://doi.org/10.1080/01443615.2022.2036972>.
21. Li SY, Song Z, Yan YP, Li B, Song MJ, Liu YF, et al. Aldosterone from endometrial glands is benefit for human decidualization. *Cell Death & Disease*. 2020;11(8):679. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41419-020-02844-9>.
22. Liu Y, Hao H, Lan T, Jia R, Cao M, Zhou L, et al. Physiological and pathological roles of Ang II and Ang-(1–7) in the female reproductive system. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;13:1080285. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1080285>.
23. Jing Y, Run-Qian L, Hao-Ran W, Hao-Ran C, Ya-Bin L, Yang G, et al. Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system. *Molecular Human Reproduction*. 2020;26(6):367–373. DOI: <https://doi.org/10.1093/molehr/gaaa030>.
24. Zhao S, Sun W, Jiang P. Role of the ACE2/Ang-(1–7)/Mas axis in glucose metabolism. *Reviews in Cardiovascular Medicine*. 2021;22(3):769–777. DOI: <https://doi.org/10.31083/j.rcm2203083>.

25. Cree IA, White VA, Indave BI, Lokuhetti D. Revising the WHO classification: Female genital tract tumours. *Histopathology*. 2020;76(1):151–156. DOI: <https://doi.org/10.1111/his.13977>.
26. Ahmed A, Li XF, Shams M, Gregory J, Rollason T, Barnes NM, et al. Localization of the angiotensin II and its receptor subtype expression in human endometrium and identification of a novel high-affinity angiotensin II binding site. *The Journal of Clinical Investigation*. 1995;96(2):848–857. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI118131>.

Информация об авторах

Александра Вадимовна Затворницкая [✉] — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры патологической анатомии и судебной медицины имени профессора В.Л. Коваленко, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия.

E-mail: monostyle@list.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9245-3749>

Евгений Леонидович Казачков — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии и судебной медицины имени профессора В.Л. Коваленко, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия.

E-mail: doctorkel@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2008-7671>

Элла Алексеевна Казачкова — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия.

E-mail: kazachkovaea@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1175-4479>

Information about the authors

Alexandra V. Zatvornitskaya [✉] — Candidate of Sciences (Medicine), Assistant of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine named after professor V. L. Kovalenko, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.

E-mail: monostyle@list.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9245-3749>

Evgeniy L. Kazachkov — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine named after professor V. L. Kovalenko, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.

E-mail: doctorkel@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2008-7671>

Ella A. Kazachkova — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.

E-mail: kazachkovaea@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1175-4479>

Рукопись получена: 8 декабря 2025. Одобрена после рецензирования: 23 декабря 2025. Принята к публикации: 20 января 2026.

Received: 8 December 2025. Revised: 23 December 2025. Accepted: 20 January 2026.