

Т.В. Савчук\*,   
І.В. Лещенко 

## КОРОНАВІРУСНА ХВОРОБА 2019 (COVID-19) АБО ПРЕЕКЛАМПСІЯ: ПАТОМОРФОЛОГІЧНА ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА ЗМІН ПЛАЦЕНТИ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця  
бул. Т. Шевченка, 13, Київ, 01601, Україна  
Bogomolets National medical university  
T. Shevchenko blvd, 13, Kyiv, 01601, Ukraine  
\*e-mail: t.savchuk@ntnu.ua

*Цитування: Медичні перспективи. 2025. Т. 30, № 2. С. 128-139*

*Cited: Medicni perspektivi. 2025;30(2):128-139*

**Ключові слова:** плацента, COVID-19, SARS-CoV-2, прееклампсія, вагітність, ворсини хоріона  
**Key words:** placenta, COVID-19, SARS-CoV-2, preeclampsia, pregnancy, chorionic villi

**Реферат.** Коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19) або прееклампсія: патоморфологічна диференційна діагностика змін плаценти. Савчук Т.В., Лещенко І.В. Коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19) і прееклампсія (ПЕ) мають спільні клінічні та патоморфологічні прояви, що створює діагностичну проблему. Метою дослідження було визначити патоморфологічні зміни плаценти, діагностично значущі для COVID-19 та прееклампсії. Досліджували плаценту при доношеній вагітності при COVID-19 у матері – І група, n=80 (підгрупа І.1 – COVID-19 на 19-34 тижнях гестації, n=48; підгрупа І.2 – COVID-19 на 35-40 тижнях, n=32), плаценту при ПЕ (n=30) – II група (підгрупа II.1 – при ПЕ легкого ступеня; підгрупа II.2 – при середньому та тяжкому ступені ПЕ) та плаценту групи порівняння, n=40. Застосовувалися макроскопічний, мікроскопічний, імуногістохімічний, морфометричний та статистичний методи дослідження. Плаценту основних груп характеризували дисциркуляторні розлади. Плацентит був наявний виключно в І групі. Артеріолосклероз з облітерацією просвіту судин виявлявся переважно в II групі та був зумовлений гіалінозом стінки артерій: II.1 – 75% (95%ДІ: 49,5%-93,5%), II.2 – 100% (95%ДІ: 87,3%-100%) проти 25% (95%ДІ: 13,6%-38,4%) у І.1, де він був спричинений проліферацією гладком'язових клітин стінки артеріоли з подальшим фіброзом, та не зустрічався у І.2. Зменшення кількості термінальних ворсин хоріона виявлялося в І.1 та II.2: 16,6 [10; 25] та 12,8 [12; 14] відповідно, що пояснювалося затримкою дозрівання ворсин хоріона, спричиненою ураженням судин стовбурових ворсин. Плаценту І.2 відрізняв набряк строми термінальних ворсин, що призводило до стиснення судин ззовні зі зменшенням їх відсотка у ворсині – 26,9% [20,9%; 35,6%]. Зменшення відсотка судин у II.2 – 29,0% [25,6%; 34,2%] було пов'язано з фіброзуванням строми ворсини хоріона. Цей показник достовірно відрізнявся (p<0,0001) від І.1 та II.1: 45,2% [40,9%; 48,3%] та 57,6% [50,2%; 64,1%] відповідно, та групи порівняння: 67,8% [58,78%; 73,7%]. Компенсаторні прояви – збільшення синцитіальних вузликів відмічалися в І.2 та II.1, щільність яких становила 12,8 [11; 14] та 9,1 [8; 10] відповідно проти 5,7 [5; 7] у групі порівняння. Зменшення відсотка міжворсинчастого простору виявлялося в І.2 та II.1: 26,0% [20,7%; 33,8%] та 29,2% [18,9%; 42,2%] відповідно проти 44,9% [40,5%; 49,6%] у групі порівняння; p<0,0001. Плацентит – основна патоморфологічна відмінність змін плаценти при COVID-19 від ПЕ. Патоморфологічні зміни плаценти в гострому періоді COVID-19 та при прееклампсії легкого ступеня при відмінностях патогенезу захворювань мали спільні риси: порушення мікроциркуляції; збільшення кількості синцитіальних вузликів як прояв компенсації при зменшенні відсотка міжворсинчастого простору (при COVID-19 спричинений набряком строми ворсин хоріона, а при прееклампсії зумовлений ангіоматозом термінальних ворсин). Зміни плаценти при прееклампсії середнього та тяжкого ступеня, проявами якої були інфаркти, артеріолосклероз, затримка дозрівання плаценти (гіпоплазія термінальних ворсин хоріона), подібні до змін при COVID-19 у матері в другому триместрі гестації.

**Abstract.** Coronavirus disease 2019 (COVID-19) or preeclampsia: pathomorphological differential diagnosis of placental changes. Savchuk T.V., Leshchenko I.V. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and preeclampsia (PE) have shared clinical and pathological manifestations, creating a diagnostic challenge. The aim of the study was to identify pathomorphological changes in the placenta that are diagnostically significant for COVID-19 and preeclampsia. We studied the placenta in full-term pregnancies with maternal COVID-19 (Group I, n=80; Subgroup I.1 – COVID-19 at 19–34 weeks of gestation, n=48; Subgroup I.2 – COVID-19 at 35–40 weeks, n=32), the placenta in cases of preeclampsia (PE, n=30) – Group II (Subgroup II.1 – with mild PE; Subgroup II.2 – with moderate and severe PE), and the placenta in the comparison group, n=40. Macroscopic, microscopic, immunohistochemical, morphometric, and statistical methods were used. Placentae in the main groups were characterized by circulatory disorders. Placentitis was present exclusively in Group I. Arteriolosclerosis with vascular lumen obliteration was predominantly detected in Group II and was associated

with arteriolar wall hyalinosis: Subgroup II.1 – 75% (95% CI: 49.5%–93.5%), Subgroup II.2 – 100% (95% CI: 87.3%–100%) compared to 25% (95% CI: 13.6%–38.4%) in Subgroup I.1, where it was caused by the proliferation of smooth muscle cells in the arteriolar wall followed by fibrosis, and was not observed in Subgroup I.2. A reduction in the number of terminal chorionic villi was observed in Subgroup I.1 and Subgroup II.2: 16.6 [10; 25] and 12.8 [12; 14], respectively. This was attributed to delayed villous maturation caused by vascular damage in the stem villi. The placenta in Subgroup I.2 was characterized by stromal edema of terminal villi, which led to external compression of the vessels, resulting in a reduced percentage of vessels within the villi – 26.9% [20.9%; 35.6%]. The reduction in vessel percentage in Group II.2 – 29.0% [25.6%; 34.2%] was associated with fibrosis of the chorionic villous stroma. These indicators significantly differed ( $p < 0.0001$ ) from Group I.1 and II.1: 45.2% [40.9%; 48.3%] and 57.6% [50.2%; 64.1%], respectively, and from the comparison group: 67.8% [58.78%; 73.7%]. Compensatory changes, such as an increase in syncytial knots, were observed in Subgroup I.2 and Subgroup II.1, with densities of 12.8 [11; 14] and 9.1 [8; 10], respectively, compared to 5.7 [5; 7] in the comparison group. A reduction in the percentage of the intervillous space was observed in Subgroup I.2 and Subgroup II.1: 26.0% [20.7%; 33.8%] and 29.2% [18.9%; 42.2%], respectively, versus 44.9% [40.5%; 49.6%] in the comparison group;  $p < 0.0001$ . Placentitis is the main pathomorphological difference in placental changes in COVID-19 compared to preeclampsia. Pathomorphological changes in the placenta during the acute phase of COVID-19 and in mild preeclampsia, despite differences in disease pathogenesis, shared common features: microcirculatory disturbances and an increased number of syncytial knots as a compensatory response to reduced intervillous space (caused by villous stromal edema in COVID-19 and angiomatous changes in terminal villi in preeclampsia). Placental changes in moderate and severe preeclampsia, characterized by infarctions, arteriolosclerosis, and delayed villous maturation (distal villous hypoplasia), were similar to changes observed in COVID-19 in the second trimester of pregnancy.

Коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19) і прееклампсія (ПЕ) мають спільні клінічні, лабораторні та патоморфологічні прояви, що створює діагностичну проблему [1, 2]. ПЕ – ускладнення вагітності з не повністю вивченою етіологією [3], що проявляється раптовим виникненням гіпертензії і протеїнурії [4] та є основною причиною материнської та перинатальної летальності [5]. Синдром, подібний до ПЕ, описаний як прееклампсієподібний синдром, у жінок з тяжким перебігом COVID-19 [6, 7]. Результати окремих досліджень свідчать, що основним високоспецифічним діагностичним маркером плацентарної дисфункції є співвідношення розчинної fms-подібної тирозинкінази-1 (sFlt-1) і плацентарного фактора росту (PlGF) у сироватці крові вагітної [7]. При ПЕ спостерігається збільшення цього показника, на відміну від прееклампсієподібного синдрому, де цей показник лишається в межах норми  $sFlt-1/PlGF \leq 38$  [6].

COVID-19, спричинена коронавірусом SARS-CoV-2, – переважно респіраторна інфекція, яка має важливі системні ефекти: гіпертензію, захворювання нирок, тромбоцитопенію та ураження печінки [8]. Появу симптомів пов'язують з вазоконстрикцією судин, як наслідок дисфункції ренін-ангіотензинової системи [9], зумовленою дією SARS-CoV-2 при проникненні в клітину шляхом зв'язування з рецептором ACE2 [10]. Іншими ефектами SARS-CoV-2, що пояснюють розвиток прееклампсієподібного синдрому, є некроз клітин (піроптоз), активація ендотеліальних клітин, макрофагів, нейтрофілів з порушенням мікроциркуляції та ремоделюванням судин хоріона [11, 12, 13]. Вважається, що розвиток ПЕ є наслідком пошкодження ендотелію, спричиненого окиснювальним стресом плаценти [2, 14].

Незважаючи на наявність або відсутність прееклампсієподібного синдрому, нами помічена подібність морфологічних змін плаценти при COVID-19 і при ПЕ (стази, тромбози, крововиливи, інфаркти, артеріолосклероз), які є ознаками мальперфузії та плацентарної недостатності [4, 15, 16, 17, 18, 19]. Пошук критеріїв патоморфологічної диференційної діагностики цих захворювань спонукало нас провести дослідження.

Метою дослідження було визначити патоморфологічні зміни плаценти, діагностично значущі для COVID-19 та прееклампсії.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Досліджували плаценту при доношеній вагітності ( $n=80$ ) жінок з COVID-19 (І група), підтвердженою позитивним ПЛР-тестом (визначення РНК SARS-CoV-2); плаценту при ПЕ при народженні живого плода ( $n=30$ ) – ІІ група та плаценту групи порівняння ( $n=40$ ). Матеріал був відібраний у відділенні патологічної анатомії НДСЛ «ОХМАТДИТ» МОЗ України. Робота проведена з дотриманням біоетичних норм, що регламентовані Гельсінською декларацією прав людини (1964 рік), Конвенцією Ради Європи з прав людини і біомедицини (1997 рік), а також чинним законодавством України. Дослідження схвалено комісією з питань біоетичної експертизи Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (протокол № 144 від 29.03.2021 р.) та проведено за письмовою згодою пацієнток на проведення досліджень. Залежно від тривалості постковідного інтервалу (проміжок часу від діагностування COVID-19 до пологів) були виділені підгрупи І групи: підгрупа І.1 – COVID-19 у вагітної на 19-34 тижнях ( $n=48$ ) та підгрупа І.2 – COVID-19 у вагітної на 35-40 тижнях гестації ( $n=32$ ). Також були сформовані підгрупи: ІІ.1 – плацента при помірній ПЕ та

II.2 – при тяжкій ПЕ (уніфікований клінічний протокол медичної допомоги «Гіпертензивні розлади під час вагітності, пологів та у післяпологовому періоді» від 24 січня 2022 року № 151). Застосовувалися макроскопічний, мікроскопічний, морфометричний та статистичний методи дослідження. Зрізи зафарбовували за гістологічними загальноприйнятими методиками та імуногістохімічно із застосуванням моноклональних мишиних антитіл проти CD34 (Thermo Fisher Scientific, США) в робочих розведеннях. Для візуалізації повного гістологічного зрізу тканин проводили комп'ютерне дослідження оцифрованих слайдів за допомогою цифрового сканера Pannoramic DESK DW II [20]. Відсоток досліджуваної структури визначали за відмінністю кольору гістологічного забарвлення за допомогою сервісу ONLINE JPG TOOLS ([onlinejpg-tools.com/find-dominant-jpg-colors](http://onlinejpg-tools.com/find-dominant-jpg-colors)), який визначає колір пікселя у фото. Зазначали кількість кольорів – 3-5, відсоток яких потрібно вирахувати. Відсоток кольору у фото є відсотком досліджуваної структури. Також для визначення кількісних відмінностей термінальних ворсин (stroma, капіляри) у Microsoft Paint додатково зафарбовували досліджувані гістологічні структури в колір, який відрізнявся від кольорів гістологічного забарвлення структур на фото (капіляри у чорний, фон у зелений колір), з подальшим визначенням відсотка кольору описаним вище способом [21]. Щільність синцитіальних вузликів обчислювали методом кількісної планіметрії [22].

Статистичний аналіз результатів виконували з використанням програми SPSS IBM v.22 (Armonk, NY, USA), ліцензія НМУ імені О.О. Богомольця № 128 від 01.08.2016. Для статистичної обробки даних застосовували методи варіаційної статистики. Для множинного порівняння між групами середніх значень використовували непараметричний Kruskal–Wallis test [23]. Кількісні дані наведені у форматі середнє арифметичне  $\pm$  помилка середнього арифметичного ( $M \pm m$ ), а рангові – у форматі медіана з нижнім та верхнім квартилями ( $Me [Q1; Q3]$ ). Відмінності вважали статистично значущими при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Нами було досліджено плаценту при COVID-19 у вагітних в різні терміни гестації (I група), та плаценту при ПЕ – група II. Стан вагітних при коронавірусній хворобі оцінювався в 38 жінок як легкий, у 35 – середньо-тяжкий, а тяжкий стан з двобічною полісегментарною пневмонією діагностовано в 7 випадках. Незважаючи на тяжкість перебігу коронавірусної хвороби в матері, діти народилися з високими балами за шкалою Апгар у 71,2%

(57 спостережень), 18 новонароджених оцінені в 7-8 балів (22,5%); у 6-7 балів – оцінені 4 немовляти. Новонароджені мали негативний ПЛР-тест (визначення РНК SARS-CoV-2), один новонароджений з позитивним ПЛР-тестом (оцінений за шкалою Апгар у 3-4 бали). У літературі існують суперечливі дані щодо залежності тяжкості хвороби в матері та стану плода при народженні [13]. У досліджуваних випадках нами не виявлено статистично значущої різниці між тяжкістю перебігу хвороби у вагітної та морфологічними змінами плаценти або станом плода при народженні, що також відмічали інші дослідники [19, 24]. Автори спостерігали загрозливі ускладнення (відшарування плаценти) при легкому або навіть безсимптомному перебігу COVID-19 у вагітної, тоді як при середньотяжкому перебігу реєстрували досить хороший результат розродження [25]. Проте в попередніх наших спостереженнях виявлена статистично значуща різниця ( $p < 0,0001$ ) між тяжкістю патоморфологічних змін плаценти та станом плода при народженні [15]. Це було зумовлено вираженістю запальних змін у плаценті та відмічалось переважно при COVID-19 у жінки в другому триместрі вагітності [19]. Генералізацію запального процесу (інтервілузит та вілузит) ми пояснювали незрілістю захисних компенсаторних механізмів плаценти, зумовлених незавершеним формуванням котиledonів [13]. Навпаки, при пологах у гострому періоді COVID-19 при доношеній вагітності виявляли переважно базальний децидуїт, хоріоамніоніт та вогнищевий інтервілузит. Причому запальний процес був обмежений одним котиledonом. Таким чином, за результатами цього дослідження та наших попередніх спостережень простежувався статистично значущий зв'язок ( $p < 0,01$ ) між вираженістю плацентиту та терміном вагітності, у якому жінка захворіла [15, 18, 19]. Тому COVID-19 у матері в другому триместрі вважалася фактором ризику щодо перинатальних втрат [17]. Помірна ПЕ виявилася в 16 жінок, 14 жінок були з тяжкою ПЕ. У 7-8 балів за шкалою Апгар були оцінені 12 новонароджених (40%), 6-7 балів – 16 випадків (53,3%), також по одному спостереженню – 3-4 та 5-6 балів. Відмічалася достовірна різниця ( $p = 0,0004$ ) між тяжкістю ПЕ в матері та станом плода (оцінка за шкалою Апгар) при народженні. Це зумовлено прогресуванням змін у мікроциркуляторному руслі з тяжкістю ПЕ та проявлялося наростанням дисциркуляторних розладів (тромбоз, інфаркт) у плаценті; призводило до плацентарної дисфункції, антенатальної асфіксії або затримки розвитку плода [7].

Маса плацент (г) при COVID-19 не мала статистично значущих відмінностей між підгрупами: 543 [350, 720] у I.1 та 556,7 [320, 750] у I.2. Також

маса плацент не відрізнялася від групи порівняння та становила 536,6 [400, 950]. Тривалість вагітності в підгрупі І.1 була 39,3 [34, 42], у І.2 – 39,6 [35, 41]. Термін вагітності на момент пологів при ПЕ в І.1 становив 36,7 [29, 40] та в І.2 – 33,9 [28, 39] (табл.). Маса плацент (г) при ПЕ достовірно відрізнялася від

групи порівняння та І групи та становила в І.1 та І.2 підгрупах – 444 [210, 590], та 355,3 [180, 500] відповідно,  $p \leq 0,01$  (табл., рис. 1). Низька маса плацент при ПЕ пояснювалася не лише терміном гестації (підгрупа І.1), але й великою кількістю інфарктів (підгрупа І.2).

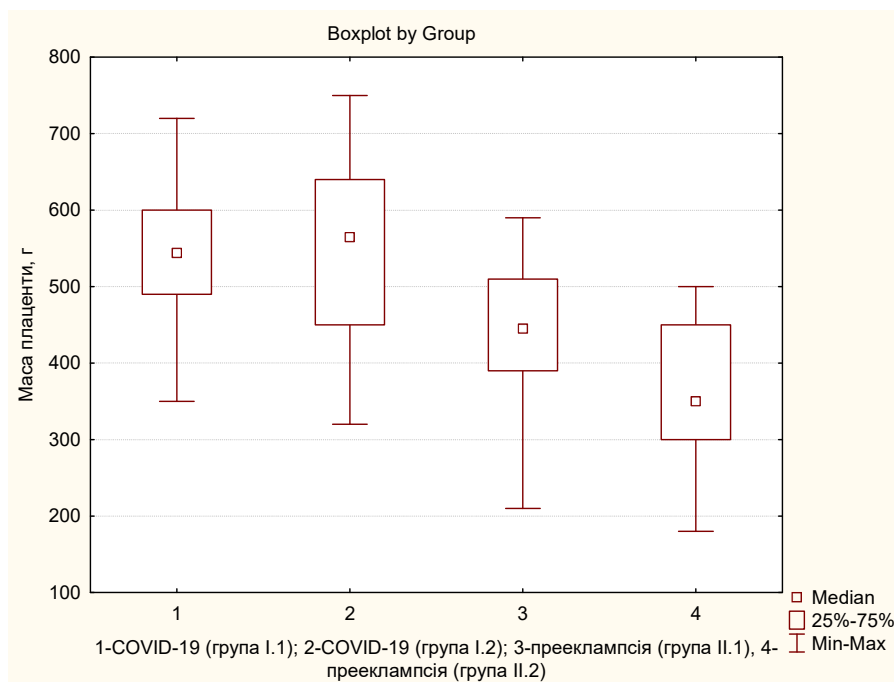


Рис. 1. Зіставлення маси (г) плаценти при коронавірусній хворобі (COVID-19) у вагітної та при ПЕ

Плаценти основних груп характеризувалися дисциркуляторними розладами, геморагічними інфарктами, випадками відшарування плаценти; у 100% виявлено крововиливи в оболонках, міжворсинчастому просторі (МП) та з боку базальної пластинки (табл., рис. 2. Б, В, Е, Ж). У підгрупах І.1 та І.2, крім описаних змін, виявлено білі інфаркти як результат організації крововиливів (рис. 2 Г, Д, Ж). У групі І, на відміну від ІІ, спостерігався темно-вишневий колір крововиливів та згустків крові, які виявлялися на материнській поверхні та в порожнинах кіст (рис. 2 Ж, стрілка). Уперше на відтінок кольору згустків крові ми звернули увагу при дослідженні плаценти та плода після антенатальної загибелі при COVID-19 у матері [13, 15], що пояснюється активацією фібринолізу [26]. Амніотичні оболонки в І групі виглядали стовщеними та жовтуватими (рис. 2. Б, стрілка), при мікроскопічному дослідженні яких спостерігали запальні зміни різного ступеня вираженості; плацентит виявляли виключно в плацентах І групи: у 97,9% (95%ДІ: 91,8%-100%) підгрупи І.1 та в 100% (95%ДІ: 94,2%-100%) І.2. Вираженість прояву запальних змін переважала в підгрупі І.2 (рис. 3. Б), але лейкоцитарна інфільтрація в МП (інтервілузит) при доношеній вагітності була вогнищевою, обмеженою сформованим котиледоном [13]. Генералізований

інтервілузит у наших спостереженнях не виявлено. Зазвичай його виявляють у випадку антенатальної загибелі плода при COVID-19 у матері в другому триместрі вагітності [15, 17, 19]. Поширеність процесу пояснюють незрілістю плаценти, зумовленою низьким терміном гестації [13]. Супроводжувався інтервілузит відкладенням фібриноїду, який виявлявся по периметру ворсин хоріона. Це спричинялося підвищенням клітинної проникності, пов'язаної з активацією ендотелію, зумовленою дією SARS-CoV-2. За свідченнями авторів, фібрин спостерігається в МП у 37,7% [27]. Молодий фібрин червоного кольору (рис. 3. Б) виявлявся в гострому періоді COVID-19 у матері. При дозріванні фібрину колір змінювався на блакитний, що дозволяло визначати тривалість процесу. У підгрупах І.1 та І.2 фібриноїд виявлявся навколо ворсин хоріона та був причиною облітерації МП. Ворсини, оконтуровані фібриноїдом, виключалися з плацентарного кровообігу, що призводило до порушення материнської перфузії та формувало плацентарну недостатність [19]. Відкладення фібриноїду при ПЕ є наслідком складного, до кінця не вивченого патогенезу захворювання, в основі якого є окиснювальний стрес та клітинна дисфункція [28]. З одного боку, погіршення материнсько-плодової перфузії призводить до вивільнення антиангіогенних факторів:

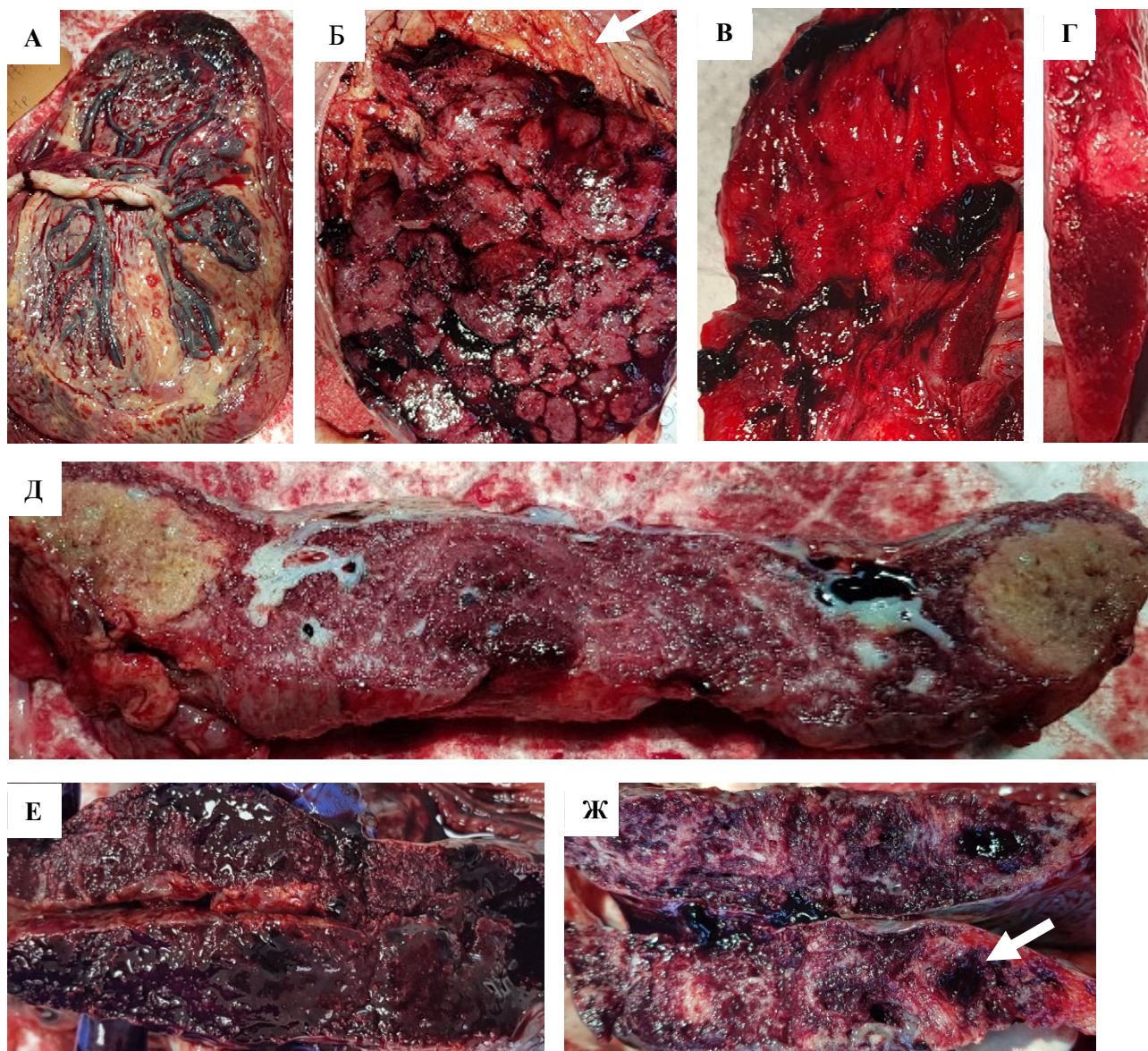
sFLT1, що посилює вазоконстрикцію; з іншого – вивільнення прозапальних цитокінів (ФНП- $\alpha$  та ІЛ-6) та інших антиангіогенних факторів, як з жирової тканини, так і з ішемізованої плаценти, призводять до такого основного прояву ПЕ, як гіпертонія в матері [28]. Вивільнення sFLT1 призводить до дисбалансу sFLT1 і PIGF, спричиняє плацентарну дисфункцію та слугує основним діагностичним маркером ПЕ [6]. Цікавим фактом є розвиток при ПЕ системного запального процесу, який науковці

пов'язували із запальними адипокінами та цитокінами з материнської жирової тканини [28]. Вірогідно, цим можна пояснити появу поодиноких лейкоцитів та лімфоцитів в оболонках та з боку базальної пластинки, яку ми спостерігали в групі П. Наявність запальної інфільтрації ускладнювало патоморфологічну диференційну діагностику між підгрупами І.1 та П.2, оскільки зі збільшенням постковідного інтервалу (підгрупа І.1) інтенсивність запальних проявів згасала.

### Патоморфологічні зміни плаценти при COVID-19 у матері та при ПЕ

| Морфологічні ознаки                                                 | Група                                                             |                                                                    |                                                             |                                                                 | Група порівняння (n=40)  |
|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|--------------------------|
|                                                                     | COVID-19 (I)                                                      |                                                                    | пreeклампсія (II) (n=30)                                    |                                                                 |                          |
|                                                                     | I.1. (n=48)                                                       | I.2 (n=32)                                                         | II.1 (n=16)                                                 | II.2 (n=14)                                                     |                          |
| Термін вагітності (тиждень)                                         | 39,3 [34, 42]                                                     | 39,6 [35, 41]                                                      | 36,7 [29, 40]                                               | 33,9 [28, 39]*                                                  | 39,1 [37, 40]            |
| Маса (г)                                                            | 543 [350, 720]                                                    | 556,7 [320, 750]                                                   | 444 [210, 590]*                                             | 355,3 [180, 500]                                                | 536,6 [400, 950]         |
| Плацентит                                                           | n=47<br>97,9%<br>(95%ДІ: 91,8%-100%)*                             | n=32<br>100%<br>(95%ДІ: 94,2%-100%)*                               | n=0<br>0%<br>(95%ДІ: 0,0%-6,2%)                             |                                                                 | -                        |
| Стази, тромбози, крововиливи, ангіоматоз                            | n=48<br>100%<br>(95%ДІ: 96,1%-100%)                               | n=32<br>100%<br>(95%ДІ: 94,2%-100%)                                | n=30<br>100%<br>(95%ДІ: 93,8%-100%)                         |                                                                 | -                        |
| Відшарування плаценти                                               | n=0<br>0,0%<br>(95%ДІ: 0%-3,9%)                                   | n=2<br>6,3%<br>(95%ДІ: 0,5%-17,6%)                                 | n=0<br>0%<br>(95%ДІ: 0,0%-11,2%)                            | n=2<br>14,3%<br>(95%ДІ: 1,0%-39,2%)                             | -                        |
| Інфаркти                                                            | n=48<br>100%<br>(95%ДІ: 96,1%-100%)                               | n=12<br>37,5%<br>(95%ДІ: 21,2%-55,4%)                              | n=12<br>75%<br>(95%ДІ: 49,5%-93,5%)                         | n=14<br>100%<br>(95%ДІ: 87,3%-100%)                             | -                        |
| Проліферація м'язового шару артеріол стовбурових ворсин             | n=32<br>66,7%<br>(95%ДІ: 52,5%-79,5%)                             | n=27<br>84,4%<br>(95%ДІ: 69,4%-95%)                                | n=15<br>87,5%<br>(95%ДІ: 65,5%-99,1%)                       | n=14<br>100%<br>(95%ДІ: 87,3%-100%)                             | -                        |
| Артеріолосклероз                                                    | n=12<br>25%<br>(95%ДІ: 13,6%-38,4%)                               | n=0<br>0%<br>(95%ДІ: 0,0%-5,8%)                                    | n=12<br>75%<br>(95%ДІ: 49,5%-93,5%)*                        | n=14<br>100%<br>(95%ДІ: 87,3%-100%)*                            | -                        |
| Кількість термінальних ворсин <sup>1</sup>                          | 16,6 [10; 25]*                                                    | 25,4 [21; 29]                                                      | 25,7 [22; 29]                                               | 12,8 [12; 14]*                                                  | 25,7 [20; 30]            |
| Звуження просвіту капілярів термінальних ворсин, відсоток капілярів | n=45<br>93,8%<br>(95%ДІ: 85%-98,8%);<br>45,2%<br>[40,9%; 48,3%]*  | n=29<br>90,6%<br>(95%ДІ: 77,7%-98,3%);<br>29,0%<br>[25,6%; 34,2%]* | n=0<br>0%<br>(95%ДІ: 0,0%-6,2%);<br>57,6%<br>[50,2%; 64,1%] | n=14<br>100%<br>(95%ДІ: 87,3%-100%);<br>26,9%<br>[20,9%; 35,6%] | 67,8%<br>[58,78%; 73,7%] |
| Набряк строми термінальних ворсин, відсоток строми                  | n=47<br>97,9%<br>(95%ДІ: 91,8%-100%);<br>51,1%<br>[47,6%; 58,8%]* | n=32<br>100%<br>(95%ДІ: 94,2%-100%);<br>72,3%<br>[65,8%; 78,7%]*   | n=0<br>0%<br>(95%ДІ: 0,0%-6,2%);<br>43%<br>[38,1%; 47,1%]   |                                                                 | 32,1%<br>[26,2%; 39,6%]  |
| Синцитіальні вузлики (кількість)                                    | 4,2 [3; 6]                                                        | 12,8 [11; 14]*                                                     | 9,1 [8; 10]*                                                | 2,6[2; 4]*                                                      | 5,7 [5; 7]               |
| Міжворсинчастий простір                                             | 38,6%<br>[23%; 62,3%]*                                            | 26,0%<br>[20,7%; 33,8%]*                                           | 29,2%<br>[18,9%; 42,2%]*                                    | 50,8%<br>[36,2%; 66,5%]                                         | 44,9%<br>[40,5%; 49,6%]  |

Примітка. \*p<0,01 (Kruskal-Wallis test).



**Рис. 2. Патоморфологічні зміни плаценти при COVID-19 у вагітній.**

- А** – плодова поверхня: білі інфаркти під амніотичними оболонками (COVID-19 на 29-30 тижнях гестації, середньотяжкий перебіг; дитина 7-8 балів за Апгар).  
**Б** – материнська поверхня: крововиливи (COVID-19 у пологах у матері; дитина 6-7 балів за Апгар).  
**В, Г** – материнська поверхня плаценти та вигляд на розрізі при преєклампсієподібному синдромі.  
**Д, Г, Ж** – вигляд на розрізі. **Д** – по периферії плаценти інфаркти біло-жовтого кольору (COVID-19 на 25-26 тижнях гестації, легкий перебіг; дитина 7-8 балів за Апгар).  
**Е** – повнокрів'я (з анамнезу: дистрес плода, 6-7 б. за Апгар; COVID-19 у пологах у матері, тяжкий перебіг з пневмонією).  
**Ж** – інфаркти, повнокрів'я (дані анамнезу: дитина 7-8 б. за Апгар; COVID-19 на 34-35 тижнях в матері, перебіг середньотяжкий)

При мікроскопічному дослідженні в основних групах були наявні стази, тромбози в судинах ворсин хоріона (рис. 3. А), виявлено ангіоматоз (рис. 5. В). Причому останній переважав у підгрупах II.1 та I.2 (локальний). Проліферація м'язового шару артеріол стовбурових та напівстовбурових ворсин відмічалася у всіх спостереженнях основних груп: у підгрупі I.1 – 66,7%

(95%ДІ: 52,5%-79,5%), у I.2 – 84,4% (95%ДІ: 69,4%-95%), II.1 – 87,5% (95%ДІ: 65,5%-99,1%) та у всіх спостереженнях II.2. При цьому артеріолосклероз з облітерацією просвіту судин виявлявся переважно в II групі (рис.4. А, стрілка): 75% (95%ДІ: 49,5%-93,5%) у II.1 та в 100% (95%ДІ: 87,3%-100%) підгрупи II.2 проти 25% (95%ДІ: 13,6%-38,4%) у підгрупі I.1, та не зустрічався в

I.2. За свідченнями авторів, активовані ендотеліоцити продукують речовини, що впливають як на мікроциркуляцію, що пояснювало тромбози

(рис. 3. А), набряк тканин з вазоконстрикцією; так і на фібробласти та гладком'язові клітини [11], викликаючи проліферацію останніх [12].

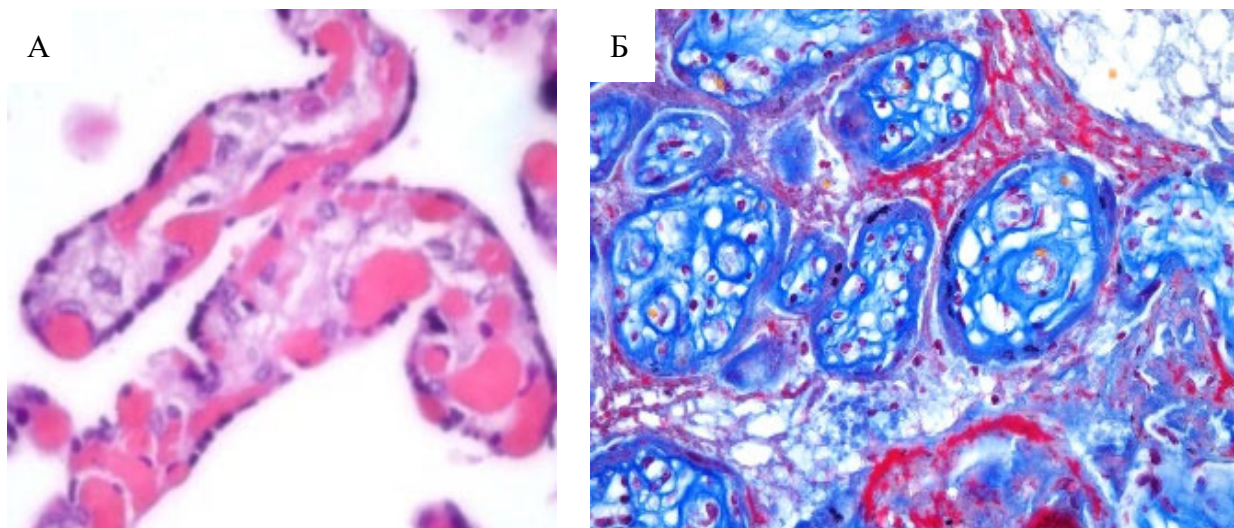


Рис. 3. Структурні зміни плаценти.

А – тромбози судин термінальних ворсин при тяжкій ПЕ на 35-36 тижнях гестації.  
Б – інтервілузит при COVID-19 у вагітної на 28-30 тижнях, пологи на 32 тижні гестації:  
у МП лейкоцити, «молодий» фібрин (червоний колір), блакитний колір – «старий» фібрин.  
А – GE, Б – фарбування MSB,  $\times 400$

Артеріолосклероз у плаценті групи II зумовлювався не лише ендотеліальною дисфункцією, але й гіалінозом стінки судини – наслідком гіпертензії в матері [4]. Відсутність проліферативних змін у підгрупі I.2 ми пояснювали коротким постковідним інтервалом. Артеріолосклероз стовбурових та напівстовбурових ворсин ставав причиною затримки дозрівання ворсин хоріона, що проявлялося зменшенням кількості термінальних ворсин [17, 19]. Таким чином, у підгрупах I.1 та II.2 відмічалось зменшення кількості термінальних ворсин хоріона: 16,6 [10; 25] та 12,8 [12; 14] відповідно (рис. 4. В; рис. 6. А, Г). Кількість термінальних ворсин у підгрупах I.2 (рис. 4. А, Б) та II.1 достовірно не відрізнялася від групи порівняння та була 25,4 [21; 29] та 25,7 [22; 29] відповідно (рис. 4 А, Д; рис. 6 В, Г) проти 25,7 [20; 30] у контролі. Достатня кількість ворсин у гострому періоді COVID-19 при доношеній вагітності пояснювалася вже сформованою плацентою, а при помірній ПЕ – відсутністю виражених змін у судинах стовбурових ворсин, які не призводили до облітерації просвіту та не викликали порушення дозрівання хоріона.

Одним з відмічених нами ефектів SARS-CoV-2, спричиненим активованими ендотеліоцитами, був набряк строми термінальних ворсин хоріона.

При ПЕ, незважаючи на наявність ендотеліальної дисфункції, подібні зміни нами не виявлено. Набряком строми термінальних ворсин характеризувалися плаценти групи I.2, що спричинило стиснення капілярів ззовні зі зменшенням їх просвіту (рис. 3 Б; рис. 4 Б, Е; рис. 6 Б).

Відсоток судин у ворсині становив у підгрупі I.2 – 26,9% [20,9%; 35,6%]. Зменшення відсотка судин у II.2 – 29,0% [25,6%; 34,2%] було пов'язано з фіброзуванням строми (рис. 5 Г; рис. 6 Г). Показник достовірно відрізнявся ( $p < 0,0001$ ) від I.1 та II.1: 45,2% [40,9%; 48,3%] та 57,6% [50,2%; 64,1%] відповідно (рис. 5 А, В) та групи порівняння: 67,8% [58,78%; 73,7%] (рис. 6 Д). Привертало увагу центральне розташування судин серед фіброзованої строми в термінальних ворсинах підгрупи II.2 (рис. 5 Г). Термінальні ворсини з судинами, розташованими в центрі – варіант норми при недоношеності, проте фіброзування строми є наслідком і проявом гіпоксії [27]. У підгрупі I.1 судини також розташовані ближче до центру, що пов'язано з набряком строми термінальної ворсини, який поступово зменшувався зі збільшенням постковідного інтервалу, про що свідчило збільшення відсотка судин. При центральному розташуванні судин збільшувалася товщина васкуло-синцитіальних мембран: якщо при COVID-19 це пояснюється набряком ворсин,

то при ПЕ асоціюється з патологією матково-плацентарних судин та призводить до внутрішньоутробного дистресу плода [4]. Цим пояснюється внутрішньоутробна гіпоксія плода та

наявність статистично значущої достовірної різниці ( $p=0,0004$ ) між станом плода при народженні (шкала Апгар) та тяжкістю ПЕ в матері.

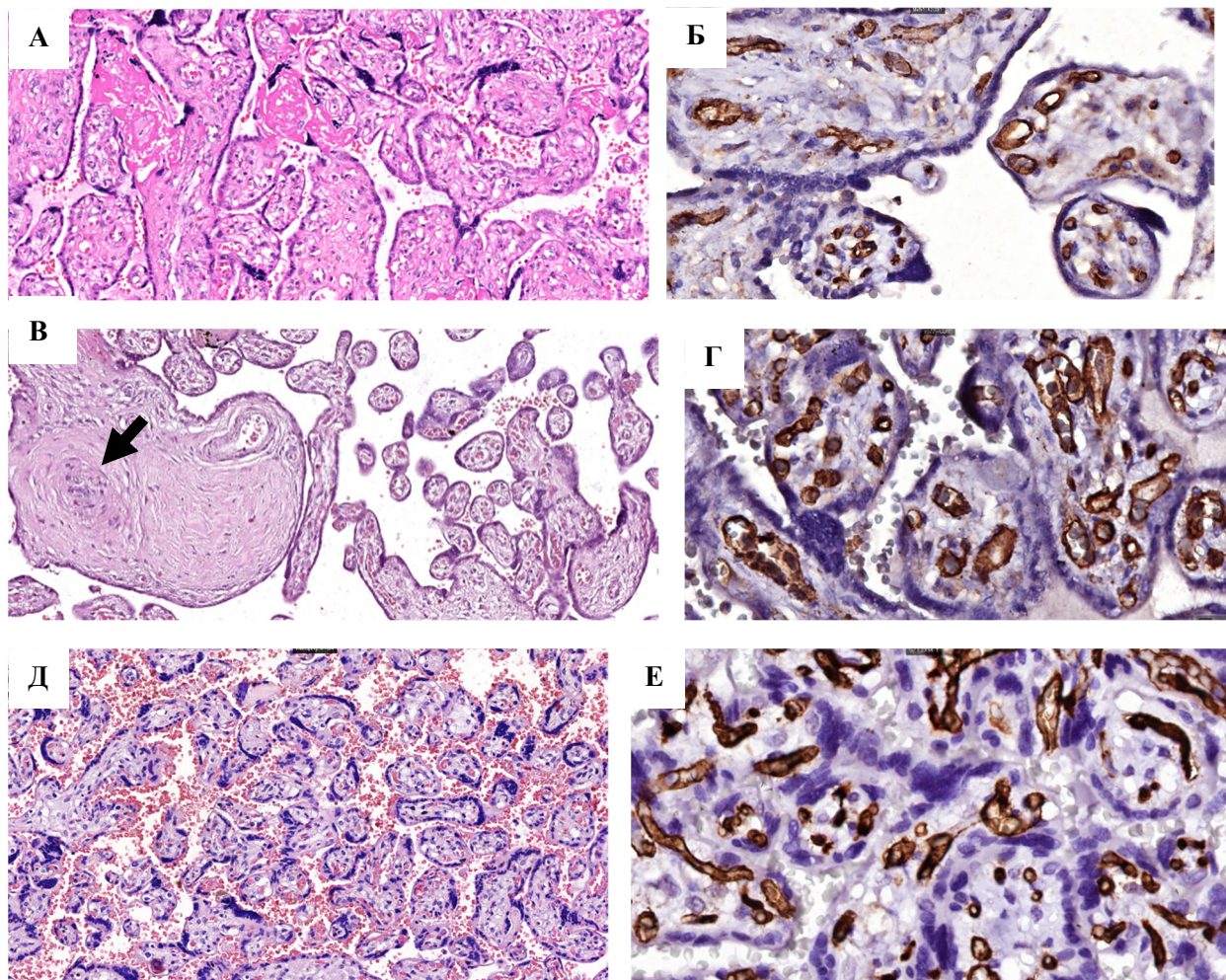


Рис. 4. Мікроскопічні зміни плаценти.

А, Б – COVID-19 у вагітної на 39 тижні гестації, легкий перебіг.

В, Г – COVID-19 у вагітної на 23 тижні гестації, середньо-тяжкий перебіг хвороби.

Д, Е – преєклампсієподібний синдром, спричинений SARS-CoV-2 (COVID-19 у вагітної на 28 тижні гестації).

А, В, Д – ГЕ,  $\times 200$ . Б, Г, Е – експресія моноклональних антитіл проти CD34,  $\times 600$

Зменшення відсотка міжворсинчастого простору відмічалось в плацентах у гострому періоді COVID-19 (рис. 4 А, Д; рис. 6 Б) та при помірній ПЕ (рис. 6 В): 26,0% [20,7%; 33,8%] та 29,2% [18,9%; 42,2%] відповідно проти 44,9% [40,5%; 49,6%] у групі порівняння;  $p<0,0001$ .

У групах І.1 та ІІ.2 відсоток МП збільшувався – 38,6% [23%; 62,3%] та 50,8% [36,2%; 66,5%] (рис. 4 В.; рис. 6 А, Г). МП описують як систему каналів (проміжків) між ворсинками хоріона, від стану якого залежить адекватна материнська перфузія. Зміну конфігурації МП відмічали при преєклампсії у зв'язку з формуванням великої кіль-

кості термінальних ворсин, що призводить до мальперфузії [18, 29]. У наших спостереженнях зменшення відсотка МП зумовлено вищезазначеними змінами в термінальних ворсинах: набряком строми при COVID-19 та ангіоматозом при помірній ПЕ. При тяжкій ПЕ відмічалось збільшення відсотка МП, яке ми пояснювали гіпоплазією термінальних ворсин, пов'язаною з ураженням артеріол стовбурових та напівстовбурових ворсин хоріона (гіаліноз та артеріолосклероз). У наших попередніх дослідженнях при COVID-19 описаний подібний механізм затримки дозрівання термінальних ворсин зі збільшенням відсотка МП [17].

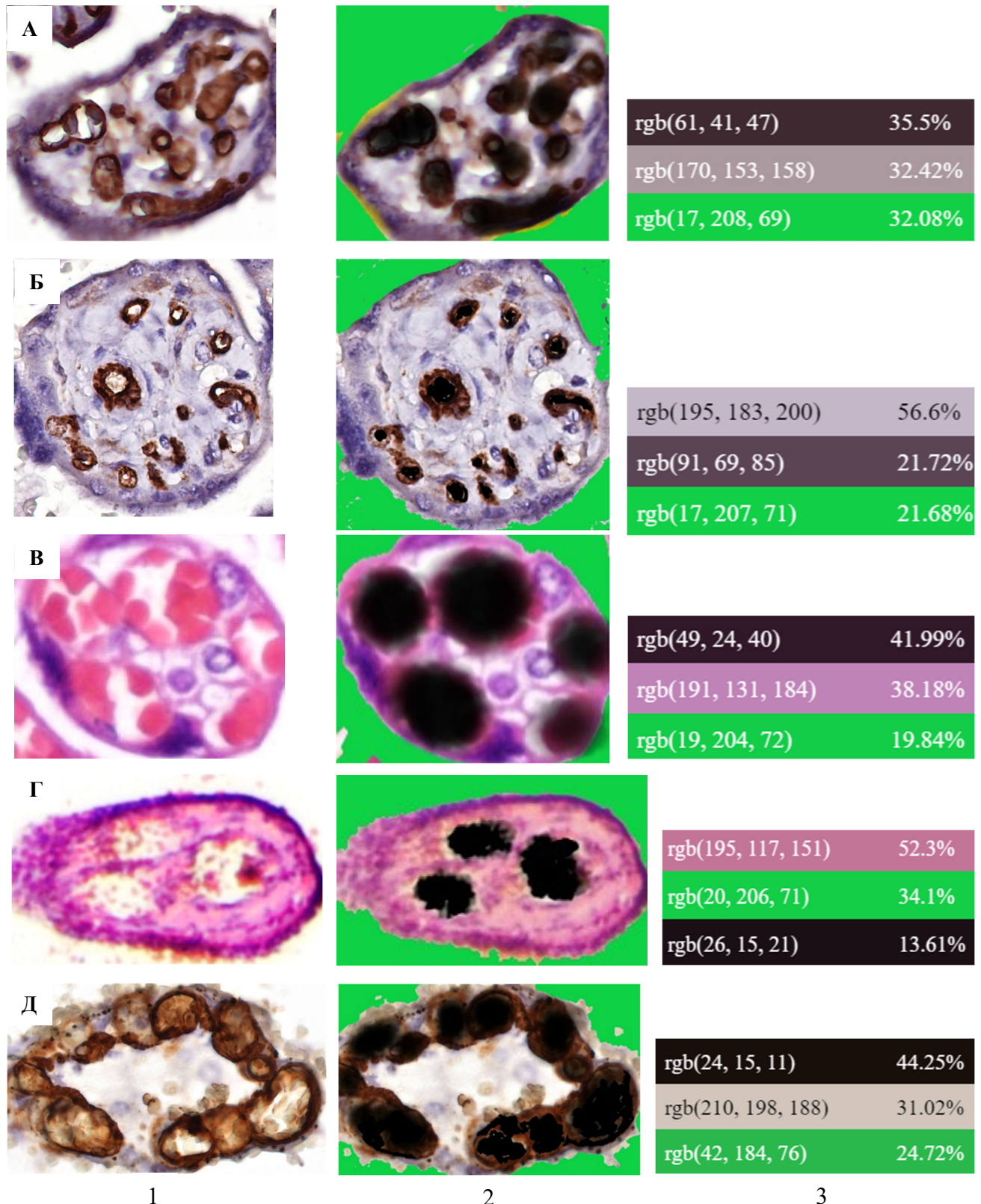
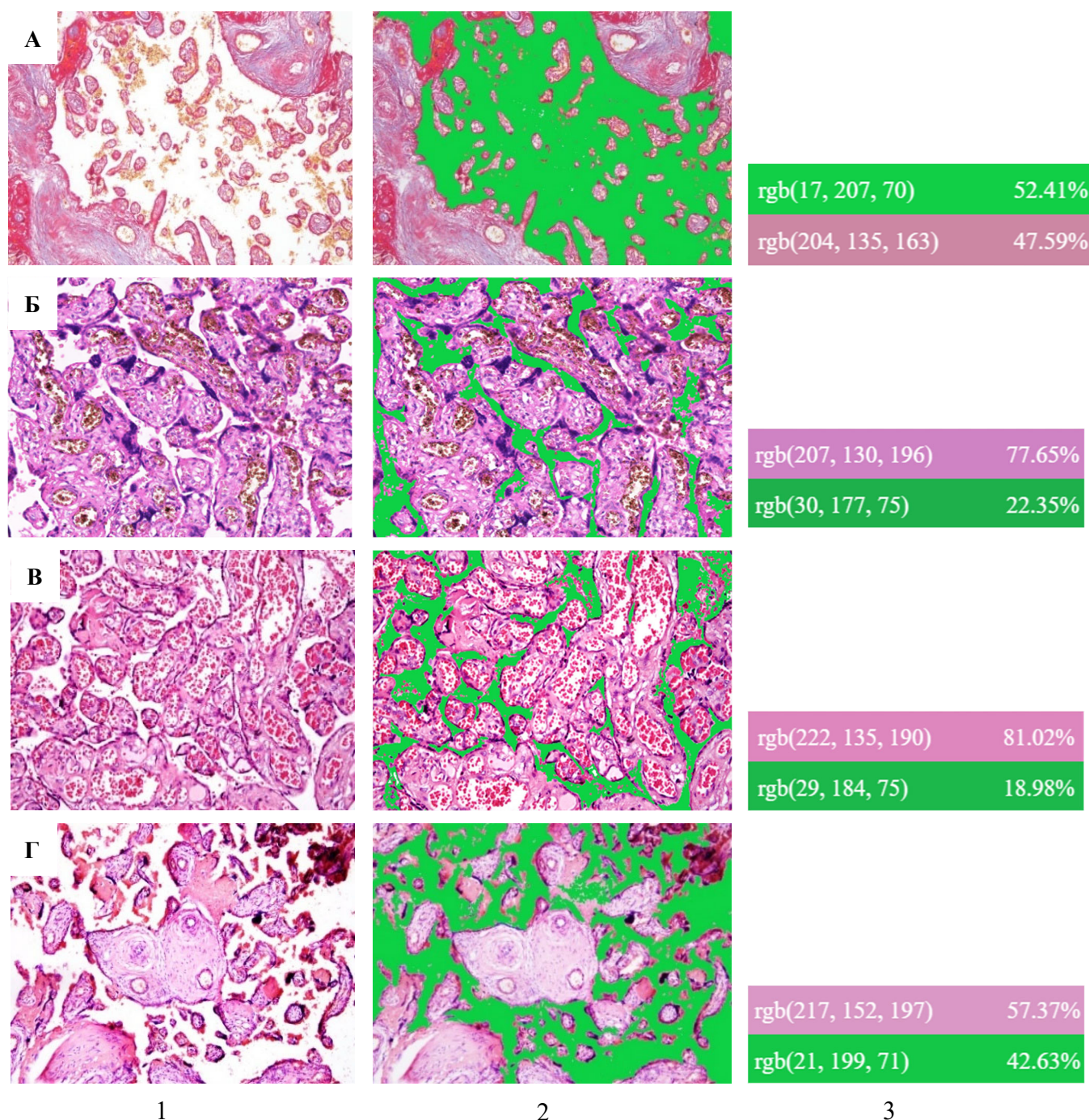


Рис. 5. Мікроскопічні зміни плацент при COVID-19 (А) та в групі порівняння (Б). Кількісне визначення відсотків судин та строми в гістологічному зрізі термінальної ворсини при COVID-19 у вагітної, при преєклампсії та при фізіологічних пологах: 1 (А – І.1; Б – І.2; В – ІІ.1; Г – ІІ.2; Д – група порівняння) – термінальні ворсини. А, Б, Д – експресія моноклональних антитіл проти CD34 в ендотелії судин ворсин хоріона, В, Г – ГЕ,  $\times 400$ . 2 – у графічному редакторі Microsoft Paint зафарбований просвіт судин та фон оточення ворсини в кольори (чорний та зелений). 3 – визначення відсотків судин та строми за наведеним вище способом



**Рис. 6. Структурні зміни плаценти при COVID-19 у вагітної та при преєклампсії (1). Кількісне визначення МП. 2 – зафарбований у Microsoft Paint МП у колір, який відрізняється від кольору гістологічного забарвлення структур на фото (зелений). 3 – визначення відсотків ворсин хоріона та МП за допомогою сервісу ONLINE JPG TOOLS.**  
**А – плацента при COVID-19 у вагітної на 25 тижні гестації; підгрупа І.1.**  
**Б – плацента при COVID-19 у вагітної на 38 тижні гестації; підгрупа І.2.**  
**В – плацента при помірній ПЕ; підгрупа ІІ.1. Г – плацента при тяжкій ПЕ із затримкою розвитку плода; підгрупа ІІ.2. А, Г, ×100. В, Д, ×200.**

У гострому періоді COVID-19 та при помірній ПЕ відмічалися компенсаторні прояви – збільшення синцитіальних вузликів, щільність яких становила 12,8 [11; 14] у підгрупі І.2 та 9,1 [8; 10] у ІІ.1 проти 5,7% [5; 7] у групі порівняння (рис. 4).

За нашими спостереженнями, а також за свідченнями інших дослідників, містки, які сформовані синцитіальними вузликами, утворювалися в місцях близько розташованих термінальних ворсин [18, 26]. Існує припущення, що містки

виконують механічну, підтримувальну функцію [29] та є компенсаторним механізмом для збільшення простору між термінальними ворсинами як спроба відновити порушену перфузію. Це пояснює збільшення щільності синцитіальних вузликів в основних групах між ворсинами, оконтурованими фібриною. Також перевалювання щільності синцитіальних вузликів у випадку COVID-19 (підгрупа І.2) пояснювалося набряком строми термінальних ворсин хоріона, що призводив до зменшення МП, проти ПЕ (підгрупа ІІ.1), де набряк строми був відсутній. У підгрупах І.1 та ІІ.2 щільність синцитіальних вузликів зменшувалася та була 4,2 [3; 6] та 2,6 [2; 4] відповідно.

Таким чином, це дослідження вказує на патоморфологічні відмінності плаценти при COVID-19 та при ПЕ. Аналіз наших спостережень свідчить про необхідність врахування клінічних даних при веденні вагітної з такими патологіями.

### ВИСНОВКИ

1. Плацентит – основна патоморфологічна відмінність змін плаценти при COVID-19 від прееклампсії.
2. Патоморфологічні зміни плаценти в гострому періоді COVID-19 та при помірній ПЕ при

відмінностях у патогенезі захворювань мали спільні риси: порушення мікроциркуляції; збільшення кількості синцитіальних вузликів як прояв компенсації при зменшенні відсотка міжворсинчастого простору (при COVID-19 спричинений набряком строми ворсин хоріона, а при прееклампсії зумовлений ангіоматозом термінальних ворсин).

3. Зміни в плацентах при тяжкій прееклампсії, проявами яких були інфаркти, артеріолосклероз, затримка дозрівання плаценти (гіпоплазія термінальних ворсин хоріона), подібні до змін при COVID-19 у матері в другому триместрі гестації.

**Подяка:** завідувачу відділення патологічної анатомії НДСЛ «ОХМАТДИТ» МОЗ України Жежері В.М., лікарям Чистяковій М.Б., Савостіковій Н.Л., Виставних О.В.

### Внески авторів:

Савчук Т.В. – концептуалізація, методологія, дослідження, ресурси, курація даних, написання, візуалізація, редагування;

Лещенко І.В. – методологія, ресурси, програмне забезпечення, редагування.

**Фінансування.** Дослідження не має зовнішніх джерел фінансування.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

## REFERENCES

1. Palomo M, Youssef L, Ramos A, Torramade-Moix S, Moreno-Castaño AB, Martinez-Sanchez J, et al. Differences and similarities in endothelial and angiogenic profiles of preeclampsia and COVID-19 in pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2022 Aug;227(2):277.e1-16. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.03.048>
2. Naeh A, Berezowsky A, Yudin MH, Dhalla IA, Berger H. Preeclampsia-Like Syndrome in a Pregnant Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 2022 Feb 1;44(2):193-5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2021.09.015>
3. Erez O, Romero R, Jung E, Chaemsaitong P, Bosco M, Suksai M, et al. Preeclampsia and eclampsia: the conceptual evolution of a syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2022 Feb;226(2):S786-803. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.12.001>
4. Sankar KD, Bhanu PS, Kiran S, Ramakrishna BA, Shanthi V. Vasculosyncytial membrane in relation to syncytial knots complicates the placenta in preeclampsia: a histomorphometrical study. *Anat Cell Biol*. 2012 Jun;45(2):86-91. doi: <https://doi.org/10.5115/acb.2012.45.2.86>
5. Shaw LJ, Patel K, Lala-Trindade A, Feltovich H, Vieira L, Kontorovich A, et al. Pathophysiology of Preeclampsia-Induced Vascular Dysfunction and Implications for Subclinical Myocardial Damage and Heart Failure. *JACC: Advances*. 2024 Jun;3(6):100980. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacadv.2024.100980>
6. Serrano B, Bonacina E, Garcia-Ruiz I, Mendoza M, Garcia-Manau P, Garcia-Aguilar P, et al. Confirmation of preeclampsia-like syndrome induced by severe COVID-19: an observational study. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*. 2023 Jan;5(1):100760. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2022.100760>
7. Mendoza M, Garcia-Ruiz I, Maiz N, Rodo C, Garcia-Manau P, Serrano B, et al. Pre-eclampsia-like syndrome induced by severe COVID-19: a prospective observational study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2020 Jun 21;127(11):1374-80. doi: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16339>
8. Turpin CA, Sakyi SA, Owiredu WK, Ephraim RKD, Anto EO. Association between adverse pregnancy outcome and imbalance in angiogenic regulators and oxidative stress biomarkers in gestational hypertension and preeclampsia. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2015 Aug 25;15(1):189. doi: <https://doi.org/10.1186/s12884-015-0624-y>
9. Kreutz R, Algharably EAEH, Azizi M, Dobrowolski P, Guzik T, Januszewicz A, et al. Hypertension, the renin-angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for COVID-19. *Cardiovascular Research*. 2020 Aug 1;116(10):1688-99. doi: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa097>
10. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong JC, et al. Angiotensin Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin

System. Circulation Research. 2020 May 8;126(10):1456-74. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317015>

11. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial Function and Dysfunction. Circulation. 2007 Mar 13;115(10):1285-95. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.652859>

12. Gychka SG, Brelidze TI, Kuchyn IL, Savchuk TV, Nikolaenko SI, Zhezhera VM, et al. Placental vascular remodeling in pregnant women with COVID-19. PLOS ONE. 2022 Jul 29;17(7):e0268591. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0268591>

13. Savchuk T, Malysheva T, Vaslovych V, Chernenko O, Leshchenko I, Gychka S. Pathomorphological changes of the placenta in the acute period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) at 37–41 weeks of gestation. Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci [Internet]. 2024 Dec 24 [cited 2025 Jan 8];76(2). doi: <https://doi.org/10.25040/ntsh2024.02.12>

14. Nunes PR, Mattioli SV, Sandrim VC. NLRP3 Activation and Its Relationship to Endothelial Dysfunction and Oxidative Stress: Implications for Preeclampsia and Pharmacological Interventions. Cells. 2021 Nov 1;10(11):2828. doi: <https://doi.org/10.3390/cells10112828>

15. Savchuk TV, Gychka SG, Leshchenko IV. Pathomorphological changes of the placenta in coronavirus disease (COVID 19). Patologija. 2021 Aug 20;18(2):128-35. doi: <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2021.2.231461>

16. Sara S, Peter L, Ajlana L, Matts O, Francisco ON, Jan W, et al. OP003. Placental perfusion in normal pregnancy and in early and late preeclampsia: A magnetic resonance imaging study. Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health. 2013 Apr;3(2):63. doi: <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2013.04.019>

17. Savchuk T. Pathomorphological changes of the placenta in coronavirus disease (COVID-19) in pregnant women at 19-32 weeks of gestation. Proceeding of the Shevchenko Scientific Society. Medical Sciences [Internet]. 2024 Jun 28 [cited 2024 Jun 30];73(1). doi: <https://doi.org/10.25040/ntsh2024.01>

18. Savchuk T. Pathomorphological changes of the placenta in the acute period of COVID-19 in pregnant women. Eastern Ukrainian Medical Journal [Internet]. 2024 Jun 24 [cited 2024 Jun 30];12(2):323-34. doi: [https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12\(2\):323-334](https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12(2):323-334)

19. Savchuk TV. Pathomorphological changes of the placenta in coronavirus disease (COVID-19) in pregnant women in the second and third trimesters of pregnancy. Medicni perspektivi. 2024;29(4):84-94. doi: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2024.4.319224>

20. Aeffner F, Zarella MD, Buchbinder N, Bui MM, Goodman MR, Hartman DJ, et al. Introduction to Digital Image Analysis in Whole-slide Imaging: A White Paper from the Digital Pathology Association. Journal of pathology informatics [Internet]. 2019;10(1):9. doi: [https://doi.org/10.4103/jpi.jpi\\_82\\_18](https://doi.org/10.4103/jpi.jpi_82_18)

21. Savchuk TV, Leshchenko IV, inventors; Bogomolets National medical university (UA), assignee. [Method for quantitative determination of delayed placental maturation]. Patent Ukraine u202400917. 2024 Dec 18. Ukrainian.

22. Shackelford C, Long G, Wolf J, Okerberg C, Herbert R. Qualitative and Quantitative Analysis of Non-neoplastic Lesions in Toxicology Studies. Toxicologic Pathology. 2002 Jan;30(1):93-6. doi: <https://doi.org/10.1080/01926230252824761>

23. Kruskal WH, Wallis WA. Use of Ranks in One-Criterion Variance Analysis. Journal of the American Statistical Association. 1952;47(260):583-621. doi: <https://doi.org/10.1080/01621459.1952.10483441>

24. Sharps MC, Hayes DJL, Lee S, Zou Z, Brady CA, Almoghrabi Y, et al. A structured review of placental morphology and histopathological lesions associated with SARS-CoV-2 infection. Placenta. 2020 Nov;101:13-29. doi: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.08.018>

25. Turyanytsya SM, Korchins'ka OO, Sabova AV, Baloga OA, Petrov VO. Influence of SARS-CoV-2 acute respiratory viral disease on pregnancy and childbirth. Reproductive health of woman. 2021 Apr 1;2:15-8. doi: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.2.2021.232515>

26. Yamada S, Asakura H. Coagulopathy and Fibrinolytic Pathophysiology in COVID-19 and SARS-CoV-2 Vaccination. International Journal of Molecular Sciences. 2022 Mar 19;23(6):3338. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23063338>

27. Garg R, Agarwal R, Yadav D, Singh S, Kumar H, Bhardwaj R. Histopathological Changes in Placenta of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-Cov-2) Infection and Maternal and Perinatal Outcome in COVID-19. J Obstet Gynaecol India. 2023 Feb;73(1):44-50. doi: <https://doi.org/10.1007/s13224-022-01666-3>

28. Bodnarchuk OV. [The metabolic aspects of preeclampsia development]. Collection of scientific papers of the Association of Obstetricians and Gynecologists of Ukraine. 2022 Sep 21;1(49):5-15. Ukrainian. doi: [https://doi.org/10.35278/2664-0767.1\(49\).2022.266320](https://doi.org/10.35278/2664-0767.1(49).2022.266320)

29. Burton GJ. The Fine Structure of the Human Placental Villus as Revealed by Scanning Electron Microscopy. Scanning Microscopy. 1987;1(4):29

Стаття надійшла до редакції 05.02.2025;  
затверджена до публікації 30.04.2025