

**І. В. Поладич***

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна
<https://orcid.org/0000-0002-8494-2534>

С. І. Савосько

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна
<https://orcid.org/0000-0001-5145-2195>

О. М. Грабовий

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна
<https://orcid.org/0000-0001-5705-9909>

Д. О. Говсєєв

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна
<https://orcid.org/0000-0001-9669-0218>

Морфологічні зміни плаценти за умов дефіциту вітаміну D₃ при експериментальній преєклампсії у щурів

Ціль: оцінити морфофункціональний стан плаценти щурів за умов дефіциту вітаміну D₃ при експериментальній преєклампсії.

Матеріали та методи. Експеримент проведено на 36 самицях щурів лінії Wistar, яких поділено на три основні групи: контрольну, групу з дефіцитом вітаміну D та групу з корекцією дефіциту холекальциферолом. У кожній групі формували підгрупи: без додаткових втручань та з індукованою преєклампсією (L-NAME). На 16-ту добу гестації проводили забір плацент, які піддавали гістологічному, морфометричному та статистичному аналізу.

Результати. Гістологічне дослідження плацент тварин контрольної групи показало, що вони мали чітку гістоархітектуру з вираженою лабіринтною зоною. У щурів із дефіцитом вітаміну D₃ спостерігалось зменшення питомої площі синцитіотрофобласту (31,8 % проти 56,0 % у контролі, $p < 0,05$) та цитотрофобласту, а також збільшення площі материнських лакун (33,4 % проти 23,4 %, $p < 0,05$). За умов дефіциту вітаміну D₃ при експериментальній преєклампсії зміни були ще більш вираженими: відзначалося виразне розширення та кровонаповнення лакун, локальна деструкція трофобластичного шару й неоднорідність архітектури лабіринтної зони. Корекція дефіциту вітаміну D₃ частково відновлювала структуру плаценти: нормалізувалася площа цитотрофобластів, материнських лакун, однак частка синцитіотрофобластів залишалася достовірно меншою ніж у контролі.

Висновки. Дефіцит вітаміну D₃ порушує морфофункціональну організацію плаценти, спричиняючи зменшення кількості клітинних компонентів у плодовій частині та компенсаторне розширення материнських лакун. Дефіцит вітаміну D₃ поглиблює патологічні зміни обумовлені преєклампсією, що підтверджує синергічний негативний вплив цих чинників. Корекція холекальциферолом чинить протекторний ефект, частково нормалізуючи плацентарну архітектуру, що вказує на перспективність використання вітаміну D₃ у профілактиці та терапії гестаційних ускладнень.

Ключові слова: дефіцит вітаміну D₃, плацента, вагітність, преєклампсія.

Актуальність. Преєклампсія (ПЕ) належить до найскладніших та найнебезпечніших ускладнень вагітності, яке становить серйозну медико-соціально-проблему у всьому світі. Це мультисистемне

захворювання, що характеризується артеріальною гіпертензією, протеїнурією та поліорганими порушеннями з боку серцево-судинної та імунної систем, нирок, печінки. За даними епідеміологічних

Suggested Citation:

Poladych IV, Savosko SI, Grabovyi OM, Govsieiev DO. Morphological changes in the placenta under conditions of vitamin D₃ deficiency in experimental preeclampsia in rats. Med Sci Ukr. 2026;22(1):95–101. DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.1.2026.11>

*Corresponding author (iren.poladich@gmail.com)



Copyright © The Author(s). This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

досліджень, поширеність ПЕ коливається у межах 2-8 % усіх вагітностей, а у країнах з обмеженим доступом до медичної допомоги цей показник може перевищувати 10 % [1]. Внесок ПЕ у материнську смертність сягає 15-20 %, а перинатальні ускладнення включають затримку росту плода, передчасні пологи, гіпоксично-ішемічні ураження новонароджених і підвищений рівень перинатальної смертності [2].

Ключовим патогенетичним механізмом ПЕ є плацентарна дисфункція. У нормі в процесі вагітності відбувається інвазія трофобласту та глибоке ремоделювання спіральних артерій матки, що забезпечує адекватний матково-плацентарний кровотік. При ПЕ інвазія є неповною, артерії зберігають здатність до вазоконстрикції, формується гіпоперфузія плаценти, ішемія та оксидативний стрес, що в подальшому спричиняє системну ендотеліальну дисфункцію [3]. Морфологічні дослідження свідчать про наявність у плаценті таких змін, як інфаркти, фібриноїдний некроз, зменшення щільності капілярів у ворсинах, відкладання фібрину та вогнища фіброзу [4].

Увагу дослідників привертає роль дефіциту вітаміну D у розвитку ПЕ [5]. Вітамін D₃ традиційно відомий як регулятор кальцій-фосфорного обміну, нині розглядається як плейотропний гормон із широким спектром функцій. Виявлено рецептори вітаміну D (VDR) у трофобласті, ендотеліальних клітинах і плацентарних макрофагах, що підтверджує його прямий вплив на розвиток плаценти [6]. Встановлено, що дефіцит вітаміну D підвищує ризик розвитку ПЕ у 1,5-2 рази, тоді як його адекватний рівень зменшує ймовірність гестаційної гіпертензії та ПЕ [7].

Морфологічні дослідження виявляють, що за умов дефіциту вітаміну D у плаценті зменшується товщина ворсин хоріона, щільність капілярної мережі, порушується ангиогенез, зростає частка ділянок фіброзу та підвищуються маркери оксидативного стресу [8]. У роботах Murthi P. та співавт. показано зниження експресії VDR і ангиогенних факторів у плаценті жінок із ПЕ, тоді як у моделях на тваринах введення активної форми вітаміну D зменшувало морфологічні пошкодження та покращувало розвиток плодів [9].

Разом з тим, результати досліджень залишаються суперечливими. У роботі Ali A. та співавт. (2021) дефіцит вітаміну D у щурів не супроводжувався вираженим підвищенням артеріального тиску чи значними морфологічними змінами плаценти [10], тоді як Vakrania B.A. (2022) та інші автори продемонстрували виражений позитивний ефект активної форми вітаміну D на плаценту при експериментальній ПЕ [11, 12]. У нещодавньому морфологічному дослідженні підтвердили, що дефіцит вітаміну D поєднується з вираженими змінами ворсин хоріона, підвищенням апоптозу та оксидативним пошкодженням [13-15].

Використання експериментальних моделей ПЕ, зокрема із застосуванням інгібіторів синтезу оксиду азоту (L-NAME) дозволяє відтворити основні клініко-патологічні прояви захворювання – артеріальну гіпертензію, протеїнурію, ендотеліальну дисфункцію та плацентарні зміни [16-17]. Поєднання цих моделей із дефіцитом вітаміну D створює унікальні умови для вивчення морфофункціональних особливостей плаценти та уточнення ролі мікронутрієнтів у патогенезі ПЕ.

Таким чином, дефіцит вітаміну D може виступати модифікуючим фактором ризику пreeклампсії, однак дані щодо плацентарних змін за такої комбінації залишаються обмеженими. Це зумовлює необхідність подальших експериментальних досліджень.

Ціль: оцінити морфофункціональний стан плаценти самиць щурів за умов дефіциту вітаміну D₃ при експериментальній пreeклампсії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Експериментальне дослідження було проведено у 2024 році на базі відділу коензимів і вітамінів Інституту біохімії імені О. В. Палладіна НАН України. У роботі використали 36 самиць щурів лінії Wistar, віком 8-10 тижнів, середньою масою 174,0 ± 12,0 г. Тварини утримувалися у віварії зі стабільним мікрокліматом, мали вільний доступ до харчування та води.

Усі маніпуляції проводили відповідно до міжнародних стандартів гуманного поводження з лабораторними тваринами (EU Directive 2010/63/EU; European Convention, Strasbourg, 1986). Протокол було схвалено етичним комітетом Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (№ 193 від 24.03.2023).

З метою з'ясування ролі вітаміну D у формуванні гестаційних ускладнень тварин було поділено на три групи: I контроль (n = 10) отримувала стандартний раціон, що покривав фізіологічну потребу у вітаміні D; II група з дефіцитом вітаміну D (n = 12), які протягом 60 діб до спаровування утримувалися на спеціальній рахітогенній дієті, яка не містила вітаміну D, моделюючи гіповітаміноз; III група (n = 13), після 60 діб дефіциту отримувала холекальциферол у вигляді олійного розчину (1000 МО/кг маси; Sigma, США). Введення препарату здійснювали перорально, за допомогою шлункового зонду, у дозі 0,2 мл, розведеної у соняшниковій олії, на фоні стандартного раціону. Суплементачію розпочинали за два тижні до запліднення.

У кожній із трьох груп формували дві підгрупи: А – без додаткових втручань та В – з індуцією пreeклампсії за допомогою неспецифічного інгібітора NO-синтази, L-NAME (N ω -нітро-L-аргініну метилового естеру). У підсумку отримано шість підгруп: IA (n = 5), IB (n = 5), IIA (n = 6), IIB (n = 6), IIIA (n = 7) та IIIB (n = 6).

L-NAME призначали з 5-го по 15-й день вагітності (GD5-GD15), що відповідає періоду імплантації та ремоделювання спіральних артерій. Схема включала болюсні підшкірні ін'єкції у дозі 100 мг/кг на GD5 та GD7, а також безперервне введення препарату з питною водою (40 мг/кг/добу) протягом GD5-GD15. Розчини готували щоденно у непрозорому посуді для запобігання фотодеградації, з урахуванням добового споживання води та маси тіла, що забезпечувало контрольоване надходження препарату.

Вимірювання артеріального тиску проводили за допомогою приладу CODA® Monitor (Kent Scientific, США) – неінвазивної системи із хвостовою манжетою, що працює на основі методу реєстрації об'єму тиску (VPR, Volume Pressure Recording). Вимірювання проводили двічі: на 1-й день вагітності (GD1) – як базовий показник, та на 15-й день вагітності (GD15) – після 10 днів введення L-NAME. Під час процедури щурів розміщували у фіксаторах на термостатичній платформі з температурою 37-38 °C для забезпечення стабільного кровотоку. Система фіксувала 3-5 послідовних показів протягом 5-7 хвилин для мінімізації варіабельності результатів. Результати вимірювань артеріального тиску показали збільшення систолічного та діастолічного тиску на 16 добу вагітності і введення L-NAME проти інтактної групи (163,8 ± 2,76 мм рт.ст. vs 110,2 ± 4,56 мм рт.ст. і 105,2 ± 3,57 мм рт.ст. vs 69,6 ± 4,01 мм рт.ст.) [18].

Визначення концентрації 25(OH)D у сироватці крові проводили за допомогою імуноферментного аналізу (General 25-Hydroxyvitamin D₃ ELISA kit, AssayGenie, Ірландія). Обробку даних здійснювали у програмі GainData®, що підтвердило розвиток дефіцитного стану. Запліднення проводили шляхом спільного утримання самок із фертильними самцями у співвідношенні 1:2. Наступного дня після контакту відбирали вагінальні мазки, наявність сперматозоїдів у яких вважали ознакою настання першого дня вагітності (GD1) [19].

На 16-й день гестації тварин виводили з експерименту для морфологічного дослідження плаценти. Матеріал фіксували у 10 % нейтральному формаліні, заливали у парафін, готували серійні зрізи та фарбували гематоксиліном і еозином. Це дозволяло оцінити структурну організацію плаценти, ступінь васкуляризації та морфологічні зміни, пов'язані з дефіцитом вітаміну D та/або моделлю прееклампсії.

Статистичну обробку результатів виконували у програмі StatPlus 7.0 (AnalystSoft Inc., США).

Нормальність розподілу перевіряли за критерієм Шапіро-Уїлка. Для аналізу міжгрупових відмінностей застосовували односторонній дисперсійний аналіз (ANOVA) із поправкою Бонферроні. Результати подавали у вигляді $M \pm SD$. Рівень значущості приймали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В результаті гістологічного дослідження плацент, отриманих на 16-ту добу гестації, виявлені виражені відмінності між інтактними тваринами та групами з дефіцитом вітаміну D і прееклампсією. У контрольних самиць структура плаценти була чітко організованою: спостерігалось розмежування між лабіринтною та спонгіотрофобластичною зонами у плодовій частині та децидуальним шаром з метриальними залозами у материнській. Лабіринтна зона, що займала найбільшу площу, складалася з численних ворсин, які містили фетальні капіляри, цитотрофобласти з великими ядрами та синцитіотрофобласти з меншими ядрами, оточені материнськими кров'яними лакунами.

У щурів з дефіцитом вітаміну D було виявлено суттєве порушення цитоархітектоніки плаценти. Питома площа фетальної частини плаценти, яка сформована синцитіотрофобластами та цитотрофобластами, була достовірно зменшена через значне збільшення обсягу материнських лакун ($p < 0,05$). Суплементация вітаміну D позначилася на частковому відновленні: зменшенні кровонаповненні материнських лакун і збільшенні кількості цитотрофобластів ($p < 0,05$).

В умовах експериментальної прееклампсії, індукованої на фоні дефіциту вітаміну D, зміни виявилися ще більш вираженими: площа материнських лакун на тлі введення L-NAME залишалася достовірно збільшеною, а ознаки відновлення при застосуванні D відмічено тільки на показнику питомої щільності цитотрофобласту ($p < 0,05$). Розширення та кровонаповнення материнських лакун набувало значного характеру, місцями вони займали майже всю площу мікропрепаратів. У деяких ділянках на межі децидуальної оболонки та лабіринтної зони виявлялися лише поодинокі острівці із гігантських трофобластів оточені кров'яною масою, тоді як у контролі та при ізольованому дефіциті вітаміну D трофобласт формував відносно щільний шар. Це свідчить про значне посилення порушень плацентації при поєднанні дефіциту вітаміну D з прееклампсією. Цим можна пояснити абсолютну летальність у групі ІВ.

Таблиця 1. Морфометрична показники лабіринтної зони плаценти

Група	Питома площа материнських лакун, %	Питома площа синцитіотрофобласта, %	Питома площа ядер цитотрофобластів, %	
ІА	Група контроль	23,3 ± 1,69	56,0 ± 3,53	4,83 ± 0,52
ІВ	Група контроль + L-NAME	21,5 ± 3,08	34,0 ± 9,20*	5,54 ± 1,94

Таблиця 1. Продовження

Група		Питома площа материнських лакун, %	Питома площа синцитіотрофобласта, %	Питома площа ядер цитотрофобластів, %
IIA	Дефіцит D ₃	33,4 ± 4,88*	31,8 ± 6,5*	3,34 ± 0,10*
IIВ	Дефіцит D ₃ + L-NAME	NA	NA	NA
IIIA	Дефіцит D ₃ + D ₃	19,9 ± 2,21**	48,0 ± 2,03*	4,75 ± 0,35
IIВ	Дефіцит D ₃ + L-NAME + D ₃	32,2 ± 3,79*,#	36,3 ± 6,8*#	4,66 ± 1,31

Примітки: NA – не досліджено через 100 % летальність; * – p < 0,05 щодо групи IA; ** – < 0,05 щодо IIA; # – p < 0,05 щодо IIIA

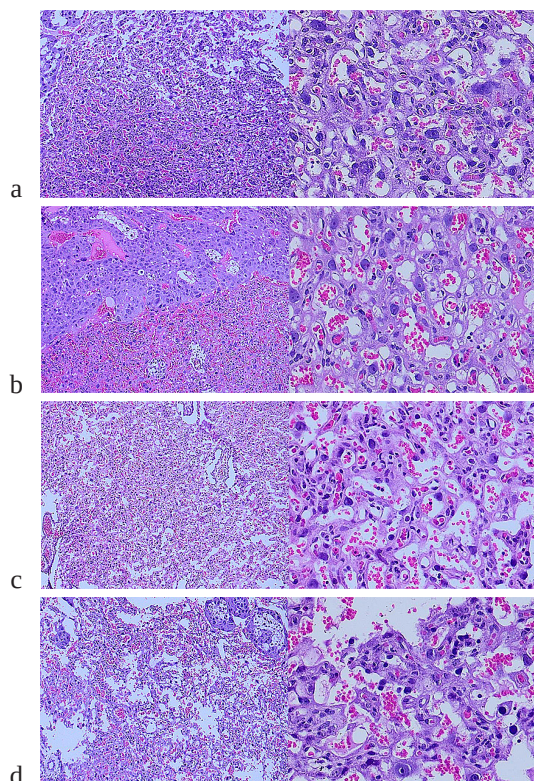


Рисунок 1. Гістологічні зміни плаценти на тлі моделювання дефіциту вітаміну D₃ та преєклампсії: a – IA; b – IB; c – IIA; d – IIB. На тлі моделювання преєклампсії різко розширені материнські лакуни, за умов поєднання з дефіцитом вітаміну D₃ неоднорідність архітекtonіки лабіринтної зони плаценти збільшилася. Гематоксилін-еозин, ліве фото об. 10, ок. 10, праве фото об. 40, ок. 10

Таким чином, отримані результати переконливо демонструють, що дефіцит вітаміну D чинить системний негативний вплив на морфогенез плаценти, насамперед через порушення трофобластичної диференціації, ангиогенезу та стану мікроциркуляторного русла. Зменшення кількості клітинних компонентів у плодовій частині плаценти, витончення строми ворсин і редукція капілярної мережі, які ми спостерігали, повністю узгоджуються з даними морфологічних та експериментальних досліджень. У роботах El Sawy M. та співавт. (2023) показано, що гестаційний дефіцит вітаміну D призводить до зниження товщини ворсин хоріона, збільшення частки фіброзу, порушення

ультраструктури синцитіотрофобласту та активації оксидативного стресу, що свідчить про раннє виснаження компенсаторних механізмів плаценти [20].

Компенсаторне розширення материнських лакун, зафіксоване у нашому дослідженні, розглядається як відповідь на внутрішньо-ворсинну гіпоперфузію та погіршення гемодинаміки. За даними Raia-Barjat T. (2021) та співавт., жінки з дефіцитом 25(OH)D мають змінену плацентарну архітекtonіку з дилатацією міжворсинчастого простору та зниженням щільності фето-плацентарних капілярів, що призводить до плацентарної недостатності та ускладнень вагітності [21].

Особливу увагу привертають результати щодо поєднання дефіциту вітаміну D та преєклампсії, оскільки саме така комбінація асоціювалася в нашому дослідженні з найбільш вираженими структурними змінами. Локальна деструкція трофобластичного шару, вогнищеві ділянки некрозу, виражений фібриніод та різке зниження кількості функціональних синцитіальних вузлів свідчать про глибоку дезорганізацію плацентарної тканини. Це узгоджується з роботами Cao Y. та співавт. (2021), які показали зниження експресії VDR та підвищення COX-2 у плацентах при ПЕ, що вказує на активацію запального шляху NF-κB і ушкодження трофобласту [22].

Введення активної форми вітаміну D₃ у тваринних моделях ПЕ продемонструвало здатність частково відновлювати структуру ворсин, зменшувати запально-оксидативне ушкодження та нормалізувати ангиогенез за рахунок пригнічення TLR4/NF-κB-сигналіну [23, 24]. Це принципово важливо для інтерпретації наших результатів, де корекція D-дефіциту супроводжувалася зменшенням ступеня морфологічних порушень.

Разом із тим, літературні дані не є однозначними. Наприклад, Ali A. та співавт. (2021) не виявили суттєвих морфологічних змін плаценти у щурів із прегестаційним дефіцитом вітаміну D та відсутність типового гіпертензивного фенотипу [10]. Це свідчить про складну залежність між видом тварин, механізмом індукції патології та рівнем D-дефіциту. Проте більшість сучасних морфологічних і молекулярних досліджень підтверджує ключову роль 25(OH)D у підтриманні клітинної цілісності трофобласту, стимуляції плацентарного ангиогенезу та регуляції імунного мікрооточення плаценти.

Таким чином, сукупність отриманих нами результатів і даних літератури дозволяє зробити висновок, що материнський дефіцит вітаміну D₃ є не лише метаболічним, а й морфогенетичним стресором для плаценти. Він призводить до раннього порушення структурно-функціональної організації ворсин, що робить плаценту більш вразливою до додаткових патогенних впливів, таких як преєклампсія. Корекція дефіциту вітаміну D у вагітних має потенціал зменшувати ступінь плацентарного ушкодження завдяки протизапальним, ангіопротекторним та антиоксидантним властивостям активних метаболітів вітаміну D, що підтверджує доцільність його профілактичного й терапевтичного застосування.

ВИСНОВКИ

1. Дефіцит вітаміну D у самиць щурів призводить до виражених морфологічних змін плаценти, які проявляються зменшенням питомої площі синцитіотрофобластів і цитотрофобластів та компенсаторним розширенням материнських кров'яних лакун.
2. В умовах експериментальної преєклампсії на тлі дефіциту вітаміну D морфологічні порушення плаценти поглиблюються, що супроводжується деструкцією трофобластичного шару та посиленням гіпоксично-ішемічних змін.

3. Корекція дефіциту вітаміну D частково відновлює морфофункціональну організацію плаценти, знижуючи вираженість патологічних змін, що підтверджує його потенційний протекторний вплив у профілактиці плацентарної дисфункції.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Подальші дослідження мають бути спрямовані на з'ясування молекулярних механізмів впливу вітаміну D на диференціацію трофобластів і ангіогенез у плаценті, зокрема з використанням імуногістохімічних та молекулярно-біологічних методів.

КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Автори даного рукопису стверджують, що конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

ДЖЕРЕЛА ФІНАНСУВАННЯ

Виконана науково-дослідна робота є фрагментом наукової роботи кафедри акушерства і гінекології № 1 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця «Збереження та відновлення репродуктивного здоров'я жінок в умовах швидких медико-соціальних змін», номер державної реєстрації – 0123U100920.

REFERENCES

- [1] Gyselaers W. Preeclampsia Is a Syndrome with a Cascade of Pathophysiologic Events. *Journal of clinical medicine*. 2020; 9(7), 2245. DOI: 10.3390/jcm9072245.
- [2] Roberts JM. Preeclampsia epidemiology(ies) and pathophysiology(ies). *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*. 2024; 94, 102480. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2024.102480.
- [3] Ives CW., Sinkey R, Rajapreyar, I, Tita A.T.N., Oparil, S. Preeclampsia-Pathophysiology and Clinical Presentations: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020; 76(14), 1690–1702. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.08.014.
- [4] Kukor Z. Nutrigenetic Investigations in Preeclampsia. *Nutrients*; 2024. 16(19), 3248. DOI: 10.3390/nu16193248.
- [5] Palacios C, Kostyuk LL, Cuthbert A, Weeks J. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2024; 7(7):CD008873. DOI: 10.1002/14651858.CD008873.pub5.
- [6] Ali S, Hum, Z, Yasmin H, Hussain S. Vitamin-D deficiency as a potential indicator of defective placentation in preeclampsia. *Pakistan journal of medical sciences*. 2024; 40(11), 2619–2625. DOI: 10.12669/pjms.40.11.9825.
- [7] AlSubai A. Baqai M., Agha H, Shankarlal N, Javaid SS, Jesrani EK, et al. Vitamin D and preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *SAGE open medicine*, 2023. 11, 20503121231212093. DOI: 10.1177/20503121231212093.
- [8] Dahma G, Neamtu R, Nitu R, Gluhovschi A, Bratosin F, Grigoras ML, Silaghi C, Citu C, et al. The Influence of Maternal Vitamin D Supplementation in Pregnancies Associated with Preeclampsia: A Case-Control Study. *Nutrients*. 2022; 14(15), 3008. DOI: 10.3390/nu14153008.
- [9] Murthi P, Yong HEJ, Nguyen TPH, Ellery S, Singh H, Rahman R, et al. Role of the placental vitamin D receptor in modulating fetoplacental growth in fetal growth restriction and preeclampsia-affected pregnancies. *Front Physiol*. 2016;7:43. DOI:10.3389/fphys.2016.00043.
- [10] Ali A, Alexande, S, Ko P, Cuffe JSM, Whitehouse AJO, McGrath JJ, Eyles D. Developmental Vitamin D Deficiency in Pregnant Rats Does Not Induce Preeclampsia. *Nutrients*. 2021; 13(12), 4254. DOI:10.3390/nu13124254.
- [11] Bakrania BA, George EM, Granger JP. Animal models of preeclampsia: investigating pathophysiology and therapeutic targets. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2022; 226(2S), S973–S987. DOI:10.1016/j.ajog.2020.10.025.

- [12] Ma'ayeh M, Costantine MM. Prevention of preeclampsia. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 2020; 25(5), 101123. DOI: 10.1016/j.siny.2020.101123.
- [13] Walker KC, Thorsteinsdotti, F, Christesen HT, Hjortda, VE, Heitmann BL, Specht IO, Händel MN. Vitamin D supplementation and vitamin D status during pregnancy and the risk of congenital anomalies: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2023; 15(9), 21-25. DOI: 10.3390/nu15092125.
- [14] Wen J, Hong Q, Wang X, Zhu L, Wu T, Xu P, Guo X. The effect of maternal vitamin D deficiency during pregnancy on body fat and adipogenesis in rat offspring. *Scientific Reports*. 2018; 8(1), 365. DOI:10.1038/s41598-017-18770-4.
- [15] Kiely ME, Wagner CL, Roth DE. Vitamin D in pregnancy: Where we are and where we should go. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020; 201:105669. DOI:10.1016/j.jsbmb.2020.105669.
- [16] Hao H, Li F, Wang F, Ran J, Chen Y, Yang L, Ma H, Wang J, Yang H. Protective effect of metformin on the NG-nitro-l-arginine methyl ester (l-NAME)-induced rat models of preeclampsia. *Biochemical and biophysical research communications*. 2024; 739, 150996. DOI:10.1016/j.bbrc.2024.150996
- [17] Cunningham MW, Jr Amaral LM, Campbell NE, Cornelius DC., Ibrahim T, Vaka VR., LaMarca B. Investigation of interleukin-2-mediated changes in blood pressure, fetal growth restriction, and innate immune activation in normal pregnant rats and in a preclinical rat model of preeclampsia. *Biology of sex differences*. 2021; 12(1), 4. DOI:10.1186/s13293-020-00345-0.
- [18] Poladych I V, Shymanskyi I O, Veliky M M, Govsieiev D O. Experimental preeclampsia development depends on vitamin D₃ status in female Wistar rats. *Ukr Biochem J*. 2025;97(4):34-42. DOI:10.15407/ubj97.04.034.
- [19] Lisakovska O, Shymanskyi I, Labudzynskyi D, Mazanova A, Veliky M. Vitamin D auto-/paracrine system is involved in modulation of glucocorticoid-induced changes in angiogenesis/bone remodeling coupling. *Int J Endocrinol*. 2020; 2020:8237610. DOI: 10.1155/2020/8237610.
- [20] El Sawy M, Desouky A, Ramadan Y. Placental alterations of gravidas with vitamin D deficiency: A light and electron microscopic study. *Egypt J Histol*. 2023;46(4):1590–1602. DOI:10.21608/ejh.2023.341327.1590.
- [21] Raia-Barjat T, Sarkis C, Rancon F, et al. Vitamin D deficiency during late pregnancy mediates placenta-associated complications. *Sci Rep*. 2021;11:20708. DOI: 10.1038/s41598-021-00250-5.
- [22] Cao Y, Jia L, Wang W, et al. Vitamin D stimulates miR-26b-5p to inhibit placental COX-2 expression in preeclampsia. *Sci Rep*. 2021;11:11168. DOI:10.1038/s41598-021-90605-9.
- [23] Ma Y, Zhang Y, Wang Y, et al. 1,25(OH)₂D₃ alleviates LPS-induced preeclampsia-like rats via TLR4/NF-κB pathway and improves placental pathology. *Placenta*. 2022;130:34–41. DOI:10.1016/j.placenta.2022.10.012.
- [24] Zheng S, Li Y, Zhao L, et al. Role of vitamin D in the pathogenesis of early-onset preeclampsia: mechanisms and clinical implications. *Front Nutr*. 2025;12:1598691. DOI:10.3389/fnut.2025.1598691.

I.V. Poladych

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0002-8494-2534>

S.I. Savosko

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0001-5145-2195>

O.M. Grabovyi

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0001-5705-9909>

D.O. Govsieiev

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0001-9669-0218>

Morphological changes in the placenta under conditions of vitamin D₃ deficiency in experimental preeclampsia in rats

Aim: to assess the morphofunctional state of the placenta in rats under conditions of vitamin D₃ deficiency and experimental preeclampsia.

Materials and methods. The experiment was conducted on 36 female Wistar rats, divided into three main groups: a control group, a group with vitamin D deficiency, and a group with correction of vitamin D deficiency by cholecalciferol supplementation. Each group was further divided into subgroups: without additional intervention and with L-NAME-induced preeclampsia. On the 16th day of gestation, placentas were collected for histological, morphometric, and statistical analyses.

Results. Histological examination of placentas from the control group revealed a well-defined histoarchitecture with a distinct labyrinth zone. In rats with vitamin D₃ deficiency, a reduction in the relative area of the syncytiotrophoblast (31.8% vs. 56.0% in control, $p < 0.05$) and cytotrophoblast, along with an increase in the maternal lacunae area (33.4% vs. 23.4%, $p < 0.05$), was observed. Under conditions of vitamin D₃ deficiency combined with experimental preeclampsia, these changes were even more pronounced, with marked dilation and congestion of lacunae, local trophoblastic layer destruction, and heterogeneity of the labyrinth zone architecture. Correction of vitamin D₃ deficiency partially restored placental structure: the areas of cytotrophoblasts and maternal lacunae normalized, although the proportion of syncytiotrophoblasts remained significantly lower than in the control group.

Conclusions. Vitamin D₃ deficiency disrupts the morphofunctional organization of the placenta, causing a reduction in cellular components in the fetal part and compensatory dilation of maternal lacunae. Vitamin D₃ deficiency exacerbates the pathological changes induced by preeclampsia, confirming the synergistic negative effect of these factors. Cholecalciferol correction exerts a protective effect, partially restoring placental architecture, which indicates the therapeutic and preventive potential of vitamin D₃ in gestational complications.

Keywords: vitamin D₃ deficiency, placenta, pregnancy, preeclampsia.