

УДК 618.39:618.36-018-007]-074-097.1

В.О. Ткаліч

Морфофункціональні зміни плаценти при передчасних пологах: гістологічна та імуногістохімічна оцінка експресії Ki-67

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Ukrainian Journal Health of Woman. 2026. 3(184): 87-96; doi: 10.15574/HW.2026.3(184).8796

For citation: Tkach VO. (2026). Morphofunctional changes of the placenta in preterm birth: histological and immunohistochemical assessment of Ki-67 expression. Ukrainian Journal Health of Woman. 3(184): 87-96. doi: 10.15574/HW.2026.3(184).8796

Передчасні пологи (ПП) залишаються важливою причиною перинатальної захворюваності та смертності. Поєднане вивчення гістологічних змін та експресії Ki-67 дає змогу уточнити морфофункціональний стан плаценти при передчасному завершенні вагітності.

Мета – оцінити гістологічні зміни та експресію Ki-67 у структурах плаценти при ПП у різні терміни гестації.

Матеріали та методи. Обстежено 200 жінок, розроджених у Перинатальному центрі м. Києва протягом 2020–2025 рр. Сформовано чотири групи: I – 22–27 тижнів (n=50), II – 28–33 тижні (n=50), III – 34–36⁶ тижнів (n=50), контрольна – неускладнені пологи в 37–41 тиждень (n=50). Проведено гістологічне (ГД) та імуногістохімічне (ІГХ) дослідження плацент із визначенням експресії Ki-67. Застосовували однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA або критерій Краскела-Волліса, критерій χ^2 Пірсона або точний критерій Фішера; відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати. Встановлено значущі міжгрупові відмінності експресії Ki-67 ($p < 0,01$ – $0,001$). Найвищі показники в більшості структур виявлено в термін 28–33 тижні (15,0–35,0%) із подальшим їх зниженням. Частота фіброзу ворсин ($p = 0,006$) і кальцифікації ($p < 0,001$) зростала зі збільшенням терміну гестації.

Висновки. Морфологічні зміни та проліферативна активність клітин плаценти залежать від гестаційного віку. Зниження експресії Ki-67 і зростання частоти фіброзу та кальцифікації відображають перехід від активного ремоделювання до структурного дозрівання плаценти. Інтерпретація змін при ПП потребує врахування терміну гестації.

Дослідження проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації. Отримано інформовану згоду учасниць.

Конфлікт інтересів відсутній.

Ключові слова: передчасні пологи, плацента, гістологічне дослідження, імуногістохімічне дослідження, Ki-67.

Morphofunctional changes of the placenta in preterm birth: histological and immunohistochemical assessment of Ki-67 expression

V.O. Tkach

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Preterm birth (PTB) remains an important cause of perinatal morbidity and mortality. The combined study of histological changes and Ki-67 expression allows for clarifying the morphofunctional state of the placenta in premature pregnancy termination.

Aim – to evaluate histological changes and Ki-67 expression in placental structures following in PTB at different gestational ages.

Materials and methods. A total of 200 women delivered at the Kyiv Perinatal Center between 2020 and 2025 were examined. Four groups were formed: group I, 22–27 weeks (n=50); group II, 28–33 weeks (n=50); group III, 34–36⁶ weeks (n=50); and the control group – uncomplicated deliveries at 37–41 weeks (n=50). Histological and immunohistochemical examinations of the placentas were performed with the determination of Ki-67 expression. One-way analysis of variance (ANOVA) or the Kruskal-Wallis test, Pearson's χ^2 test or Fisher's exact test were used; differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results. Significant intergroup differences in Ki-67 expression were established ($p < 0.01$ – 0.001). The highest values in most structures were identified at 28–33 weeks (15.0–35.0%), with a subsequent decrease. The frequency of villous fibrosis ($p = 0.006$) and calcification ($p < 0.001$) increased with advancing gestational age.

Conclusions. Placental morphological changes and cellular proliferative activity depend on gestational age. Decreased Ki-67 expression and an increased frequency of fibrosis and calcification reflect the transition from active remodeling to structural maturation of the placenta. Interpretation of changes in PTB requires taking into account the gestational age.

The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained from the participants.

The authors declare no conflicts of interest.

Keywords: preterm birth, placenta, histological examination, immunohistochemical examination, Ki-67.

Передчасні пологи (ПП) залишаються однією з найактуальніших проблем сучасного акушерства та перинатальної медицини. За даними міжнародних епідеміологічних досліджень, щороку у світі реєструється понад 15 млн передчасних народжень, що становить приблизно

10–11% усіх пологів і є провідною причиною неонатальної смертності та тривалої інвалідизації дітей [7,10,21].

Передчасні пологи – це пологи зі спонтанним початком і прогресуванням пологової діяльності, що відбуваються у терміні вагітності від 22 до 36 тижнів і 6 днів та супроводжуються народженням плода масою понад 500 г.

З огляду на особливості акушерської тактики та виходжування новонароджених, які з'явилися на світ у різні терміни гестації, доцільно виділяти такі періоди ПП:

- 22–27 тижнів – надзвичайно ранні ПП (маса тіла новонароджених <1000 г);
- 28–33 тижні – ранні ПП (маса тіла новонароджених 1000–1499 г);
- 34–36⁺⁶ тижнів – пізні ПП (маса тіла новонароджених 1500–2499 г).

Незважаючи на значний прогрес у діагностиці та лікуванні, етіологія ПП залишається складною і мультифакторною, включаючи інфекційно-запальні процеси, імунологічні порушення, плацентарну дисфункцію та порушення матково-плацентарного кровообігу [18,22].

У сучасній концепції «великих акушерських синдромів» плацента розглядається як ключовий орган, що визначає перебіг вагітності та адаптацію плода до внутрішньоутробного середовища. Саме патологічні зміни плаценти є одним із центральних механізмів розвитку таких ускладнень вагітності, як прееклампсія, затримка росту плода, внутрішньоутробна гіпоксія та ПП [11,16]. Морфологічне дослідження плаценти дає змогу встановити структурні порушення, що відображають патогенетичні механізми цих ускладнень і можуть пояснювати несприятливі перинатальні наслідки [17].

У зв'язку з цим значний інтерес становить дослідження морфофункціональних характеристик трофобласта, який є ключовим структурним компонентом плаценти. Трофобласт забезпечує формування ворсинчастого дерева, інвазію в ендометрій та регуляцію плацентарної перфузії, а також бере участь у синтезі гормонів і факторів росту. Порушення проліферації, диференціації та апоптозу клітин трофобласта може призводити до структурних і функціональних змін плаценти та розвитку плацентарної недостатності [20].

Одним із найбільш інформативних маркерів клітинної проліферації є ядерний антиген Ki-67, який експресується у клітинах, що перебувають у фазах активного клітинного циклу (G1, S, G2, M),

і відсутній у клітинах у фазі спокою (G0) [15]. Завдяки цим властивостям Ki-67 широко використовується в імуногістохімії для оцінки інтенсивності клітинного поділу у різних тканинах. Аналіз експресії Ki-67 у ворсинах хоріона може відображати адаптаційні та регенеративні процеси в плаценті, що відкриває нові можливості для розуміння патогенезу ПП.

Більшість сучасних досліджень зосереджена переважно на клінічних або молекулярних аспектах ПП, тоді як комплексний морфологічний та імуногістохімічний аналіз плаценти проводиться відносно рідко [4].

Таким чином, дослідження морфофункціональних особливостей плаценти при ПП із визначенням проліферативної активності клітин трофобласта за допомогою маркера Ki-67 є актуальним напрямом сучасної перинатальної патології. Такі дослідження можуть сприяти поглибленню уявлень про механізми розвитку ПП та формуванню нових морфологічних критеріїв оцінки плацентарної дисфункції.

Мета – оцінити гістологічні зміни та експресію Ki-67 у структурах плаценти при ПП у різні терміни гестації.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 200 жінок, розроджених у Перинатальному центрі м. Києва протягом 2020–2025 рр. Сформовано чотири групи: I – 22–27 тижнів (n=50), II – 28–33 тижні (n=50), III – 34–36⁺⁶ тижнів (n=50), контрольна – неускладнені пологи у 37–41 тиждень (n=50). Проведено гістологічне (ГД) та імуногістохімічне (ІГХ) дослідження плацент із визначенням експресії Ki-67.

Для ГД із центральної, парацентральної та периферичної зон плаценти відбирали 6 фрагментів тканини. Матеріал фіксували в 10% нейтральному формаліні, після чого заливали у парафін. Зразки виготовляли завтовшки 4–5 мкм.

Для морфологічної оцінки використовували рутинне забарвлення гематоксиліном та еозином, що давало змогу оцінити загальну гістоархітектуру тканини, клітинний склад, стан ядер, вираженість запальної реакції та наявність некротичних і проліферативних змін.

З метою оцінки стану сполучної тканини та ступеня фіброзу застосовували забарвлення за методом Ван-Гізона. При цьому колагенові волокна набували червоного забарвлення, м'язові волокна та цитоплазма – жовтого, а ядра клітин –

темного кольору після попереднього фарбування гематоксиліном.

Мікроскопічний аналіз препаратів проводили за допомогою світлового мікроскопа при збільшенні $\times 100$, $\times 200$ та $\times 400$. Оцінку морфологічних змін здійснювали відповідно до загальноприйнятих гістопатологічних критеріїв.

Для ІГХ визначення експресії Ki-67 використовували первинні моноклональні антитіла (клон MIB-1). Антитіла наносили на зрізи та інкубували відповідно до інструкції виробника (30–60 хв при кімнатній температурі).

Після промивання застосовували вторинну антитільну систему з візуалізацією за допомогою діамінобензидину, що забезпечувало коричневе забарвлення ядер позитивних клітин. Ядра додатково контрастували гематоксиліном.

Оцінку результатів проводили за допомогою світлової мікроскопії при збільшенні $\times 200$ та $\times 400$. Проліферативний індекс Ki-67 визначали як відсоток позитивно забарвлених ядер серед загальної кількості клітин під час підрахунку щонайменше 1000 клітинах у зонах найбільшої проліферативної активності.

Статистичний аналіз проводили із застосуванням методів описової та варіаційної статистики. Кількісні показники подавали як середнє значення та стандартне відхилення ($M \pm SD$). Для порівняння кількісних показників у чотирьох незалежних групах використовували однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA за умови нормального розподілу даних і однорідності дисперсій; у разі невідповідності цим умовам – критерій Краскела–Волліса. Категоріальні показники подавали як абсолютну кількість і частку – n (%); міжгрупові відмінності оцінювали за критерієм χ^2 Пірсона або точним критерієм Фішера при малих очікуваних частотах. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

На першому етапі дослідження проведено порівняльний аналіз клінічних характеристик вагітних та факторів ризику ПП із метою оцінки однорідності сформованих груп (табл. 1).

Як представлено в таблиці 1, достовірних відмінностей між досліджуваними групами за основними материнськими, матково-плацентарними, фетальними та соматичними факторами ризику не виявлено ($p > 0,05$), що свідчить про їхню ста-

тистичну однорідність і коректність подальшого порівняльного аналізу.

Частота основних материнських факторів ризику ПП, включаючи крайні вікові категорії (< 18 та > 35 років), низький індекс маси тіла, короткий інтервал між вагітностями та наявність ПП в анамнезі, була подібною в усіх досліджуваних групах.

Також не виявлено достовірних відмінностей щодо поширеності соціально-демографічних факторів, зокрема незаміжнього статусу, низького соціально-економічного рівня та тютюнокуріння. Частота матково-плацентарних ускладнень, таких як аномалії будови матки, відшарування плаценти, кровотечі під час вагітності, істміко-цервікальна недостатність та інтраамніотична інфекція, також не відрізнялася між групами.

Аналогічна тенденція спостерігалася і щодо факторів із боку плода та соматичних ускладнень вагітності. Частота багатоплідної вагітності, вроджених вад розвитку плода, інфекційних захворювань, стресових факторів, хірургічних втручань під час вагітності та порушень харчування була статистично порівнянною в усіх досліджуваних групах ($p > 0,05$).

Отримані результати підтверджують відсутність значущих клінічних відмінностей між групами та свідчать про їхню порівнянність для подальшого аналізу морфофункціональних особливостей плаценти.

Відомо, що ПП мають мультифакторіальну етіологію, яка включає материнські, плацентарні, інфекційні та фетальні чинники. Згідно із сучасними даними, інтраамніотична інфекція, плацентарна дисфункція, істміко-цервікальна недостатність та соціально-демографічні фактори належать до провідних тригерів передчасного початку пологової діяльності. Водночас значна варіабельність клінічних факторів у різних дослідженнях підкреслює необхідність ретельного формування порівнюваних груп пацієнток.

Отримані результати узгоджуються з сучасними уявленнями про багатфакторний характер ПП і підтверджують, що навіть за наявності різних факторів ризику їх поширеність у досліджуваних групах може бути статистично порівнянною. Це створює надійну основу для подальшого аналізу морфологічних змін плаценти та проліферативної активності трофобласта.

Враховуючи відсутність статистично значущих відмінностей між групами за основними клінічними характеристиками та факторами ризику

Таблиця 1

Клінічні характеристики груп при передчасних пологах, абс. (%)

Фактори ризику	I група (n=50)	II група (n=50)	III група (n=50)	Контроль-на група (n=50)	p
<i>Материнські фактори</i>					
Вік матері <18 або >35 років	11 (22,0)	10 (20,0)	9 (18,0)	10 (20,0)	>0,05
Низький індекс маси тіла	7 (14,0)	8 (16,0)	7 (14,0)	6 (12,0)	>0,05
Короткий інтервал між вагітностями	9 (18,0)	8 (16,0)	10 (20,0)	9 (18,0)	>0,05
ПП в анамнезі	8 (16,0)	9 (18,0)	8 (16,0)	7 (14,0)	>0,05
Передчасний розрив плодових оболонок у попередній вагітності	6 (12,0)	7 (14,0)	6 (12,0)	5 (10,0)	>0,05
Народження недоношеної дитини в анамнезі	7 (14,0)	8 (16,0)	7 (14,0)	6 (12,0)	>0,05
Незаміжний статус	10 (20,0)	11 (22,0)	9 (18,0)	10 (20,0)	>0,05
Низький соціально-економічний статус	12 (24,0)	11 (22,0)	13 (26,0)	12 (24,0)	>0,05
Тютюнокуріння / наркотики	6 (12,0)	7 (14,0)	6 (12,0)	5 (10,0)	>0,05
Травма живота	2 (4,0)	3 (6,0)	2 (4,0)	2 (4,0)	>0,05
<i>Матково-плацентарні фактори</i>					
Аномалії будови матки	4 (8,0)	3 (6,0)	4 (8,0)	3 (6,0)	>0,05
Відшарування плаценти	3 (6,0)	4 (8,0)	3 (6,0)	2 (4,0)	>0,05
Кровотеча під час вагітності	10 (20)	9 (18)	11 (22)	10 (20)	>0,05
Скорочення матки, що потребували лікування	8 (16,0)	9 (18,0)	7 (14,0)	8 (16,0)	>0,05
Істміко-цервікальна недостатність	5 (10,0)	6 (12,0)	5 (10,0)	4 (8,0)	>0,05
Цервікальний серкляж	3 (6,0)	4 (8,0)	3 (6,0)	2 (4,0)	>0,05
Інтраамніотична інфекція	13 (26,0)	12 (24,0)	14 (28,0)	12 (24,0)	>0,05
<i>Фактори з боку плода</i>					
Перерозтягнення матки (багатоплідна вагітність, великий плід)	6 (12,0)	7 (14,0)	6 (12,0)	5 (10,0)	>0,05
Вроджені вади розвитку плода	3 (6,0)	4 (8,0)	3 (6,0)	2 (4,0)	>0,05
<i>Соматичні ускладнення</i>					
Інфекційні захворювання	20 (40,0)	19 (38,0)	21 (42,0)	20 (40,0)	>0,05
Стресові фактори	15 (30,0)	14 (28,0)	16 (32,0)	15 (30,0)	>0,05
Хірургічні втручання під час вагітності	3 (6,0)	2 (4,0)	3 (6,0)	2 (4,0)	>0,05
Порушення харчування / ожиріння	9 (18,0)	10 (20,0)	9 (18,0)	8 (16,0)	>0,05

Примітка: статистичний аналіз виконано за допомогою χ^2 -критерію Пірсона.

(табл. 1), подальший етап дослідження був спрямований на вивчення морфофункціональних особливостей плаценти при різних термінах гестації.

Наступним етапом проведено гістологічне дослідження плацентарної тканини, метою якого була оцінка морфологічних змін ворсин хоріона, ступеня проліферативної активності клітин, вираженості запальної інфільтрації та фіброзу (табл. 2).

Аналіз морфологічних змін у плацентах показав, що частота запальних уражень між групами статистично значуще не відрізнялася. Децидуїт частіше виявляли у термінах 22–33 тиж, однак ці відмінності не досягли рівня статистичної значущості ($p=0,337$). Хоріоніт реєстрували поодинокі ($p=0,560$), а ворсиніт не виявлено в жодній групі. Отже, отримані результати не дають підстав вважати запальні зміни провідною морфологічною ознакою ПП у дослідженій вибірці.

Серед судинних порушень зі збільшенням терміну гестації простежувалася тенденція до зрос-

тання частоти повнокрів'я судин – від 6,0% у 22–27 тиж до 20,0% у 34–41 тиж, проте міжгрупові відмінності не були статистично значущими ($p=0,172$). Частота крововиливів і відшарування плаценти також істотно не відрізнялася між групами ($p=0,780$ і $p=0,564$ відповідно).

Відсутність статистично значущих міжгрупових відмінностей за частотою запальних і більшості судинних змін не заперечує їхньої ролі в патогенезі передчасних пологів. Імовірно, ці патологічні процеси були представлені в різних групах передчасних пологів із порівнянною частотою, тоді як відмінності могли стосуватися їхньої локалізації, стадії, ступеня вираженості або поєднання з іншими ураженнями плаценти. Отримані результати підтверджують гетерогенність патогенетичних механізмів передчасних пологів та свідчать, що окремі гістологічні ознаки не мають достатньої специфічності для розмежування груп за терміном гестації. Поєднання

Таблиця 2

Частота морфологічних змін у плацентах при ПП залежно від терміну гестації, абс. (%)

Морфологічні зміни	I група (n=50)	II група (n=50)	III група (n=50)	Контрольна група (n=50)	χ^2	p
<i>Запальні зміни</i>						
Децидуїт	5 (10,0)	5 (10,0)	3 (6,0)	1 (2,0)	4,12	>0,05
Хоріоніт	3 (6,0)	1 (2,0)	1 (2,0)	1 (2,0)	2,18	>0,05
Ворсиніт	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	-
<i>Судинні порушення</i>						
Повнокрів'я судин	3 (6,0)	8 (16,0)	10 (20,0)	10 (20,0)	7,36	<0,05
Крововиливи	5 (10,0)	5 (10,0)	3 (6,0)	3 (6,0)	1,94	>0,05
Відшарування плаценти	2 (4,0)	1 (2,0)	1 (2,0)	0 (0)	2,06	>0,05
<i>Дегенеративно-дистрофічні зміни</i>						
Фібриноїдні відкладення	5 (10,0)	8 (16,0)	10 (20,0)	10 (20,0)	6,84	<0,05
Фіброз ворсин	3 (6,0)	5 (10,0)	10 (20,0)	15 (30,0)	12,41	<0,01
Кальцифікація	0 (0)	3 (6,0)	20 (40,0)	30 (60,0)	38,72	<0,001

Примітка: статистичний аналіз виконано із застосуванням χ^2 -критерію Пірсона.

гістологічного дослідження з оцінюванням експресії Ki-67 дає змогу комплексніше характеризувати структурні зміни та проліферативну активність клітин плаценти.

Плацентарні ознаки судинної мальперфузії можуть траплятися в різних клінічних підтипах ПП, а запальні ураження найбільш характерні лише для певних фенотипів, зокрема ПП із передчасним розривом оболонок. Це підтверджує гетерогенність ПП, а не спростовує значення запалення і судинної патології.

Найвиразнішу динаміку встановлено щодо дегенеративно-дистрофічних змін. Частота фіброзу ворсин послідовно зростала від 6,0% у 22–27 тиж до 30,0% у контрольній групі, а міжгрупові відмінності були статистично значущими ($p=0,006$). Ще більш виражене збільшення спостерігалось щодо кальцифікації: її не виявляли у 22–27 тиж, тоді як у 34–37 тиж вона становила 40,0%, а при доношеній вагітності – 60,0% ($p<0,001$). Частота фібриноїдних відкладень також поступово збільшувалася, але статистичної значущості ці відмінності не досягли ($p=0,488$).

Отже, основною морфологічною закономірністю було зростання частоти фіброзу ворсин і кальцифікації зі збільшенням терміну гестації, що переважно відображає процеси дозрівання та фізіологічного старіння плаценти. Водночас відсутність статистично значущих відмінностей щодо запальних і більшості судинних змін свідчить про їх неоднорідний характер та не дає змоги розглядати ці ознаки як самостійні морфологічні маркери ПП.

Найбільш виражені ознаки морфологічної незрілості плаценти спостерігалися у групі I, де переважали незрілі ворсини хоріона з пухкою стро-

мою та нерівномірною васкуляризацією (рис. 1).

ГД плаценти при ПП на терміні 24 тижні гестації виявило виражену морфологічну незрілість ворсинчастого дерева. Переважають численні дрібні незрілі ворсини хоріона з пухкою, слабо диференційованою строюмою та недостатнім розвитком судинного компонента. Ворсини розташовані нерівномірно, міжворсинчасті простори значно розширені, що формує розріджену архітектоніку ворсинчастої тканини.

Виявлена диспропорція між незрілими та більш диференційованими ворсинами свідчить про порушення процесів морфофункціонального дозрівання плаценти. Такі структурні зміни можуть відображати недостатність плацентарної адаптації та формування плацентарної дисфункції, що є одним із морфологічних субстратів ПП.

У частини плацент при ПП спостерігалися первинно-склерозовані ворсини з вираженим склерозом строми та редукцією судин, що свідчить про порушення морфогенезу ворсинчастого дерева (рис. 2).

Під час проведення ГД у жінок цієї групи було деталізовано склеротичні зміни ворсин хоріона. Строма ворсин характеризувалася значним ущільненням сполучнотканинних елементів із розвитком фіброзу та різким зменшенням кількості клітинних компонентів. У більшості ворсин спостерігалася редукція або звуження судинного русла, що супроводжувалося збідненням мікроциркуляторного русла та деформацією архітектоніки ворсинчастого дерева. Виявлені патоморфологічні зміни свідчать про суттєве порушення васкуляризації та трофічної функції плаценти, що формує підґрунтя для розвитку плацентарної недостатності при ПП.

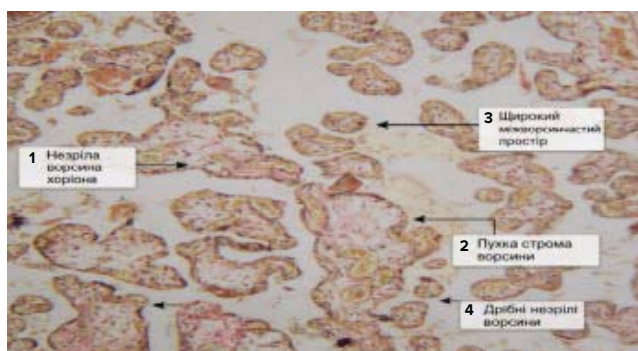


Рис. 1. Плацента жінки з передчасними пологами, 24 тижні гестації (I група). Визначаються незрілі ворсини хоріона (1) із пухкою стромою (2) та широкими міжворсинчастими просторами (3). Спостерігається нерівномірний розвиток ворсинчастого дерева з переважанням дрібних незрілих ворсин (4). Забарвлення за Ван-Гізеном (Van Gieson stain). Збільшення: ок. $\times 10$, об. $\times 20$

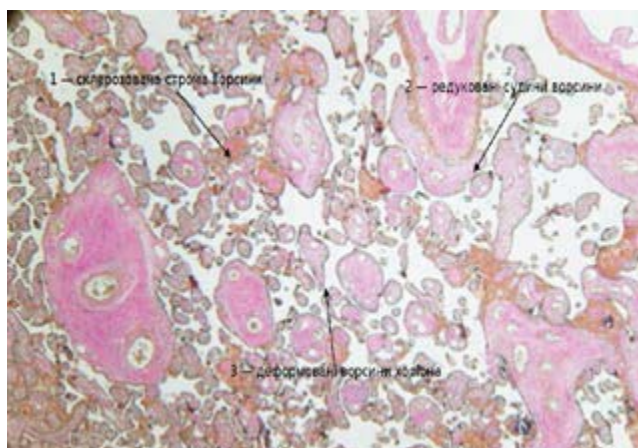


Рис. 2. Плацента жінки з передчасними пологами, 24 тижні гестації (I група). Первинно-склерозовані ворсини хоріона з вираженим склерозом строми та редукцією судинного компонента: 1 – склерозована строма ворсини; 2 – редуктовані судини ворсини; 3 – деформовані ворсини хоріона. Забарвлення пікрофуксином за Ван-Гізеном (Van Gieson stain). Збільшення: ок. $\times 10$, об. $\times 10$

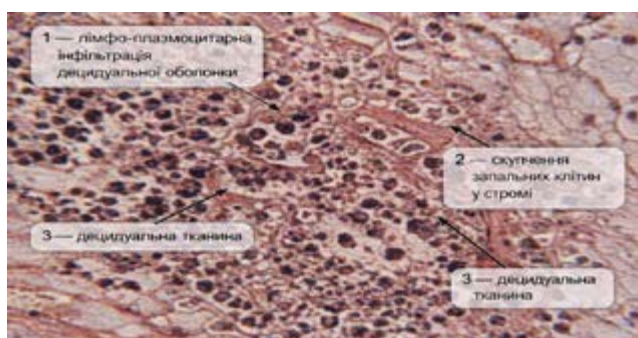


Рис. 3. Плацента жінки з передчасними пологами, 28 тижнів гестації (II група). Виразена лімфоплазмочитарна інфільтрація децидуальної оболонки з накопиченням запальних клітин у строми. Визначаються численні лімфоцити та плазматичні клітини, що формують щільні периваскулярні та дифузні інфільтрати: 1 – лімфоплазмочитарна інфільтрація децидуальної оболонки; 2 – скупчення запальних клітин у строми; 3 – децидуальна тканина. Забарвлення за Ван-Гізеном (Van Gieson stain). Збільшення: ок. $\times 10$, об. $\times 20$

На мікрофотографії (рис. 3) визначається лімфоплазмочитарна інфільтрація децидуальної оболонки, що відображає розвиток запального процесу у плацентарній тканині.

При ГД плацентарної тканини в жінок із ПП на 28-му тижні гестації в децидуальній оболонці виявлено виражену запальну клітинну інфільтрацію. Інфільтрат представлений переважно лімфоцитами та плазматичними клітинами, які формували щільні дифузні та периваскулярні скупчення в строми децидуальної тканини.

У зоні інфільтрації відзначаються ознаки дезорганізації міжклітинного матриксу, помірний набряк строми та порушення архітекτονіки тканини. Виявлені морфологічні зміни свідчать про розвиток хронічної імунізапальної реакції в децидуальній оболонці. Подібні структурні порушення можуть розглядатися як один із морфологічних субстратів розвитку ПП.

У частини плацент при ПП визначалися великі осередки відшарування плаценти з формуванням ретроплацентарних крововиливів, що свідчить про порушення материнсько-плацентарного кровообігу (рис. 4).

При ГД плаценти в жінок із ПП на 26-му тижні гестації виявлено виражені морфологічні ознаки передчасного відшарування плаценти. На мікропрепараті визначаються значні ділянки порушення контакту між децидуальною оболонкою та ворсинами хоріона з формуванням ретроплацентарного крововиливу.

У децидуальній тканині відзначаються масивні крововиливи та просочення тканин еритроцитами (рис. 4, поз. 1). У центральній частині препарату виявляється зона відшарування, яка характеризується деструкцією тканин і порушенням структурної організації плацентарних елементів (рис. 4, поз. 2).

У міжворсинчастому просторі визначаються ворсини хоріона, частково відокремлені від децидуальної оболонки, що свідчить про втрату нормального анатомічного зв'язку між материнською та фетальною частинами плаценти (рис. 4, поз. 3). Виявлені зміни відображають тяжкі порушення матково-плацентарного кровообігу та можуть розглядатися як морфологічний субстрат передчасного переривання вагітності.

Така морфологічна картина відповідає передчасному відшаруванню нормально розташованої плаценти, що часто асоціюється з ПП.

Отримані результати узгоджуються з даними сучасних досліджень, в яких підкреслюється важлива роль морфологічних змін плаценти у патогенезі ПП. Так, у роботах Е. Maltepe та S.J. Fisher показано, що порушення розвитку і диференціювання трофобласта супроводжується змінами структури ворсин хоріона та порушенням плацентарної перфузії [12]. Подібні результати отримані і в дослідженні М.У. Turco та А. Moffett, де зазначено, що патологічна перебудова плацентарної тканини може призводити до розвитку плацентарної недостатності та передчасного завершення вагітності [20].

Дослідження S.H. Kim та співавт. також підтверджують важливу роль запальних змін плаценти у патогенезі ПП. Автори показали, що хронічні запальні процеси в децидуальній тканині та оболонках плаценти можуть сприяти активації імунних механізмів, які ініціюють ПП [9].

Водночас низка авторів підкреслюють значення судинних порушень у плаценті. За даними А. Nagesh та співавт., гемодинамічні розлади у ворсинах хоріона призводять до гіпоксії плацентарної тканини, що спричиняє розвиток фіброзу, фібриноїдного некрозу та інших дистрофічних змін [14].

Крім того, за результатами морфологічних досліджень Н. Feist та співавт., дегенеративні процеси плаценти, зокрема кальцифікація та фіброз ворсин, розглядаються як прояви її функціонального старіння та адаптації в умовах тривалої гестації [6].

Передбачається, що ПП супроводжуються специфічними морфологічними та функціональними змінами плаценти, які відображають порушення процесів розвитку та адаптації ворсинчастого дерева. Одним із ключових механізмів цих змін може бути дисрегуляція проліферативної активності клітин трофобласта.

Таким чином, морфологічні зміни плаценти залежали від терміну гестації. Найбільш виражену динаміку встановлено для фіброзу ворсин і кальцифікації, частота яких статистично значуще зростала зі збільшенням терміну вагітності ($p=0,006$ та $p<0,001$ відповідно). Запальні й судинні зміни мали неоднорідний характер і не демонстрували статистично значущих міжгрупових відмінностей. Отримані результати переважно відображають процеси гестаційного дозрівання та структурної перебудови плаценти, тому їхню самостійну роль у патогенезі ПП необхідно оці-

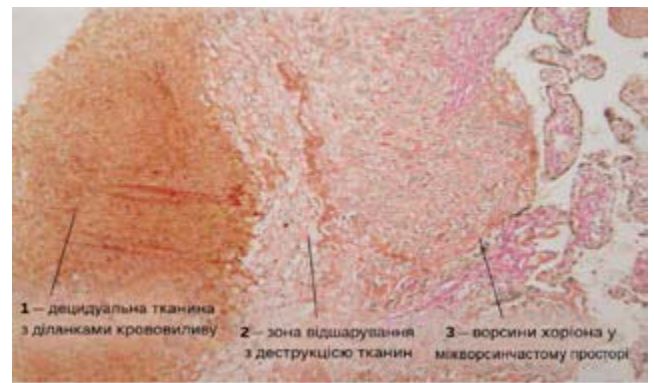


Рис. 4. Плацента жінки з передчасними пологамі, 26 тижнів гестації (І група). Визначаються великі осередки відшарування плаценти з формуванням ретроплацентарного крововиливу та порушенням контакту між децидуальною оболонкою і ворсинами хоріона. У зоні відшарування спостерігається деструкція тканин і накопичення крові: 1 – децидуальна тканина з ділянками крововиливу; 2 – зона відшарування з деструкцією тканин; 3 – ворсини хоріона у міжворсинчастому просторі. Забарвлення за Ван-Гізоном (Van Gieson stain). Збільшення: ок. $\times 10$, об. $\times 10$

нювати з урахуванням терміну вагітності.

ІГХ-дослідження з використанням маркера клітинної проліферації Ki-67 продемонструвало відмінності проліферативної активності клітин плаценти залежно від терміну гестації (табл. 3). Експресію Ki-67 виявляли переважно в ядрах клітин трофобласта, а також у стромальних клітинах та ендотелії судин ворсин хоріона і плацентарного ложа.

У І групі з ПП у терміні 22–27 тиж відзначено підвищену експресію Ki-67 у плідних оболонках, децидуальних клітинах, стромі й ендотелії судин ворсин хоріона та структурах плацентарного ложа. Це свідчить про збереження активних процесів клітинної проліферації та ремоделювання незрілої плацентарної тканини.

Найвищі показники експресії Ki-67 у більшості досліджуваних структур визначено у II групі з ПП у терміні 28–33 тиж. Зокрема, максимальні значення встановлено у трофобласті та стромальних клітинах стовбурових ворсин хоріона – по $35,0 \pm 2,5$ і $35,0 \pm 5,0$ відповідно, а також у стромальних клітинах плацентарного ложа – $30,0 \pm 5,0$. Виявлене підвищення проліферативної активності може відображати компенсаторно-адаптаційне ремоделювання плацентарної тканини.

У III групі з ПП у терміні 34–37 тиж спостерігалось зниження експресії Ki-67 у більшості структур плаценти порівняно з I та II групами. Найбільш виражене її зниження встановлено у трофобласті, стромальних клітинах та ендотелії судин проміжних ворсин хоріона.

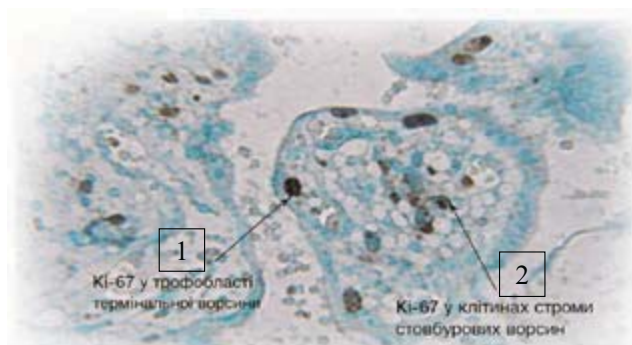


Рис. 5. Плацента жінки з передчасними пологами, 28 тижнів гестації (II група). Імуногістохімічна експресія проліферативного маркера Ki-67 у структурах ворсин хоріона. Позитивна ядерна реакція Ki-67 визначається у клітинах трофобласта термінальної ворсини та клітинах строми стовбурових ворсин у вигляді темно-коричневого забарвлення ядер: 1 - Ki-67-позитивні клітини трофобласта термінальної ворсини; 2 - Ki-67-позитивні клітини строми стовбурових ворсин. Імуногістохімічне забарвлення. Збільшення: ок. $\times 10$, об. $\times 40$

У контрольній групі при фізіологічному перебігу вагітності в терміні 38–41 тиж показники експресії Ki-67 у більшості структур були найнижчими. Це відповідає завершенню активного росту та дозріванню плаценти наприкінці гестації. Виняток становили плідні оболонки, в яких рівень експресії Ki-67 був однаковим у III та контрольній групах – $15,0 \pm 2,5$.

Отже, проліферативна активність клітин плаценти характеризувалася найвищими показниками переважно у терміні 28–33 тиж із подальшим зниженням у 34–37 і 38–41 тиж. Виявлені зміни можуть відображати поєднання гестаційного дозрівання плаценти та компенсаторно-адаптивного ремоделювання її структур при ПП.

Динаміка Ki-67 свідчить про виражену проліферативну активність трофобласта в ранніх термінах ПП, яка поступово зменшується з наближенням до доношеної вагітності. Підвищена експресія Ki-67 у групах 22–33 тижнів відображає інтенсивну проліферацію клітин стовбурових, проміжних та термінальних ворсин хоріона, що може бути компенсаторним механізмом при порушеннях васкуляризації та структурних змін плаценти [3,15,19].

Крім того, експериментальні моделі показали, що цитотрофобластичні клітини здатні активно проліферувати та формувати органоїдні структури, що свідчить про високий регенеративний потенціал плаценти [8].

Зниження індексу Ki-67 у пізніх термінах корелює з дозріванням плаценти та завершенням активної проліферації ворсин, що узгоджується

з даними літератури щодо нормальної диференціації трофобласта та формування функціонально зрілих ворсин [1,5,13,20].

У плаценті Ki-67 виявляється переважно у клітинах цитотрофобласта ворсин та позаворсинчастого трофобласта, що відображає процеси проліферації та оновлення трофобластичного шару [19]. Показано, що при патологічних станах вагітності, таких як прееклампсія або затримка росту плода, спостерігаються зміни індексу Ki-67, які можуть відображати компенсаторну проліферацію трофобласта у відповідь на гіпоксичне ушкодження ворсин [2].

Виявлена закономірність підкреслює значення оцінки Ki-67 для прогнозування функціонального стану плаценти та ризику перинатальних ускладнень при ПП. Поєднання морфологічної оцінки ворсин із індексом проліферації дає змогу більш точно визначити стадію патологічних змін та потенційно спрямувати терапевтичні стратегії.

Отримані результати підтверджують, що рівень експресії маркера клітинної проліферації Ki-67 у клітинах цитотрофобласта ворсин хоріона при ПП змінюється порівняно з доношеною вагітністю та відображає адаптаційні або компенсаторні процеси плаценти у відповідь на гіпоксію, запалення або порушення плацентарної перфузії.

Вивчення особливостей експресії Ki-67 у поєднанні з морфологічною оцінкою ворсин хоріона дає змогу більш глибоко охарактеризувати механізми плацентарної дисфункції при ПП.

На ранніх термінах ПП (I група, 22–27 тижнів) відзначалася відносно висока експресія в компонентах плодових оболонок, децидуальної оболонки та стовбурових, проміжних і термінальних ворсин хоріона у складі епітелію, строми та ендотелію. Зі збільшенням гестаційного віку до II групи (28–33 тижнів) спостерігалось підвищення деяких показників, зокрема у стовбурових і термінальних ворсинах у складі епітелію та строми, що свідчить про активну диференціацію та проліферацію клітин трофобласта (рис. 5).

ГД та ІГХ дослідження плацент жінок із ПП виявило комплекс морфологічних змін, що відображають порушення формування та функціонування плацентарної тканини. На ранніх термінах гестації визначалися незрілі ворсини хоріона з пухкою стромою та розширеними міжворсинчастими просторами, що свідчить про затримку дозрівання ворсинчастого дерева (рис. 1). Поряд із цим виявлялися первинно-

Таблиця 3

Експресія Ki-67 у структурах плаценти залежно від терміну гестації, M±SD

Структура плаценти	I група, (n=50)	II група, (n=50)	III група, 3 (n=50)	Контрольна група, (n=50)	p
Плідні оболонки	17,5±2,5	22,5±2,5	15,0±2,5	15,0±2,5	<0,01
Децидуальні клітини	15,0±2,5	15,0±2,5	7,5±1,25	0,5±0,25	<0,001
<i>Стовбурові ворсини хоріона</i>					
Трофобласт	7,5±1,25	35,0±2,5	15,0±2,5	1,5±0,5	<0,001
Стромальні клітини	20,0±2,5	35,0±5,0	10,0±2,5	1,0±0,25	<0,001
Ендотелій судин	25,0±2,5	25,0±5,0	1,5±0,25	0,5±0,25	<0,001
<i>Проміжні ворсини хоріона</i>					
Трофобласт	15,0±2,5	20,0±5,0	1,5±0,25	1,0±0,25	<0,001
Стромальні клітини	20,0±2,5	25,0±5,0	1,5±0,25	1,0±0,25	<0,001
Ендотелій судин	7,5±1,25	15,0±2,5	0,5±0,25	0,0±0,0	<0,001
<i>Плацентарне ложе</i>					
Позаворсинчастий цитотрофобласт	15,0±2,5	20,0±5,0	10,0±2,5	1,5±0,5	<0,001
Стромальні клітини плацентарного ложа	25,0±2,5	30,0±5,0	10,0±2,5	1,0±0,25	<0,001
Ендотелій судин плацентарного ложа	7,5±1,25	15,0±2,5	0,5±0,25	0,0±0,0	<0,001

склерозовані ворсини з вираженим фіброзом строми та редукцією судинного компонента, що вказує на порушення васкуляризації плацентарної тканини (рис. 2).

У децидуальній оболонці відзначалася виражена лімфоплазмоцитарна інфільтрація, яка відображає розвиток запальних процесів у материнській частині плаценти (рис. 3). У низці випадків спостерігалися значні ділянки відшарування плаценти з формуванням ретроплацентарного крововиливу та порушенням контакту між децидуальною оболонкою і ворсинами хоріона (рис. 4).

ІГХ-дослідження продемонструвало наявність Ki-67-позитивних ядер у клітинах трофобласта термінальних ворсин і клітинах строми стовбурових ворсин, що свідчить про підвищену проліферативну активність плацентарної тканини (рис. 5). Отримані морфологічні та ІГХ-зміни відображають комплекс порушень структурної організації плаценти та можуть розглядатися як морфологічний субстрат розвитку ПП.

При ІГХ-дослідженні плацент жінок із ПП на 28-му тижні гестації виявлено виражену експресію проліферативного маркера Ki-67 у структурах ворсин хоріона. Позитивна ядерна реакція Ki-67 визначається у клітинах трофобласта термінальних ворсин, а також у клітинах строми стовбурових ворсин (рис. 5). Наявність значної кількості Ki-67-позитивних ядер свідчить про підвищену проліферативну активність клітин плацентарної тканини. Отримані морфологічні дані узгоджуються з результатами кількісного аналізу індексу Ki-67, наведеними у таблиці, що

відображає підвищену клітинну проліферацію в плацентах при ПП.

Аналіз експресії Ki-67 показав, що проліферативна активність клітин трофобласта змінюється залежно від терміну гестації. Найвищі значення Ki-67 спостерігалися при ранніх ПП, що, ймовірно, відображає активацію компенсаторно-адапційних механізмів плаценти у відповідь на несприятливі умови внутрішньоутробного середовища.

ГД та ІГХ-дослідження плаценти при ПП виявили комплекс структурних і функціональних змін ворсинчастого дерева, що відображають порушення процесів плацентарного розвитку та ремоделювання. Найбільш характерними морфологічними ознаками були склероз строми ворсин, редукція судинного русла, фібриноїдні відкладення та формування псевдоінфарктів, які можуть свідчити про розвиток плацентарної дисфункції.

Отримані результати свідчать, що оцінка морфологічних змін плаценти у поєднанні з визначенням проліферативної активності трофобласта може бути важливим підходом для глибшого розуміння патогенезу ПП та плацентарної дисфункції.

Певним обмеженням цього дослідження є відносно невеликий обсяг вибірки та проведення дослідження в одному клінічному центрі. Крім того, оцінка проліферативної активності плаценти здійснювалася лише за одним ІГХ-маркером (Ki-67), що може не повною мірою відображати складні механізми клітинного ремоделювання плацентарної тканини.

Висновки

Морфологічні зміни та проліферативна активність клітин плаценти залежать від гестаційного віку. Зниження експресії Ki67 і зростання частоти фіброзу та кальцифікації відображають

перехід від активного ремоделювання до структурного дозрівання плаценти. Інтерпретація змін при ПП потребує врахування терміну гестації.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Akram KM, Lewis RM, Ong SS. (2022). Placental structure and function in preterm birth. *Front Cell Dev Biol.* 10: 987740. doi: 10.3389/fcell.2022.987740.
2. Barapatre N, Hansen L, Kampfer C et al. (2024). Trophoblast proliferation is higher in female than in male preeclamptic placentas. *Placenta.* 158: 310-317. doi: 10.1016/j.placenta.2024.10.016.
3. Barapatre N, Joshi D, Sangle S et al. (2021). Trophoblast proliferation in pathological placentas: role of Ki-67. *Placenta.* 113: 1-9. doi: 10.1016/j.placenta.2021.07.004.
4. Burton GJ, Fowden AL. (2021). The placenta: a multifaceted, transient organ. *Physiol Rev.* 101(2): 613-662. doi: 10.1152/physrev.00023.2021.
5. Cristodoro M, Volpe L, Marzioni D, Tossetta G. (2024). Placental biomarkers for pregnancy outcomes: proliferation and vascularization. *Int J Mol Sci.* 25(11): 6136. doi: 10.3390/ijms25116136.
6. Feist H, Blaschitz A, Huppertz B. (2022). Chronic inflammatory disorders of the placenta and their association with preterm birth. *Arch Gynecol Obstet.* 306(1): 215-223. doi: 10.1007/s00404-022-06564-3.
7. Fitzallen GC, Taylor HG, Liley HG, Bora S. (2024). Within- and between-twin comparisons of risk for childhood behavioral difficulties after preterm birth. *Pediatr Res.* 96(3): 723-730. doi: 10.1038/s41390-023-02579-1.
8. Haider S, Meinhardt G, Saleh L et al. (2020). Self-renewing trophoblast organoids recapitulate the developmental program of the early human placenta. *Nature.* 582(7811): 414-419. doi: 10.1038/s41586-020-2388-2.
9. Kim CJ, Romero R, Kusanovich JP et al. (2010). Incidence, clinical significance, and pathologic features of chronic chorioamnionitis: a lesion associated with spontaneous preterm labor. *Mod Pathol.* 23(7): 1000-1011. doi: 10.1038/modpathol.2010.73.
10. Kim SH, Kim YM, Sung JH et al. (2020). The effects of birth order on neonatal outcomes in early-preterm, late-preterm and term twin infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 33(12): 1980-1987. doi: 10.1080/14767058.2018.1534954.
11. Lemish N. (2022). Osoblyvosti akusherskoi ta perynatalnoi patologii u vahitnykh, yaki maly uskladnennia iz hrupy velykykh akusherskykh syndromiv. *Reproduktyvne zdorovia zhinky.* (2): 59-65. [Леміш Н. (2022). Особливості акушерської та перинатальної патології у вагітних, які мали ускладнення із групи великих акушерських синдромів. *Репродуктивне здоров'я жінки.* (2): 59-65]. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.2.2022.261811>.
12. Maltepe E, Fisher SJ. (2015). Placenta: the forgotten organ. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 31: 523-552. doi: 10.1146/annurev-cell-bio-100814-125620.
13. Maltepe E, Fisher SJ. (2020). Trophoblast development in normal and pathological conditions. *Cell.* 181(2): 273-288. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.003.
14. Nagesh A, Reddy R, Prasad P. (2020). Placental changes in term and preterm deliveries. *Int J Sci Study.* 8(4): 65-72. doi: 10.17354/ijss/2020/192.
15. Scholzen T, Gerdes J. (2000). The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *J Cell Physiol.* 182(3): 311-322. doi: 10.1002/1097-4652(200003)182:3<311::AID-JCP1>3.0.CO;2-9.
16. Song W, Guo Q, Puttabatappa M et al. (2024). FGR-associated placental insufficiency and capillary angiogenesis involves disruptions in human placental miRNAs and mRNAs. *Heliyon.* 10(6): e28007. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e28007.
17. Spinillo A, Dominoni M, Mas FD et al. (2023). Placental fetal vascular malperfusion, neonatal neurologic morbidity, and infant neurodevelopmental outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 229(6): 632-640.e2. doi: 10.1016/j.ajog.2023.06.014.
18. Tkalic V, Bila V, Zahorodnia O. (2024). Markery epitelialno-mezenkhimalnoi transformatsii u platsentakh vid duzhe rannikh peredchasnykh polohiv. *Reproduktyvne zdorovia zhinky.* (6): 51-56. [Ткалич В, Біла В, Загородня О. (2024). Маркери епітеліально-мезенхімальної трансформації у плацентах від дуже ранніх передчасних пологів. *Репродуктивне здоров'я жінки.* (6): 51-56]. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.6.2024.313543>.
19. Tossetta G, Avellini C, Ciarmela P, Marzioni D. (2024). Placental cell proliferation markers: implications for fetal development. *Int J Mol Sci.* 25(7): 3594. doi: 10.3390/ijms25073594.
20. Turco MY, Moffett A. (2019). Development of the human placenta. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 20(9): 518-532. doi: 10.1038/s41580-019-0131-0.
21. Uzunov AV, Secara DC, Constantin AE et al. (2022). Difference between preterm birth in adolescent and adult patients. *Maedica (Bucur).* 17(4): 789-794. doi: 10.26574/maedica.2022.17.4.789.
22. Zahorodnia O, Motsiuk Yu, Amerkhanova T. (2023). Polohova diialnist yak proiav systemnoi zapalnoi reaktsii (ohliad literatury). *Reproduktyvne zdorovia zhinky.* (4): 79-84. [Загородня О, Моцюк Ю, Амерханова Т. (2023). Пологова діяльність як прояв системної запальної реакції (огляд літератури). *Репродуктивне здоров'я жінки.* (4): 79-84]. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2023.285769>.

Відомості про автора:

Ткалич Василь Олексійович – к.мед.н, доц. каф. госпітального акушерства, гінекології та післядипломної освіти НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. Предславинська, 9. <https://orcid.org/0000-0002-3635-0243>.
Стаття надійшла до редакції 26.03.2026 р.; прийнята до друку 01.06.2026 р.