

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 618.3-008.6.13.002.2

Липиды при преэклампсии: патогенетические параллели с атеросклерозом

В. И. Щербаков¹, Я. В. Полонская²,
Е. В. Каштанова³, А. В. Ширинская⁴

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Россия

² Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный технический университет», Новосибирск, Россия

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет», Новосибирск, Россия

Контактная информация:

Щербаков Владимир Иванович,
ФГБНУ ФИЦ ФТМ,
ул. Тимакова, д. 2, Новосибирск,
Россия, 630117.
E-mail: Shcherbakov_VI@mail.ru

Статья поступила в редакцию
14.03.18 и принята к печати 15.07.19.

Резюме

Преэклампсия (ПЭ) является одним из наиболее распространенных и серьезных осложнений беременности. У женщин, имеющих в анамнезе данную патологию, повышается риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, а такое хроническое заболевание, как атеросклероз, может быть индуцировано еще во время внутриутробного развития плода. Точные механизмы, с помощью которых ПЭ увеличивает будущий сердечно-сосудистый риск, неизвестны, хотя сообщается о множественных сходствах между механизмами, ответственными за сердечно-сосудистые заболевания и ПЭ. Факторы риска возникновения ПЭ, такие как ожирение, инсулинорезистентность, тромбофилия, изменения спектра липидов, схожи с таковыми для атеросклероза, что позволяет сравнивать эти два состояния для выяснения специфики и важно для понимания патогенеза обеих патологий. Патофизиологически ПЭ так же, как и атеросклероз, проявляется нарушением функции эндотелия, иммунной системы, окислительным стрессом, активацией воспаления, изменением липидного обмена. Исследования последних лет позволяют более широко взглянуть на эту проблему, хотя остается немало вопросов, на которые еще предстоит найти ответы. Этиология и патогенез данных заболеваний, их возможная связь не до конца изучены. В статье дается краткое изложение возможных общих механизмов, связанных с ПЭ и развитием атеросклероза.

Ключевые слова: преэклампсия, атеросклероз, липиды, гиперхолестеринемия, воспаление

Для цитирования: Щербаков В. И., Полонская Я. В., Каштанова Е. В., Ширинская А. В. Липиды при преэклампсии: патогенетические параллели с атеросклерозом. Артериальная гипертензия. 2020;26(2):163–169. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-2-163-169

Lipids in preeclampsia: pathogenic parallels to atherosclerosis

V. I. Shcherbakov¹, Ya. V. Polonskaya²,
E. V. Kashtanova³, A. V. Shirinskaya⁴

¹ Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia

² Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

³ Novosibirsk State Technical University, Novosibirsk, Russia

⁴ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Corresponding author:

Vladimir I. Shcherbakov,
Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine,
2 Timakov street, Novosibirsk,
630117 Russia.
E-mail: Shcherbakov_VI@mail.ru

Received 14 March 2018;
accepted 15 July 2019.

Abstract

Preeclampsia (PE) is one of the most common and serious complications of pregnancy. In women with a history of PE the risk of cardiovascular disease is increased, and atherosclerosis can be induced even during fetal development. The exact mechanisms by which PE increases future cardiovascular risk are unknown, although multiple similarities between mechanisms responsible for cardiovascular disease and PE are reported. Risk factors for PE, such as obesity, insulin resistance, thrombophilia, changes in the lipid spectrum are similar to those for atherosclerosis, which allows us to compare these two conditions to clarify the specifics and is important for understanding the pathogenesis of both pathologies. PE, as well as atherosclerosis, manifests as endothelial dysfunction, abnormal immune function, oxidative stress, activation of inflammation, changes in lipid metabolism. Recent studies have provided a broader understanding of the problem, although there are still many open questions. The etiology and pathogenesis of these diseases, their possible relationship are not fully understood. The article provides a summary of possible common mechanisms of PE and atherosclerosis.

Key words: preeclampsia, atherosclerosis, lipids, hypercholesterolemia, inflammation

For citation: Shcherbakov VI, Polonskaya YaV, Kashtanova EV, Shirinskaya AV. Lipids in preeclampsia: pathogenic parallels to atherosclerosis. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2020;26(2):163–169. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-2-163-169

Введение

Преэклампсия (ПЭ) является наиболее распространенным мультисистемным осложнением беременности, характеризующимся гипертензией (повышением систолического артериального давления ≥ 140 мм рт. ст., диастолического артериального давления ≥ 90 мм рт. ст.) и значительной протеинурией ($\geq 0,3$ г в суточной моче) после 20-й недели беременности, его распространенность составляет около 2–8% беременностей [1, 2].

Патофизиологически ПЭ проявляется нарушением функции эндотелия, иммунной системы, окислительным стрессом, активацией воспаления, изменением липидного обмена [3, 4]. У матерей, перенесших ПЭ, а также у их детей впоследствии наблюдается повышенный риск развития артериаль-

ной гипертензии. Более того, у таких женщин риск смертности по причине сердечно-сосудистых заболеваний значительно выше, чем после нормальной беременности. В связи с этим Американская ассоциация сердца включила ПЭ в факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин [5]. Факторы риска возникновения ПЭ, такие как ожирение, инсулинорезистентность, тромбофилия, изменения спектра липидов, схожи с таковыми при атеросклерозе, что позволяет сравнивать эти два состояния для выяснения специфики и понимания патогенеза обеих патологий.

Сосудистая дисфункция при преэклампсии

При ПЭ так же, как и при атеросклерозе, основной мишенью являются эндотелиальные клетки,

а дислипидемия предрасполагает как к атеросклерозу, так и к ПЭ, хотя конкретные механизмы до конца не понятны.

В то время как атеросклероз является медленно развивающимся прогрессирующим состоянием, которое происходит в подростковом возрасте и прогрессирует в течение всей жизни с атеросклеротическими бляшками в качестве конечной стадии, сосудистые изменения, такие как острый атероз, происходят относительно быстро в кровеносных сосудах плаценты во время ПЭ. А. С. Staff и соавторы (2010) отмечают, что нарушения в липидном спектре при ПЭ наблюдаются как на системном, так и на локальном уровне [6]. При ПЭ регулярно происходит отложение липидов в стенках спиральных артерий, эти сосудистые поражения напоминают ранние стадии атеросклероза и называются «острый атероз», как считается, регрессируют после родов. Острый атероз проявляется в виде повреждения неремоделированных спиральных артерий и характеризуется фибриноидным некрозом стенки сосудов, аккумуляцией жиросодержащих макрофагов и моноклеарными периваскулярными инфильтратами [7, 8]. Повреждение стенок спиральных артерий снижает ток крови в межворсинчатом пространстве и предрасполагает к инфаркту плаценты, трактуется некоторыми авторами как «ишемическое заболевание плаценты» [9]. К настоящему времени оказалось, что острый атероз наблюдается не только при ПЭ, но и при таких патологиях беременности, как внутриутробная задержка роста плода, спонтанные аборты, преждевременные разрывы плодных оболочек [7]. Некоторые авторы отмечают сходство СХС-хемокинов при атеросклерозе и остром атерозе. Так, для атероматозного повреждения характерны хемокины CXCL 9, 10 и 11 [10], уровень которых повышен при плацентарном воспалении [11], сопровождающем острый атероз.

Исследователи предполагают, что локальный окислительный стресс в децидуальной ткани может уменьшать трансформацию спиральных артерий, возможно, за счет взаимодействия материнских и фетальных генов. Окислительный стресс активирует фосфолипазу A2 в преэкламптической децидуальной ткани. Повышение активности фосфолипазы A2 усиливает локальный воспалительный процесс и депозицию липидов в нетрансформированных спиральных артериях, усиливая развитие острого атероза. Отмечают, что рассматриваемые нарушения схожи с атеросклеротическими изменениями в коронарных артериях, наблюдающимися при кардиоваскулярных заболеваниях [12].

Преэклампсия и липидные нарушения

Различные данные свидетельствуют о том, что нарушение липидного обмена является не просто проявлением, но также участвует в патогенезе заболевания. Обнаружено, что концентрация общего холестерина (ХС), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов очень низкой плотности и триглицеридов (ТГ) значительно повышена у женщин с ПЭ по сравнению с женщинами без беременности и по сравнению с беременными женщинами без осложнений [13], а уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) снижен у пациенток с ПЭ [14]. Повышенные концентрации ТГ и свободных жирных кислот в сыворотке крови у женщин с ПЭ могут способствовать дисфункции эндотелиальных клеток. Дислипидемия на ранних сроках беременности связана с повышенным риском ПЭ. L. Belo и соавторы (2002) показали, что у женщин с ПЭ в третьем триместре наблюдались более высокая средняя концентрация ТГ и более низкий уровень ХС ЛПВП [15]. Они подчеркнули, что этот «атерогенный» липидный профиль у женщин с ПЭ может быть потенциальным фактором дисфункции эндотелиальных клеток.

Схожесть между «острым атерозом» и атеросклерозом также подмечена С.А. Labartegre и соавторами (2017). Оба процесса характеризуются изменением клеточной циркуляции липидов с торможением выхода из клеток и, соответственно, накоплением липидов в макрофагах [16].

A. Bartels и K. Donoghue (2011), обобщая роль ХС при беременности, приводят следующие данные:

1. Подъем ХС необходим для синтеза половых стероидных гормонов, печеночного и липидного метаболизма.
2. ЛПНП и ТГ повышаются во 2-м и 3-м триместрах беременности.
3. При гиперлипидемии повышается риск преждевременных родов.
4. Гиперлипидемия связана с развитием ПЭ и гестационного сахарного диабета.
5. Отмечается повышенная прогрессия атеросклеротического повреждения у потомства от матерей с гиперхолестеринемией.

Авторы отмечают, что нарушение липидных параметров является патогенетическим фактором ПЭ. Липиды и, в частности, окисленные ЛПНП, способны вызвать повреждение эндотелия и, как следствие, повышение артериального давления и появление протеинурии — классических признаков ПЭ. Окисленные ЛПНП при ПЭ высокоатерогенны, а вместе с повышенным уровнем ТГ и общего ХС создают высокоатерогенный фон [17]. Подтверждение этому можно найти в работе E. Gratacós и соав-

торов (2003), показавших, что изменения липидного спектра после ПЭ персистируют в течение трех лет после родов [18].

Роль воспаления в индукции преэклампсии и атеросклероза

Помимо эндотелиальной дисфункции, воспаление является основной причиной возникновения и ПЭ, и атеросклероза [19, 20]. Эндотелиальная дисфункция вызывает повышенную адгезивность и проницаемость эндотелиального слоя, позволяя лейкоцитам и тромбоцитам прилипать и трансмигрировать через поврежденный эндотелий. Кроме того, дисфункциональный эндотелий продуцирует цитокины, вазоактивные молекулы и факторы роста. Воспалительный ответ, инициируемый при ПЭ, имеет много общего с воспалительным ответом при атеросклерозе. Образование атеросклеротического поражения характеризуется массивным накоплением макрофагов в области интимы, но, по мере прогрессирования поражения, может фактически содержать почти все типы воспалительных клеток. Плаценты женщин с ПЭ содержат большее количество макрофагов, что связано с нарушением инфильтрации трофобластов [21]. Подобно тому, что наблюдается при атеросклерозе, эти макрофаги имеют преимущественно провоспалительный фенотип типа M1 [22]. Постоянный воспалительный ответ приводит к активации макрофагов и лимфоцитов в зоне поражения, где они выделяют гидролитические ферменты, хемокины, цитокины и факторы роста.

Окислительный стресс, протромботическое действие, снижение выхода ХС из макрофагов, снижение репарации эндотелия, повышение апоптоза эндотелиальных клеток, ухудшение выработки оксида азота (NO) являются следствием воспалительного процесса. Низкоуровневое воспаление, присущее атеросклерозу, близко по своей сути воспалению низкой интенсивности, характерному для ПЭ, протекающей на фоне иммуносупрессии, осуществляемой плацентой.

Х. Yang и соавторы (2015) отмечают, что насыщенные жирные кислоты, такие как стеариновая или пальмитиновая, увеличивают синтез и секрецию фактора некроза опухоли альфа (ФНО α), интерлейкина 6 и 8 (ИЛ-6, ИЛ-8) в клетках трофобласта в 2–6 раз, в то время как ненасыщенные жирные кислоты не обладают такой способностью. Воспалительный эффект насыщенных жирных кислот реализуется через толл-подобный рецептор 4 активацией ядерного фактора каппа В [23].

Л. Hering и соавторы (2008) показали, что трофический и иммунологический компонент плаценты способен снижать проатерогенный ответ глад-

комышечных клеток за счет снижения экспрессии таких провоспалительных молекул, как С3 компонент комплемента и ИЛ-6; параллельно отмечено, что характерный эффект в гладкомышечных клетках индуцирован провоспалительным цитокином ФНО α . Воспаление и продукция активных форм кислорода являются частью нормальной беременности, при которой атеросклероз не развивается, в отличие от ПЭ [24].

Преэклампсия и риск сердечно-сосудистых заболеваний

Исследования показывают, что женщины, перенесшие ПЭ, имеют повышенный риск кардиоваскулярных заболеваний. Так, С. W. Chen и соавторы (2014) указывают, что после ПЭ риск развития ишемической болезни сердца и инсульта повышается в два раза. Авторы отмечают, что этому способствуют такие факторы риска, наблюдающиеся при ПЭ, как дисфункция эндотелия, инсулинорезистентность, повышение ТГ, общего ХС, окисленных ЛПНП. Другие исследователи, исходя из понятия «доза–эффект», показали, что данные проявления наиболее выражены при тяжелой ПЭ, при которой риск ишемической болезни сердца и кардиоваскулярных заболеваний повышается более чем в пять раз [25, 26]. Ретроспективный анализ показал, что у женщин, перенесших инфаркт миокарда в течение 10 лет после беременности, во время беременности гиперлипидемия регистрировалась в 24 % случаев [27]. Точные механизмы, с помощью которых ПЭ увеличивает будущий сердечно-сосудистый риск, неизвестны, хотя сообщается о множественных сходствах между механизмами, ответственными за сердечно-сосудистые заболевания и ПЭ.

Влияние изменения спектра липидов при преэклампсии на плод

Важным аспектом рассматриваемой темы является влияние гиперхолестеринемии на плод. N. Goharkhay и соавторы (2008) показали, что гиперхолестеринемия у матери во время беременности изменяет гомеостаз печеночного ХС плода [28], что, возможно, является основой для более частого развития атеросклероза в дальнейшей жизни. Другие авторы более определенно высказываются в пользу фетального происхождения атеросклероза [29]. Так, V. Stojanotska и соавторы (2016) указывают, что ПЭ является модулятором здоровья потомков за счет того, что изменяются условия формирования плода in utero [30]. К измененным условиям относятся: нарушенный ангиогенный — антиангиогенный баланс, иммунный ответ, воспаление. Плод адаптируется к этим условиям и, как результат, нарушается

программируемое развитие, что в конечном итоге ведет к повышенному риску развития кардиоваскулярных и метаболических нарушений в последующей жизни. Работы по взаимосвязи патологии беременности с развитием в последующей жизни хронических заболеваний позволят открыть новые механизмы их формирования еще при внутриутробном развитии [31].

Говоря о гиперхолестеринемии при беременности, стоит отметить, что низкий уровень ХС также оказывает негативный эффект на беременность, повышая риск преждевременных родов [32]. R. Edison и соавторы (2007) показали, что у детей, родившихся от таких матерей, масса тела была на 150 г меньше, чем в контрольной группе, и отмечался тренд к микроцефалии. При ПЭ масса плаценты снижена, что имеет непосредственное отношение к продукции и секреции АпоВ100 содержащих липопротеинов, которые она нарабатывает и секретирует [33]. Авторы показали, что плацента человека экспрессирует микросомальный протеин, переносящий ТГ, и апо-липопротеин В (АпоВ). Показано также, что плацента человека секретирует АпоВ100, содержащие ЛПНП. Они подсчитали, что при массе плаценты в 4 раза больше, чем масса фетальной печени, можно говорить, что 8% АпоВ содержащих липопротеинов в фетальной плазме могут иметь плацентарное происхождение. Плацентарные липопротеины важны для переноса ХС, гликолипидов и витамина Е, который важен для развития нервной системы, нарушения которой так часты у новорожденных в последнее время.

А. В. Leiva и соавторы (2013) прямо отмечают, что повышение ХС в материнской плазме при нормальной (неосложненной) беременности является физиологическим феноменом, необходимым для растущего плода. Однако его повышение сверх физиологических требований связано с сосудистой дисфункцией и атеросклеротическим повреждением фетальных артерий человека. Авторы показали, что реактивность пупочных вен, оцениваемая по их расширению под влиянием кальцитонин-ген-связанного пептида выше в 4,5 раза при нормальном уровне ХС у матери < 280 мг/дл, чем у матерей с высоким содержанием ХС > 280 мг/дл. Активность аргиназы II в эндотелиальных клетках пупочных вен выше при высоком содержании ХС, однако активность эндотелиальной NO-синтазы снижена в эндотелиальных клетках пупочных вен при тех же условиях по сравнению с контролем. Ингибирование аргиназы восстанавливает способность к расширению пупочных вен у женщин с высоким содержанием ХС. Авторы делают вывод, что при высоком содержании ХС при беременности развивается дис-

функция эндотелия пупочных вен за счет нарушения баланса между эндотелиальной NO-синтазой и активностью и экспрессией аргиназы II. Эти исследования открывают новый механизм индукции атеросклеротического процесса у плода матерей с высоким содержанием ХС, что отражается затем во внутриутробном фетальном программировании этого заболевания [34–36].

Заключение

Если подходить с общих позиций, то все основные события, характерные для атеросклероза, найдены и при ПЭ. К основным событиям сопровождения можно отнести: 1) воспаление; 2) окислительный и нитрозативный стресс; 3) нарушение липидного спектра; 4) изменение функций иммунной системы и, как следствие этого, дисфункцию эндотелия. В связи с этим встает вопрос о специфике, которая и определяет, почему дисфункция эндотелия при ПЭ ведет преимущественно к повышению артериального давления, а при атеросклерозе — к развитию атеросклеротических бляшек. Несомненно, что сравнение данных патологий позволит более глубоко проникнуть в сущность изучаемых патологических процессов.

Финансирование / Financial support

Работа выполнена в рамках бюджетной темы по Государственному заданию № 0324-2018-0001. в рамках темы научно-исследовательской работы № AAAA-A17-117122620020-4. / The study was conducted within the Governmental task № 0324-2018-0001 and within the research project № AAAA-A17-117122620020-4.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Walsh SK, English FA, Johns EJ, Kenny LC. Plasma-mediated vascular dysfunction in the reduced uterine perfusion pressure model of preeclampsia: a microvascular characterization. *Hypertension*. 2009;54(2):345–351. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.132191
2. Jim B, Karumanchi SA. Preeclampsia: pathogenesis, prevention and long-term complications. *Semin Nephrol*. 2017;37(4):386–397. doi:10.1016/j.semnephrol.2017.05.011
3. Warrington JP, George EM, Palei AC, Spradley FT, Granger JP. Recent advances in the understanding of the pathophysiology of preeclampsia. *Hypertension*. 2013;62(4):666–673. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA
4. Roberts JM, Balk JL, Bodnar LM, Belizán JM, Bergel E, Martinez A. Nutrient involvement in preeclampsia. *J Nutr*. 2003;133(5):1684S–1692S. doi:10.1093/jn/133.5.1684S
5. Mistry HD, Kurlak LO, Mansour YT, Zurkinden L, Mohaupt MG, Escher G. Increased maternal and fetal cholesterol efflux capacity

- and placental CYP27A1 expression in preeclampsia. *J Lipid Res.* 2017;58(6):1186–1195. doi:10.1194/jlr.M071985
6. Staff AC, Dechend R, Pijnenborg R. Learning from the placenta: acute atherosclerosis and vascular remodeling in preeclampsia—novel aspects for atherosclerosis and future cardiovascular health. *Hypertension.* 2010;56(6):1026–1034. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.157743
7. Kim YM, Chaemsaitong P, Romero R, Shaman M, Kim CJ, Kim JS et al. Placental lesions associated with acute atherosclerosis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28(13):1554–1562. doi:10.3109/14767058.2014.960835
8. Kim Y, Kim YM. Acute atherosclerosis of the uterine spiral arteries: clinicopathologic implications. *J Pathol Transl Med.* 2015;49(6):462–471. doi:10.4132/jptm.2015.10.23
9. Ananth CV, Smulian JC, Vintzileos AM. Ischemic placental disease: maternal versus fetal clinical presentations by gestational age. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010;23(8):887–893. doi:10.3109/14767050903334885
10. Mach F, Sauty A, Iarossi AS, Sukhova GK, Neote K, Libby P et al. Differential expression of three T lymphocyte-activating CXC chemokines by human atheroma-associated cells. *J Clin Invest.* 1999;104(8):1041–1050. doi:10.1172/JCI6993
11. Kim CJ, Romero R, Kusanovic JP, Yoo W, Dong Z, Topping V et al. The frequency, clinical significance, and pathological features of chronic chorioamnionitis: a lesion associated with spontaneous preterm birth. *Mod Pathol.* 2010;23(7):1000–1011. doi:10.1038/modpathol.2010.73
12. Staff AC, Ranheim T, Halvorsen B. Augmented PLA2 activity in pre-eclamptic decidual tissue—a key player in the pathophysiology of ‘acute atherosclerosis in pre-eclampsia’ Placenta. 2003;24(10):965–973.
13. Gohil JT, Patel PK, Gupta P. Estimation of lipid profile in subjects of preeclampsia. *J Obstet Gynaecol India.* 2011;61(4):399–403. doi:10.1007/s13224-011-0057-0
14. Demir B, Demir S, Atamer Y, Guven S, Atamer A, Kocyigit Y et al. Serum levels of lipids, lipoproteins and paraoxonase activity in pre-eclampsia. *J Int Med Res.* 2011;39(4):1427–1431. doi:10.1177/147323001103900430
15. Belo L, Caslake M, Gaffney D, Santos-Silva A, Pereira-Leite L, Quintanilha A et al. Changes in LDL size & HDL concentration in normal and preeclamptic pregnancies. *Atherosclerosis.* 2002;162(2):425–432. doi:10.1016/S0021-9150(01)00734-1
16. Labarrere CA, DiCarlo HL, Bammerlin E, Hardin JW, Kim YM, Chaemsaitong P et al. Failure of physiologic transformation of spiral arteries, endothelial and trophoblast cell activation, and acute atherosclerosis in the basal plate of the placenta. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(3):287.e1–287.e16. doi:10.1016/j.ajog.2016.12.029
17. Bartels A, O'Donoghue K. Cholesterol in pregnancy: a review of knowns and unknowns. *Obstet Med.* 2011;4(4):147–151. doi:10.1258/om.2011.110003
18. Gratacós E, Casals E, Gómez O, Llurba E, Mercader I, Cararach V et al. Increased susceptibility to low density lipoprotein oxidation in women with a history of pre-eclampsia. *BJOG.* 2003;110(4):400–404.
19. Hansson GK. Inflammatory mechanisms in atherosclerosis. *J Thromb. Haemost.* 2009;7(1): S328–S331. doi:10.1111/j.1538-7836.2009.03416.x
20. Harmon AC, Cornelius DC, Amaral LM, Faulkner JL, Cunningham MW, Wallace K et al. The role of inflammation in the pathology of preeclampsia. *Clin Sci.* 2016;130(6):409–419. doi:10.1042/CS20150702
21. Ning F, Liu H, Lash GE. The role of decidual macrophages during normal and pathological pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 2016;75(3):298–309. doi:10.1111/aji.12477
22. Huang SJ, Chen CP, Schatz F, Rahman M, Abrahams VM, Lockwood CJ. Pre-eclampsia is associated with dendritic cell recruitment into the uterine deciduas. *J Pathol.* 2008;214(3):328–336. doi:10.1002/path.2257
23. Yang X, Haghiac M, Glazebrook P, Minium J, Catalano PM, Hauguel-de-Mouzon S. Saturated fatty acids enhance TLR4 immune pathways in human trophoblasts. *Hum Reprod.* 2015;30(9):2152–2159. doi:10.1093/humrep/dev173
24. Hering L, Herse F, Verlohren S, Park JK, Wellner M, Qadri F et al. Trophoblasts reduce the vascular smooth muscle cell proatherogenic response. *Hypertension.* 2008;51(2):554–559. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.102905
25. Chen CW, Jaffe IZ, Karumanchi SA. Pre-eclampsia and cardiovascular disease. *Cardiovasc Res.* 2014;101(4):579–586. doi:10.1093/cvr/cvu018
26. McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q, Yusuf S, Devereaux P. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analyses. *J Am Heart J.* 2008;156(5):918–930. doi:10.1016/j.ahj.2008.06.042.
27. Roth A, Elkayam U. Acute myocardial infarction associated with pregnancy. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(3):171–180. doi:10.1016/j.jacc.2008.03.049
28. Goharkhay N, Tamayo EH, Yin H, Hankins GD, Saade GR, Longo M. Maternal hypercholesterolemia leads to activation of endogenous cholesterol synthesis in the offspring. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(3):273. doi:10.1016/j.ajog.2008.06.064
29. Palinski W, Napoli C. The fetal origins of atherosclerosis: maternal hypercholesterolemia, and cholesterol-lowering or antioxidant treatment during pregnancy influence in utero programming and postnatal susceptibility to atherogenesis. *FASEB J.* 2002;16(11):1348–1360. doi:10.1096/fj.02-0226rev
30. Stojanovska V, Scherjon SA, Plösch T. Preeclampsia as modulator of offspring health. *Biol Reprod.* 2016;94(3):53. doi:10.1095/biolreprod.115.135780
31. Щербakov В. И., Рябиченко Т. И., Скосырева Г. А., Трунов А. Н. Механизмы внутриутробного программирования ожирения у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2013;58(5):8–14. [Shcherbakov VI, Ryabichenko TI, Skosyeva GA, Trunov AN. Mechanisms of fetal programming of obesity in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2013;58(5):8–14. In Russian].
32. Edison RJ, Berg K, Remaley A, Kelley R, Rotimi C, Stevenson RE et al. Adverse birth outcome among mothers with low serum cholesterol. *Pediatrics.* 2007;120(4):723–733. doi:10.1542/peds.2006.1939
33. Madsen EM, Lindegaard ML, Andersen CB, Damm P, Nielsen LB. Human placenta secretes apolipoprotein B-100-containing lipoproteins. *J Biol Chem.* 2004;279(53):55271–55276. doi:10.1074/jbc.M411404200
34. Leiva A, de Medina CD, Salsoso R, Sáez T, San Martín S, Abarzúa F et al. Maternal hypercholesterolemia in pregnancy associates with umbilical vein endothelial dysfunction: role of endothelial nitric oxide synthase and arginase II. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33(10):2444–2453. doi:10.1161/ATVBAHA.113.301987
35. Napoli C, D'Armiento FP, Mancini FP, Postiglione A, Witztum JL, Palumbo G et al. Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia. Intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. *J Clin Invest.* 1997;100(11):2680–2690. doi:10.1172/JCI119813
36. Lisowska M, Pietrucha T, Sakowicz A. Preeclampsia and related cardiovascular risk: common genetic background. *Curr Hypertens Rep.* 2018;20(8):71. doi:10.1007/s11906-018-0869-8

Информация об авторах

Щербakov Владимир Иванович — доктор медицинских наук, научный сотрудник лаборатории иммунологии ФГБНУ ФИЦ ФТМ, e-mail: Shcherbakov_VI@mail.ru;

Полонская Яна Владимировна — доктор биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний НИИ ТПМ — филиал ФГБНУ ФИЦ ИЦГ СО РАН, e-mail: yana-polonskaya@yandex.ru;

Каштанова Елена Владимировна — доктор биологических наук, профессор кафедры инженерных проблем экологии ФГБОУ ВО Новосибирский ГТУ, e-mail: elekstanova@yandex.ru;

Ширинская Анна Владимировна — врач, акушер-гинеколог ФГБОУ ВПО Новосибирский ГМУ, e-mail: anncharm2004@mail.ru.

Author information

Vladimir I. Shcherbakov, MD, PhD, DSc, Research Fellow, Immunology Laboratory, Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, e-mail: Shcherbakov_VI@mail.ru;

Yana V. Polonskaya, Doctor of Biology Sciences, Senior Researcher, Laboratory of Clinical Biochemical and Hormonal Studies of Therapeutic Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, e-mail: yana-polonskaya@yandex.ru;

Elena V. Kashtanova, Doctor of Biology Sciences, Professor, Chair of Engineering Problems of Ecology, Novosibirsk State Technical University, e-mail: elekstanova@yandex.ru;

Anna V. Shirinskaya, MD, Obstetrician-Gynecologist, Novosibirsk State Medical University, e-mail: anncharm2004@mail.ru.