

# Маркери епітеліально-мезенхімальної трансформації у плацентах від дуже ранніх передчасних пологів

В. О. Ткаліч<sup>1</sup>, В. В. Біла<sup>1,2</sup>, О. С. Загородня<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

<sup>2</sup>КНП «Перинатальний центр м. Києва»

Передчасне розродження ускладнює кожні десять пологи у світі, дві третини таких випадків спричинені спонтанною пологовою діяльністю та передчасним розривом плодових оболонок (ПРПО). Загальноприйнятою є думка про запальне походження передчасної пологової діяльності, усе більше уваги приділяють явищам епітеліально-мезенхімальної трансформації (ЕМТ).

**Мета дослідження:** вивчення маркерів клітинної проліферації та ЕМТ у зразках послідів від дуже ранніх передчасних, ранніх передчасних та своєчасних пологів.

**Матеріали та методи.** Обстежено зразки послідів від 101 породілля з пологами у гестаційних термінах 22–27 тиж на тлі ПРПО (I група), 102 породілля з пологами у терміни 22–27 тиж на тлі інтактних плодових оболонок (II група), 100 породілля з пологами у терміни 28–34 тиж на тлі ПРПО (III група) та 102 породілля – у терміни 28–34 тиж на тлі інтактних мембран (IV група). Зразки 60 послідів від своєчасних нормальних пологів увійшли до групи контролю.

Імуногістохімічним методом у зразках плаценти визначали наявність фактора проліферації Ki-67, у 10 плацентах кожної групи визначено вміст цитокератину-18, у 10 зразках амніотичної оболонки – віментину. Щодо антигену проліферації Ki-67, плаценти було розподілено за виявленням ознаки у дистальних, проксимальних та базальних ворсинах. Експресію цитокератину та віментину у клітинах синцитію та амніона вимірювали в умовних одиницях (ум.од. св.) та порівнювали між групами.

Статистичне оцінювання отриманих відмінностей проведено за допомогою критерію Стьюдента.

**Результати.** Антиген проліферації Ki-67 виявлено у 61,9% всіх послідів, включаючи своєчасні пологи. У групах дуже ранніх передчасних пологів (III) їх було виявлено переважно у ворсинах дистальної локалізації – у 44,6% у групі ПРПО та у 51,0% – у групі пологів на тлі інтактних мембран. У разі пологів на тлі цілих оболонок в екстремально недоношені терміни лише 22,5% зразків мали позитивний антиген у базальних ворсинах, на тлі ПРПО у ці терміни – у 36,7%, у групах ранніх III – у 79,4% та 74,0% відповідно.

Експресія Ki-67 дистальної локалізації у таких плацентах була рідкісною знахідкою – 10,0% у III групі, 11,8% – у IV групі та 8,3% – у плацентах від термінових пологів.

У всі гестаційні терміни у послідах від пологів на тлі ПРПО експресія цитокератину в амніотичних мембранах є статистично меншою, ніж у послідах від пологів на тлі інтактних мембран.

У разі дуже ранніх III привертає на себе увагу більша експресія віментину у дистальних ворсинах ( $0,324 \pm 0,001$  ум.од.св. у I групі та  $0,356 \pm 0,007$  ум.од.св. у II групі), ніж у проміжних ( $0,234 \pm 0,004$  ум.од.св. та  $0,248 \pm 0,002$  ум.од.св. відповідно) та базальних ( $0,178 \pm 0,002$  ум.од.св. та  $0,189 \pm 0,006$  ум.од.св. відповідно). Це ще раз підтверджує, що запальна реакція та пов'язана з нею ЕМТ при розродженні до 28 тиж переважно має плодове походження.

У послідах від ранніх III закономірність є зворотною – від  $0,345 \pm 0,007$  ум.од.св. та  $0,369 \pm 0,009$  ум.од.св. у III та IV групах відповідно в базальних ворсинах до  $0,257 \pm 0,004$  ум.од.св. та  $0,239 \pm 0,005$  ум.од.св. – у проміжних та  $0,178 \pm 0,009$  ум.од.св. та  $0,165 \pm 0,005$  ум.од.св. – у дистальних.

**Висновки.** 1. Експресію маркера запальної проліферації Ki-67 виявлено у двох третирах досліджених плацент незалежно від терміну розродження, але дуже раннім III властива переважна локалізація маркера у дистальних ворсинах, у той час як за ранніх III – у базальних та проксимальних.

2. Експресія маркерів ЕМТ свідчить про плодове походження запальної реакції при дуже ранніх III – менше виявлення цитокератину у синцитіальних клітинах та більше – віментину у дистальних ворсинах хоріона. У плацентах від ранніх III та своєчасних пологів домінує більш виражена експресія віментину у базальних судинах хоріона.

**Ключові слова:** ранні передчасні пологи, дуже ранні передчасні пологи, послід, епітеліально-мезенхімальна трансформація, маркер проліферації Ki-67, віментин, цитокератин-18.

## Markers of epithelial-mesenchymal transformation in placentas from very early preterm births

V. O. Tkalych, V. V. Bila, O. S. Zahorodnia

Premature birth complicates one in ten births in the world, two-thirds of which are caused by spontaneous labor and premature rupture of membranes (PROM). The opinion about the inflammatory origin of preterm birth is generally accepted, more and more attention is devoted to the phenomena of epithelial-mesenchymal transformation (EMT).

**The objective:** to study markers of cell proliferation and EMT in samples of placentas from very early preterm, early preterm and term births.

**Materials and methods.** Placenta samples were examined from 101 women who had labour at 22–27 weeks of gestation on the background of PROM (I group), 102 women who had labour at 22–27 weeks on the background of intact fetal membranes (II group), 100 women who had labour at 28–34 weeks on the background of PROM (III group) and 102 women in labour – at 28–34 weeks on the background of intact membranes (IV group). Samples of 60 placentas from timely normal births were included in the control group.

The presence of proliferation factor Ki-67 was determined in placenta samples by immunohistochemical method, cytokeratin-18 content was determined in 10 placentas of each group, and vimentin – in 10 amniotic membrane samples. Regarding the proliferation antigen Ki-67, the placentas were divided according to the detection of the sign in the distal, proximal and basal villi. The expression of cytokeratin and vimentin in syncytium and amnion cells was measured in conventional units and compared between groups.

The statistical evaluation of the obtained differences was carried out using the Student's test.

**Results.** Proliferation antigen Ki-67 was detected in 61.9% of all placentas, including term births. In the groups of very early preterm birth (PB), they were detected mainly in villi of distal localization – in 44.6% in the group of PROM and in 51.0% – in the group of labour on the background of intact membranes. In the case of deliveries on the background of intact membranes in extremely premature terms, only 22.5% of the samples had a positive antigen in the basal villi, on the background of PROM in these terms – in 36.7%, in the groups of early PB – in 79.4% and 74.0% respectively.

Distal Ki-67 expression in such placentas was a rare finding – 10.0% in the III group, 11.8% – in the IV group, and 8.3% – in placentas from term deliveries.

In all gestational periods, the expression of cytokeratin in amniotic membranes in placentas from births on the background of PROM is statistically lower than in placentas from births on the background of intact membranes.

In the case of very early PB, the greater expression of vimentin in the distal villi ( $0.324 \pm 0.001$  units in the I group and  $0.356 \pm 0.007$  units in the II group) than in the intermediate villi ( $0.234 \pm 0.004$  units and  $0.248 \pm 0.002$  units, respectively) and basal ones ( $0.178 \pm 0.002$  units and  $0.189 \pm 0.006$  units, respectively). This once again confirms that the inflammatory reaction and the associated EMT at birth before 28 weeks are mainly of fetal origin.

In placentas from early PB, the pattern is the opposite – from  $0.345 \pm 0.007$  units and  $0.369 \pm 0.009$  units in III and IV groups, respectively, in basal villi to  $0.257 \pm 0.004$  units and  $0.239 \pm 0.005$  – in intermediate villi and  $0.178 \pm 0.009$  units and  $0.165 \pm 0.005$  units – in the distal ones.

**Conclusions.** 1. The expression of the inflammatory proliferation marker Ki-67 was detected in two thirds of the studied placentas regardless of the term of delivery, but very early PBs are characterized by the predominant localization of the marker in the distal villi, while in early PBs – in the basal and proximal villi.

2. The expression of EMT markers indicates the fetal origin of the inflammatory response in very early PB – less cytokeratin in syncytial cells and more vimentin in distal chorionic villi. In placentas from early PB and term deliveries, a more pronounced expression of vimentin in the basal vessels of the chorion dominates.

**Keywords:** early preterm birth, very early preterm birth, placenta, epithelial-mesenchymal transformation, proliferation marker Ki-67, vimentin, cytokeratin-18.

Передчасні пологи (ПП) – це пологи зі спонтанним початком, що виникають у гестаційному терміні після 22 і до 36 тижнів 6 днів. ПП не є тотожними поняттю передчасного розродження, яке включає випадки ятрогенного розродження з причини наявності показань з боку матері або плода.

Частка передчасного розродження у світі становить 10,6%, коливаючись від 8,7% у Європі до 13,4% у країнах Північної Африки [9]. Особливе значення у структурі передчасного розродження мають дуже ранні ПП – пологи у гестаційному терміні менше 28 тиж, що супроводжуються високими показниками неонатальної смертності та захворюваності [2].

Попри поліетіологічність синдрому передчасної пологової діяльності, погодженою є думка про роль системної запальної реакції [3] та локальних прозапальних змін у каналі шийки матки [1].

Поглиблення знань про сутність процесу запалення сформувало нові погляди на зміни плаценти при ньому. Одним з таких патологічних процесів є незворотний стан епітеліально-мезенхімальної трансформації (EMT), що полягає у проліферації мезенхімальних імунокомпетентних клітин в амніотичній оболонці. Явище було вперше описано у 1995 р. Е. Неу як процес набуття епітеліальними клітинами властивостей мезенхімальних, головним чином – можливості міграції в екстрацелюлярний матрикс [12].

EMT пов'язаний із низкою молекулярних і клітинних подій, які включають активацію факторів трансскрипції, зниження експресії молекул клітинної адгезії,

експресію специфічних білків клітинної поверхні, реорганізацію та експресію цитоскелетних білків, синтез ферментів деградації позаклітинного матриксу [11, 13].

В експерименті при індукції запального процесу в оболонках ліпополісахаридом та фактором некрозу пухлин- $\alpha$  методом імуногістохімії вивчали маркери епітеліальних клітин (цитокератин-18 та E-кадерин) та мезенхімальних клітин (віментин та N-кадерин).

Після 24-годинної дії фактора некрозу пухлин- $\alpha$  тканина амніотичних оболонок демонструє вірогідне зниження вмісту E-кадерину та зростання вмісту віментину та N-кадерину, тобто неспецифічна запальна реакція спричинює виражену EMT. Натомість стимуляція ліпополісахаридом, тобто моделювання інфекційної запальної реакції, не приводить до змін зазначених показників, тобто не супроводжується EMT. Саме EMT спричинює зменшення еластичності плодових оболонок та їхній розрив за підвищення внутрішньоматкового тиску під час пологів або до початку пологової діяльності [8].

EMT та зворотний йому процес мезенхімально-епітеліальної трансформації R. Menon et al. (2020) схильні розглядати як збалансовані механізми розвитку, клітинної проліферації та апоптозу [19]. Оксидантний стрес у плаценті та амніоні активує скупчення мезенхімально-запальних клітин в амніотичних оболонках, що призводить до деградації епітеліальних мембран, порушення їхніх функцій.

Прозапальні цитокини мезенхімального походження амніотичними судинами поширюються на тканину міометрія, спричинюючи її готовність до скоротли-

вої діяльності. За своєчасних пологів механізм ЕМТ асоційований з явищем апоптозу та визначає зрілість плода. У разі передчасної плодової діяльності мезенхімальне насичення плодових оболонок є чинником передчасного їхнього розриву, а також активації запальної реакції у хоріоні [19].

Ki-67 – традиційний маркер проліферації, який від минулого сторіччя широко використовувався для ідентифікації злоякісних пухлин [21]. Останніми роками розкрито все більше функціональних можливостей маркера, зокрема вплив на нормальний розподіл гетерохроматину в інтерфазній клітині, а у процесі мітозу – формування перихромосомного шару [23].

**Мета дослідження:** вивчення маркерів проліферації та ЕМТ у зразках послідів від дуже ранніх передчасних, ранніх передчасних та своєчасних пологів.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено зразки послідів від:

- 101 породіллі з пологами у гестаційному терміні 22–27 тиж на тлі передчасного розриву плодових оболонок (ПРПО) – I група;
- 102 породіль з пологами у терміні 22–27 тиж на тлі інтактних плодових оболонок – II група;
- 100 породіль з пологами у терміні 28–34 тиж на тлі ПРПО – III група;
- 102 породіль з пологами у терміні 28–34 тиж на тлі інтактних мембран – IV група.

Шістдесят послідів від своєчасних нормальних пологів склали групу контролю (ГК). Усі пологи відбулись у Комунальному некомерційному підприємстві «Перинатальний центр м. Києва» протягом 2020–2023 рр.

Для дослідження після народження посліду відбирали фрагмент амніотичної оболонки розмірами 5×5 см, а також фрагмент тканини плаценти розмірами 5×5 см.

Імуногістохімічним методом у зразках плаценти визначали наявність фактора проліферації Ki-67 (моноклональний антитіла у розведенні 1:100 виробництва Pharmingen, США). У 10 плацентах кожної групи визначено вміст цитокератину-18 (моноклональні антитіла у розведенні 1:50 виробництва Vector lab, США), у зразках амніотичної оболонки – віментину (моноклональні антитіла виробництва Vector lab, США). Позитивним результатом тесту на антиген проліферації Ki-67 було поява коричневого забарвлення ядра клітин. Плаценти було розподілено за виявлення цієї ознаки у дистальних, проксимальних та базальних ворсинах.

Експресію цитокератину та віментину у клітинах синцитію та амніона вимірювали в умовних одиницях

(ум.од. св.) та порівнювали між групами. Статистичне оцінювання отриманих відмінностей проведено за допомогою критерію Стьюдента.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Ki-67 є класичним маркером клітинної проліферації, який, згідно з даними імуногістохімічних досліджень, бере участь у розвитку ворсинок плаценти та оновленні синцитіотрофобласта [24]. Зниження експресії цієї молекули може відображати функціонування плаценти вже на ранніх термінах вагітності.

У табл. 1 наведено виявлення антигенів Ki-67 у ворсинах плаценти залежно від гестаційного терміну пологів. Дистальною локалізацією експресії гена вважали його виявлення у термінальних та зрілих проміжних ворсинах, проксимальною – у стовбурових ворсинах та базальною – у якірних ворсинах.

Як видно з табл. 1, антиген проліферації виявлено у двох третинах зразків плаценти під час її імуногістохімічного вивчення в усіх групах роділь (288 зразків з 465 – 61,9%). Навіть у групі своєчасних пологів його було виявлено у 41 плаценті (68,3% від загальної кількості). Це можна пояснити тим, що запальна реакція та пов'язані з нею процеси проліферації ворсин супроводжують будь-яку пологову діяльність.

Відмінності між групами полягали у переважній локалізації виявлених імуногістохімічним методом антигенів. У групах дуже ранніх ПП їх було виявлено переважно у ворсинах дистальної локалізації – у 44,6% у групі ПРПО та у 51,0% – у групі пологів на тлі інтактних мембран. У II групі, де не спостерігалося тривалого періоду від розриву плодових оболонок до розродження, лише у кожній п'ятій плаценті (22,5%) було виявлено антиген Ki-67 у базальних, тобто близьких до децидуальної тканини, ворсинах. У плацентах від дуже ранніх ПП на тлі ПРПО таке явище спостерігали у 37,6%, тобто дещо частіше, що можна пояснити поширенням запального процесу протягом очікувальної тактики.

Значно частіше виявлення антигену проліферації спостерігали у групах ранніх ПП – у 74,0% на тлі ПРПО, у 79,4% – при пологах на тлі цілих плодових оболонок, у 71,7% – при своєчасних пологах. Експресія Ki-67 дистальної локалізації у таких плацентах була рідкісною знахідкою – 10,0% у III групі, 11,8% – у IV групі та 8,3% – у здорових плацентах.

Антиген проліферації у стовбурових ворсинах приблизно однаково виявляли у плацентах усіх груп.

Таблиця 1

#### Виявлення антигену Ki-67 у плацентах від своєчасних та передчасних пологів, n (%)

Експресія	I група, n=101	II група, n=102	III група, n=100	IV група, n=102	ГК, n=60
Відсутня	32 (31,7)	36 (35,3)	39 (39,0)	39 (38,2)	19 (31,6)
Дистальні ворсини	45 (44,6) **	52 (51,0) *	10 (10,0)	12 (11,8)	5 (8,3)
Проксимальні ворсини	25 (24,8)	17 (16,7)	35 (35,0)	38 (37,2)	14 (23,3)
Базальні ворсини	38 (37,6) **	20 (22,5) **	74 (74,0)	81 (79,4) *	43 (71,7)

Примітки: \* –  $p \leq 0,05$  порівняно із ГК; ° –  $p \leq 0,05$  порівняно з групами III та IV.

## Імуногістохімічне виявлення експресії цитокератину у плацентах від передчасних та своєчасних пологів

Експресія, ум.од.св.	I група, n=10	II група, n=10	III група, n=10	IV група, n=10	ГК, n=10
Амніон	0,171±0,008 <sup>s</sup>	0,234±0,007	0,179±0,007 <sup>∞</sup>	0,324±0,006	0,228±0,004
Синцитіальні клітини	0,245±0,006 <sup>°</sup>	0,278±0,003 <sup>°</sup>	0,357±0,006	0,339±0,005	0,368±0,005

Примітки: <sup>s</sup> – p≤0,05 порівняно з II групою; <sup>∞</sup> – p≤0,05 порівняно з IV групою; <sup>°</sup> – p≤0,05 порівняно з ГК.

Маркер Ki-67 завжди наявний у тканині плаценти, однак інтенсивність його експресії зменшується у нормальних умовах зі збільшенням гестаційного терміну [20].

За даними G. Upek et al. (2014), вміст рівня Ki-67 у плаценті підвищується при гестаційному цукровому діабеті, переважно у базальних її частинах [10]. В. Кауа et al. (2015) встановили, що у плацентах від пологів, ускладнених прееклампсією, співвідношення клітин з позитивним тестом на Ki-67 до негативних є більшим, ніж при фізіологічних пологах. Автори використовують це як аргумент на користь ролі патологічної проліферації ворсин у патогенезі прееклампсії [14].

Отже, розглядаючи експресію Ki-67 як маркер проліферації імунокомпетентних клітин, можна підсумувати – для плацент від дуже ранніх ПП властива переважно дистальна локалізація антигену, для плацент від ранніх ПП та своєчасних пологів – переважно базальна.

Одним з можливих механізмів реалізації у аваскулярній тканині плодкових оболонок, відповідальних за структурну цілісність та інфекційний захист порожнини матки, є ремоделювання під час вагітності. Таке взаємне ремоделювання здійснюється двома механізмами – регуляції апоптозу та проліферації. Домінування апоптозу у тканині має назву мезенхімально-епітеліальної трансформації, а проліферації – епітеліально-мезенхімальної трансформації [4].

ЕМТ є достатньо простим для ідентифікації явищем, у якому епітеліальні клітини зазнають диференціації у мезенхімальні, відшаровуючись у такий спосіб від епітеліальної оболонки та набуваючи здатності мігрувати від оригінального епітелію. Саме процес ЕМТ лежить в основі інвазії ворсин цитотрофобласта у децидуальну оболонку, його вважають I типом реакції ЕМТ. Надмірність цього процесу розглядають як один з патогенетичних механізмів аномальної плацентации. Другий (II) тип проявляється у запальній реакції, що є необхідною для загоєння ран; III тип ЕМТ представлено активною здатністю до міграції та втратою рис епітеліальних клітин за метастазування злоякісних новоутворень [16].

Водночас явище ЕМТ у II триместрі вагітності є свідченням прогресування запального процесу, який і розглядається у якості варіантного чинника передчасної пологової діяльності.

У даному дослідженні маркером епітеліальної характеристики клітини обрано експресію цитокератину, а мезенхімальної – експресію віментину. Експресію першого маркера виявляли у клітинах синцитіотрофобласта та амніона – дані наведено у табл. 2.

Явище ЕМТ у тканині амніона є причиною його розриву під час пологів або до початку пологової діяльності. Зменшення щільності шарів епітеліальних клітин, втрата цілісності базальної мембрани є причиною зменшення еластичності плодкових мембран. Виявлено, що у всі гестаційні терміни у послідах від пологів на тлі ПРПО експресія цитокератину в амніотичних мембранах є статистично нижчою, ніж у послідах від пологів на тлі інтактних мембран.

ЕМТ призводить до порушення щільності зв'язків між клітинами амніона, а поява у них здатності до міграції – до втрати колагенового матриксу [15]. Електронна мікроскопія демонструє зменшення розмірів десмосомних включень та довжини зв'язків колагену [18].

У синцитіальній оболонці вміст маркера був нижчий у випадку дуже ранніх ПП (0,245±0,006 ум.од.св. у I групі та 0,278±0,003 ум.од.св. у II групі), ніж ранніх ПП (0,357±0,006 ум.од.св. у III групі та 0,339±0,005 ум.од.св. у IV групі).

Отримані результати свідчать, що не стільки інфекційний процес є чинником допологового розриву оболонок, скільки явище ЕМТ на тлі запальної реакції, що прогресує.

V. de Lollo et al. (2023) встановили, що зміна структури амніотичних оболонок при ЕМТ відбувається шляхом порушення імунних властивостей тканини – пригнічення проліферації лімфоцитів та викид макрофагами IL-6 зокрема [17].

У синцитіальних клітинах ворсин хоріона спостерігається інша закономірність. У послідах від ранніх ПП та своєчасних пологів експресія цитокератину не має вірогідної відмінності, але значно менше її представлено у послідах від дуже ранніх ПП. Ураховуючи плодове походження синцитіальних клітин, посилена активність явища ЕМТ та супутня запальна реакція при розродженні до 28 тиж має переважно плодове, ніж материнське походження.

## Імуногістохімічне виявлення експресії віментину в плацентах від передчасних та своєчасних пологів

Експресія, ум.од.св.	I група, n=10	II група, n=10	III група, n=10	IV група, n=10	ГК, n=10
Дистальні ворсини	0,324±0,001 <sup>°</sup>	0,356±0,007	0,178±0,009	0,165±0,005	0,179±0,004
Проксимальні ворсини	0,234±0,004	0,248±0,002	0,257±0,004	0,239±0,005	0,268±0,005
Базальні ворсини	0,178±0,002	0,189±0,006	0,345±0,007	0,369±0,009	0,367±0,007

Примітка. <sup>°</sup> – p≤0,05 порівняно з групами III та IV.

О. Зац та співавтори (2023) поінформували, що експресія цитокератину у плацентах від ПП є більш вираженою у нормальних ворсинах, ніж у незрілих та склерозованих, а за своєчасного розродження – більш вираженою у незрілих та склерозованих ворсинах, ніж у нормальних [25].

Маркером набуття клітиною якостей мезенхімальної є віментин, його експресію виявлено у ворсинах хоріона. У табл. 3 наведено дані щодо експресії віментину залежно від локалізації ворсин хоріона.

Віментин експресується у різного рівня ворсинах хоріона як при передчасному, так і при своєчасному розродженні [7]. J. Polletini et al. (2018) в експерименті на мишах продемонстрували вагоме зростання вмісту віментину саме у дистальних ворсинах за умови своєчасного розродження, а при індукованому ліпополісахаридом передчасному розродженні – у ворсинах усіх рівнів [22].

Пологи є проявом запальної реакції, тому завжди супроводжуються явищем ЕМТ. Утім, у разі дуже ранніх ПП привертає на себе увагу більш виражена експресія віментину у дистальних ворсинах ( $0,324 \pm 0,001$  ум.од.св. у I групі та  $0,356 \pm 0,007$  ум.од.св. у II групі), ніж у проміжних ( $0,234 \pm 0,004$  ум.од.св. та  $0,248 \pm 0,002$  ум.од.св. відповідно) та базальних ( $0,178 \pm 0,002$  ум.од.св. та  $0,189 \pm 0,006$  ум.од.св. відповідно). Це ще раз підтверджує, що запальна реакція та пов'язана з нею ЕМТ при розродженні до 28 тиж переважно має плодове походження.

Натомість у послідах від ранніх ПП, так само, як і від своєчасних пологів, віментин найбільш активно експресується у базальних ворсинах, тобто маркер ЕМТ демонструє материнське походження. Збільшення експресії віментину у мезенхімальних ворсинах зростає з терміном вагітності [10].

A. Canciello et al. (2023) в експерименті на коровах встановили, що призначення нутритивного прогестерону зменшує запальну реакцію трофобласта саме шляхом пригнічення ЕМТ [6].

Процес ЕМТ стимулюється продуктами оксидантного стресу і трансформівним фактором росту [16], існують також докази щодо ролі металопротеїназ [5].

## ВИСНОВКИ

1. Експресію маркера запальної проліферації Ki-67 виявлено у двох третинах досліджених плацент незалежно від терміну розродження, але дуже раннім передчасним пологам (ПП) властива переважна локалізація маркера у дистальних ворсинах, у той час як при ранніх ПП – у базальних та проксимальних.

2. Експресія маркерів ЕМТ свідчить про плодове походження запальної реакції при дуже ранніх ПП – менше виявлення цитокератину у синцитіальних клітинах та більше – віментину у дистальних ворсинах хоріона. У плацентах від ранніх ПП та своєчасних пологів домінує більш виражена експресія віментину у базальних судинах хоріона.

## Відомості про авторів

**Ткаліч Василь Олексійович** – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства і гінекології № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (044) 252-87-48

ORCID: 0000-0002-3635-0243

**Біла Вікторія Володимирівна** – канд. мед. наук, доц., директорка, КНП «Перинатальний центр м. Києва»

ORCID: 0000-0002-3139-2313

**Загородня Олександра Сергіївна** – д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства і гінекології № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (044) 252-87-48. E-mail: [gyner2007@gmail.com](mailto:gyner2007@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-0424-8380

## Information about the authors

**Tkalich Vasyl O.** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology N1, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (044) 252-87-48

ORCID: 0000-0002-3635-0243

**Bila Viktoriya V.** – MD, PhD, Associate Professor, Director of the Communal Non-Commercial Enterprise “Perinatal Center of Kyiv”

ORCID: 0000-0002-3139-2313

**Zahorodnia Oleksandra S.** – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology N1, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (044) 252-87-48. E-mail: [gyner2007@gmail.com](mailto:gyner2007@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-0424-8380

## ПОСИЛАННЯ

- Bila BB, Chernega VO. Inflammatory status of the obstetric tract of pregnant women with isthmio-cervical insufficiency with the use of cervical suture, obstetric pessary and progesterone therapy. *Reprod Health Women.* 2023;70(7):55-60.
- Bila BB, Yarotska YO. Childbirth at borderline gestational age: experience of the Perinatal Center in Kyiv. *Ukr J Women's Health.* 2023;166(3):33-8.
- Zahorodnya O, Motsiuk Y, Amerkhanova T. Labor activity as a manifestation of systemic inflammatory response (Literature review). *Reprod Health Women.* 2023;(4):79-84. doi: 10.30841/2708-8731.4.2023.285769.
- Yanchevsky OV. Features and staging of epithelial-mesenchymal transformation of small cell lung cancer. *Bull Probl Biol Med.* 2023;168(1):352-9. doi: 10.29254/2077-4214-2023-1-168-352-359.
- Bonney EA, Krebs K, Saade G, Kechichian T, Trivedi J, Huaizhi Y, et al. Differential senescence in fetomaternal tissues during mouse pregnancy. *Placenta.* 2016;(43):26-34. doi: 10.1016/j.placenta.2016.04.018.
- Canciello A, Russo V, Berardinelli P, Bernabò N, Muttini A, Mattioli M, et al. Progesterone prevents epithelial-mesenchymal transition of ovine amniotic epithelial cells and enhances their immunomodulatory properties. *Sci Rep.* 2017;7(1):3761. doi: 10.1038/s41598-017-03908-1.
- Castillo-Castrejon M, Meraz-Cruz N, Gomez-Lopez N, Flores-Pliego A, Beltrán-Montoya J, Viveros-Alcaráz M, et al. Choriodecidual cells from term human pregnancies show distinctive functional properties related to the induction of labor. *Am J Reprod Immunol.* 2014;71(1):86-93. doi: 10.1111/aji.12179.
- de Castro Silva M, Richardson LS, Kechichian T, Urrabaz-Garza R, da Silva MG, Menon R. Inflammation, but not infection, induces EMT in human amnion epithelial cells. *Reprod.* 2020;160(4):627-38. doi: 10.1530/REP-20-0283.
- Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D,

- et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Health*. 2019;7(1):37-46. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30451-0.
10. Chen T, You Y, Jiang H, Wang Z. Epithelial-mesenchymal transition (EMT): A biological process in the development, stem cell differentiation, and tumorigenesis. *J Cell Physiol*. 2017;232(12):3261-72. doi: 10.1002/jcp.25797.
11. Jordan NV, Johnson GL, Abell AN. Tracking the intermediate stages of epithelial-mesenchymal transition in epithelial stem cells and cancer. *Cell Cycle*. 2011;10(17):2865-73. doi: 10.4161/cc.10.17.17188.
12. Hay E. An overview of epithelio-mesenchymal transformation. *Acta Anat (Basel)*. 1995;154(1):8-20. doi: 10.1159/000147748.
13. Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest*. 2009;119(6):1420-8. doi: 10.1172/JCI39104.
14. Kaya B, Nayki U, Nayki C, Ulug P, Oner G, Gultekin E, et al. Proliferation of trophoblasts and Ki67 expression in preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;291(5):1041-6. doi: 10.1007/s00404-014-3538-4.
15. Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014;15(3):178-96. doi: 10.1038/nrm3758.
16. Richardson LS, Taylor RN, Menon R. Reversible EMT and MET mediate amnion remodeling during pregnancy and labor. *Sci Signal*. 2020;13(618):eaay1486. doi: 10.1126/scisignal.aay1486.
17. Di Lollo V, Canciello A, Peserico A, Orsini M, Russo V, Cerveró-Varona A, et al. Unveiling the immunomodulatory shift: Epithelial-mesenchymal transition Alters immune mechanisms of amniotic epithelial cells. *iScience*. 2023;26(9):107582. doi: 10.1016/j.isci.2023.107582.
18. Menon R, Boldogh I, Hawkins HK, Woodson M, Poletini J, Syed TA, et al. Histological evidence of oxidative stress and premature senescence in preterm premature rupture of the human fetal membranes recapitulated in vitro. *Am J Pathol*. 2014;184(6):1740-51. doi: 10.1016/j.ajpath.2014.02.011.
19. Menon R. Fetal inflammatory response at the fetomaternal interface: A requirement for labor at term and preterm. *Immunol Rev*. 2022;308(1):149-67. doi: 10.1111/immr.13075.
20. Olvera M, Harris S, Amezcua CA, McCourty A, Rezk S, Koo C, et al. Immunohistochemical expression of cell cycle proteins E2F-1, Cdk-2, Cyclin E, p27(kip1), and Ki-67 in normal placenta and gestational trophoblastic disease. *Mod Pathol*. 2001;14(10):1036-42. doi: 10.1038/modpathol.3880432.
21. Pezzilli R, Partelli S, Cannizzaro R, Pagano N, Crippa S, Pagnanelli M, et al. Ki-67 prognostic and therapeutic decision driven marker for pancreatic neuroendocrine neoplasms (PNEs): A systematic review. *Adv Med Sci*. 2016;61(1):147-53. doi: 10.1016/j.advms.2015.10.001.
22. Poletini J, Richardson L, Menon R. Oxidative stress induces senescence and sterile inflammation in murine amniotic cavity. *Placenta*. 2018;63:26-31. doi: 10.1016/j.placenta.2018.01.009.
23. Sun X, Kaufman PD. Ki-67: more than a proliferation marker. *Chromosoma*. 2018;127(2):175-86. doi: 10.1007/s00412-018-0659-8.
24. Unek G, Ozmen A, Mendilcioglu I, Simsek M, Korgun ET. Immunohistochemical distribution of cell cycle proteins p27, p57, cyclin D3, PCNA and Ki67 in normal and diabetic human placentas. *J Mol Histol*. 2014;45(1):21-34. doi: 10.1007/s10735-013-9534-3.
25. Zats O, Sherstik S, Sydorenko R, Sherstik L, Panov S, et al. Expression of cytokeratin and vimentin in villi of the chorion with anteintranatal fetal death on the background of complicated pregnancy. *J Karazin Kharkiv National Uni*. 2023;(46):43-56. doi: 10.26565/2313-6693-2023-46-05.

*Стаття надійшла до редакції 21.06.2024. – Дата першого рішення 28.06.2024. – Стаття подана до друку 30.07.2024*