

Молекулярно-генетические детерминанты нарушений липидного обмена в патогенезе преэклампсии

Н.В. Башмакова¹, А.А. Денисов¹✉, Т.Б. Третьякова¹, Л.А. Пестряева¹, А.Ю. Семёнов²

¹ ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России; Россия, г. Екатеринбург

² Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить роль полиморфизма генов липидного обмена и изменения липидтранспортной системы крови у пациенток с умеренной и тяжелой преэклампсией (ПЭ).

Дизайн. Проспективное когортное сравнительное исследование.

Материалы и методы. Проанализированы результаты клинико-анамнестического и лабораторного обследования 130 пациенток с высоким риском формирования ПЭ по данным комплекса пренатальной диагностики первого триместра. Пациентки были разделены на три группы: с реализованной тяжелой ПЭ (I группа, n = 53, в сроке беременности от 23 до 38 недель), с реализованной умеренной ПЭ (II группа, n = 45, в сроке беременности 28–40 недель) и без ПЭ (группа сравнения, или III группа, n = 32, в сроке беременности 28–40 недель).

В рамках клинического обследования проведен сбор соматического и акушерско-гинекологического анамнеза, исследовано течение текущей беременности. Биохимический анализ крови осуществлялся при поступлении пациенток в стационар и включал изучение показателей липидного спектра (холестерин, триглицериды, липопротеины высокой, низкой и очень низкой плотности), общего билирубина, мочевины, креатинина, аполипопротеинов (ApoA, ApoB). Генотипирование образцов проведено методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием комплектов реагентов и протокола для определения генетических полиморфизмов.

Результаты. По полученным данным, наиболее информативными показателями дислипидемии у беременных, ассоциированными с риском развития ПЭ, являются повышенный уровень липопротеинов очень низкой плотности, коэффициент атерогенности более 3,5 и индекс ApoB/ApoA более 0,9.

Наличие аллеля Т полиморфного локуса *ApoE* rs429358 в гомо- или гетерозиготном состоянии в генотипе увеличивает шанс формирования ПЭ, а генотип СС полиморфизма *ApoE* rs429358, наоборот, обладает протективным эффектом в отношении развития этой патологии. Протективный эффект имеет также генотип АА полиморфизма rs708272 гена *CETP* (G>A), а носительство в генотипе хотя бы одного вариантного аллеля G этого локуса, наоборот, увеличивает риск формирования ПЭ.

Заключение. Исследование приводит к выводу о значимости показателей липидтранспортной системы, а именно соотношений аполипопротеинов и липопротеинов различной плотности, и полиморфизмов *ApoE* T>C, *CETP* G>A в патогенезе и диагностике ПЭ.

Ключевые слова: преэклампсия, липидтранспортная система, липопротеины, полиморфизм, *ApoE*, *CETP*.

Для цитирования: Башмакова Н.В., Денисов А.А., Третьякова Т.Б., Пестряева Л.А., Семёнов А.Ю. Молекулярно-генетические детерминанты нарушений липидного обмена в патогенезе преэклампсии. Доктор.Ру. 2024;23(8):32–40. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-8-32-40

Molecular Genetic Determinants of Impaired Lipid Metabolism in the Pathogenesis of Preeclampsia

N.V. Bashmakova¹, A.A. Denisov¹✉, T.B. Tretyakova¹, L.A. Pestryaeva¹, A.Yu. Semenov²

¹ Ural Scientific and Research Institute of Mother and Child Protection of the Ministry of Health of Russia; Ekaterinburg, Russian Federation

² N. V. Sklifosovskiy Clinical Medicine Institute, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia; Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To study the role of lipid metabolism gene polymorphism and changes in the lipid-transporting lipid system in patients with moderate to severe preeclampsia (PE).

Design. Prospective cohort comparative study.

Materials and methods. We analysed results of clinical, anamnestic and laboratory examination of 130 patients with a high risk of PE, following a prenatal diagnostics performed during the first trimester. The patients were divided into three groups: with actual severe PE (group I, n = 53, weeks 23 to 38 of pregnancy); with actual moderate PE (group II, n = 45, weeks 28 to 40 of pregnancy), and without PE (control group, or group III, n = 32, weeks 28 to 40 of pregnancy).

During the clinical examination, somatic and obstetric-gynaecological history was taken, and the present pregnancy was reviewed. A sample for blood biochemistry was drawn upon hospitalisation; the analysis included lipid parameters (cholesterol, triglycerides, high, low and very low-density lipoproteins), total bilirubin, urea, creatinine, apolipoproteins (ApoA, ApoB). Sample genotyping was performed using the real-time polymerase chain reaction with a reagent kit and protocol for genetic polymorphisms.

Results. The results show that the most informative parameters of dyslipidaemia in pregnant women, which are associated with the risk of PE, are high levels of very low-density lipoproteins, atherogenic index of over 3.5 and ApoB/ApoA index of over 0.9.

✉ Денисов Артем Алексеевич / Denisov, A.A. — E-mail: denisovartem1@yandex.ru

The presence of allele T of polymorphic locus *ApoE* rs429358 in homo- or heterozygous state in the genotype increases the risk of PE, while genotype CC of polymorphism *ApoE* rs429358 has a protective effect against this pathology. Genotype AA of polymorphism rs708272 of gene *CETP* (G>A) has also a protective effect, while the presence in the genotype of at least one variant of allele G of this locus increases the risk of PE.

Conclusion. The study demonstrates the importance of lipid transport system parameters, especially the ratio of apolipoproteins and various density lipoproteins, as well as polymorphisms *ApoE* T>C, *CETP* G>A in the pathogenesis and diagnosis of PE.

Keywords: preeclampsia, lipid transport system, lipoproteins, polymorphism, *ApoE*, *CETP*.

For citation: Bashmakova N.V., Denisov A.A., Tretyakova T.B., Pestryaeva L.A., Semenov A.Yu. Molecular genetic determinants of impaired lipid metabolism in the pathogenesis of preeclampsia. Doctor.Ru. 2024;23(8):32–40. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-8-32-40

ВВЕДЕНИЕ

Вопреки снижающемуся количеству родов, число женщин, беременность у которых осложнилась отеками, протеинурией и гипертензивными расстройствами, выросло в Российской Федерации с 7,6 до 7,9 тыс. с 2020 по 2022 г.¹. Несмотря на непрекращающийся поиск достоверных предикторов и внедрение четких диагностических критериев преэклампсии (ПЭ), в клинической практике существуют трудности идентификации данного состояния, что обусловлено многообразием его проявлений.

Одним из тезисов, наиболее полно раскрывающих патогенез ПЭ, является формирование материнской дислипидемии с последующим поражением эндотелия, приводящим к гипертензии [1]. С самого момента зачатия и на протяжении всей беременности материнский организм претерпевает глубокие метаболические изменения: повышаются уровни эстрогена и прогестерона, увеличивается выработка инсулина, изменяется соотношение различных фракций липидов [1].

Перестройку липидного обмена связывают с компенсаторными механизмами, направленными на обеспечение энергетических потребностей, обусловливаемых беременностью [2]. В первом и втором триместрах превалирует повышение активности липопротеинлипазы в жировой ткани женщины, что обуславливает активацию анаболических процессов: усиливается липогенез, происходит депонирование жиров. Данные процессы связаны с подготовкой к увеличению энергетических потребностей плода на более поздних сроках беременности.

В третьем триместре, напротив, усиливается катаболизм, направленный на обеспечение энергетических субстратов для растущего плода: в жировой ткани ускоряются процессы липолиза для синтеза триглицеридов; увеличивается количество липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). Повышается активность белка, который переносит эфиры холестерина (СЕТР), как следствие, возрастают уровни липопротеинов низкой и высокой плотности (ЛПНП и ЛПВП) [3, 4].

Ряд исследований показал, что различные изменения липидного обмена в первом триместре могут быть связаны с осложнениями беременности [4–10]: отклонения в большую сторону уровней ЛПНП, триглицеридов, общего холестерина могут свидетельствовать о риске преждевременных родов; повышенные значения уровня триглицеридов в первом триместре связывают с риском формирования ПЭ [4]. Недавно стала известна роль аполипопротеинов в патофизиологии ПЭ, в связи с этим рассмотрено их значение в качестве биомаркеров [4].

ЛПНП — главные переносчики циркулирующего холестерина, играющие ключевую роль в его передаче и метаболизме. Однако существуют и другие формы атерогенных липопротеинов, в частности ЛПОНП, которые, в свою очередь, транспортируются аполипопротеинами, а именно

аполипопротеином Е (АпоЕ), и переносят в основном мононенасыщенные и насыщенные жирные кислоты (в составе триглицеридов). Концентрация ЛПНП и коэффициент атерогенности долгие годы были главными показателями, используемыми при оценке риска формирования сосудистых осложнений [11–14].

В настоящее время существует достаточное количество фактов, демонстрирующих, что для оценки риска лучше использовать соотношение аполипопротеинов В и А (АпоВ и АпоА), которое отражает баланс между двумя противоположными процессами: транспортом холестерина к периферическим тканям и его обратным транспортом к печени. АпоА входит в состав ЛПВП и в том числе участвует в элиминации холестерина из сосудистой стенки. Число циркулирующих ЛПВП в значительной степени определяется концентрацией АпоА, который стабилизирует циркулирующие антиатерогенные частицы ЛПВП и управляет их биогенетикой, метаболизмом и функциональными взаимодействиями. АпоВ является частью ЛПНП, а увеличение его количества связывают с повышением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. В АпоВ представлено общее количество циркулирующих атерогенных частиц низкой плотности [15]. Соотношение АпоВ и АпоА — коэффициент, способный отражать атерогенность липидов. Значение АпоВ/АпоА более 0,9 указывает на высокий индекс атерогенности [15].

Белок-переносчик эфиров холестерина (СЕТР), кодируемый геном *CETP*, опосредует обмен липидов между антиатерогенными ЛПВП и атерогенными ЛПНП и, следовательно, играет важную роль в метаболизме липидов. Некоторые полиморфизмы в локусе *CETP* связаны с изменениями размера липопротеинов, активности СЕТР и уровней ЛПВП [16].

Цель исследования — изучить роль полиморфизма генов липидного обмена и изменения липидтранспортной системы крови у пациенток с умеренной и тяжелой преэклампсией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное когортное сравнительное исследование, в ходе которого проанализированы результаты клинико-анамnestического и лабораторного обследования 130 пациенток с высоким риском формирования ПЭ по данным комплекса пренатальной диагностики первого триместра.

Работа выполнена на базе Уральского научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества Минздрава России (ФГБУ «НИИ ОММ» МЗ РФ) и одобрена этическим комитетом ФГБУ «НИИ ОММ» МЗ РФ (протокол № 13 от 21.09.2020). Все пациентки подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в исследование:

1) высокий риск формирования ПЭ, рассчитанный на основании данных проведенного комплекса пренатальной диагностики I триместра;

¹ Росстат. Состояние здоровья беременных, рожениц, родильниц и новорожденных. Москва; 2024. URL: rosstat.gov.ru/folder13721 (дата обращения — 05.06.2024).

2) срок гестации более 23 недель.

Критерии не включения:

1) наличие онкологических заболеваний любой локализации;

2) обострение хронической экстрагенитальной патологии (например, декомпенсация манифестного сахарного диабета, кетоацидоз, декомпенсация сердечно-сосудистых заболеваний).

В ходе исследования пациентки были разделены на три группы:

- I группа — с реализованной тяжелой ПЭ ($n = 53$, в сроке беременности от 23 до 38 недель);
- II группа — с реализованной умеренной ПЭ ($n = 45$, в сроке беременности 28–40 недель);
- группа сравнения, или III группа, — без ПЭ ($n = 32$, в сроке беременности 28–40 недель).

При клиническом обследовании использованы общепринятые методы: проведен сбор соматического и акушерско-гинекологического анамнеза, исследовано течение текущей беременности. Выполнен подробный анализ данных обменно-уведомительных карт. Анамнестические сведения получены в результате анализа антропометрии, изучения информации о наличии экстрагенитальной патологии, гинекологических заболеваний, причинах бесплодия, способе и количестве попыток применения вспомогательных репродуктивных технологий.

Для оценки степени ожирения использовали критерии ВОЗ и прегравидарный ИМТ, рассчитываемый по формуле Кетле: масса тела до беременности (кг) / рост (m^2).

Биохимический анализ крови осуществлялся при поступлении пациенток в стационар и включал изучение показателей липидного спектра (холестерин, триглицериды, ЛПВП, ЛПНП и ЛПОНП), общего билирубина, мочевины, креатинина, АроА и АроВ. Исследование сыворотки венозной крови выполнялось на автоматическом анализаторе Sapphire-400 (Япония).

С целью изучения полиморфизма генов, принимающих участие в регуляции липидного обмена (*rs708272 CETP*, *rs429358 ApoE*), у пациенток проводили забор венозной крови (0,5 мл) в пробирки с антикоагулянтом этилендиаминтетраацетатом (ЭДТА).

Геномную ДНК (для исследования использовано не менее 1,0 нг на реакцию) получали с помощью набора реагентов для выделения нуклеиновых кислот из крови «ДНК-Кровь-М» (ООО «ТестГен», Россия).

Генотипирование образцов проведено методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием комплектов реагентов и протокола для определения генетических полиморфизмов. Для регистрации и учета результатов применялось программное обеспечение детектирующего амплификатора ДТ-96 (ООО «НПО ДНК-технология», Россия).

Необходимый объем выборки определен с использованием статистического пакета StatSoft Statistica 10.0, раздела «Анализ мощности». Статистический анализ данных выполнен общепринятыми методами с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel (2010), IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM Microsoft, США). Проверку статистических гипотез об отсутствии межгрупповых различий количественных признаков в группах исследования осуществляли с помощью непараметрического критерия Вилкоксона, t-критерия Стьюдента для несвязанных совокупностей и парного t-критерия Стьюдента. В случае подчинения рас-

пределения признака закону нормального распределения количественные данные представляли в виде среднего значения (M) и стандартной ошибки среднего (m). Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное значение и относительную величину в процентах, статистические гипотезы проверяли с использованием критерия хи-квадрат (χ^2) Пирсона.

Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведено сопоставление групп по возрасту. Наиболее молодых пациенток включала в себя группа с умеренной ПЭ, где средний возраст составил $30,6 \pm 7,5$ года. Несколько старше были пациентки в группе сравнения ($32,7 \pm 6,08$ года), а самый большой показатель среднего возраста выявлен в группе с тяжелой ПЭ ($32,9 \pm 7,11$ года). При этом статистически значимых различий между группами по данному параметру не установлено ($p > 0,05$).

Группы были сопоставлены по ИМТ. Наибольший ИМТ выявлен у пациенток группы сравнения. У этих женщин он составил $30,4 \pm 7,68$ кг/ m^2 , что статистически значимо отличало их от женщин первой и второй группы, в каждой из которых среднее значение данного показателя равно $27,28$ кг/ m^2 ($p < 0,05$). Выявленные различия могут быть обусловлены соматической патологией пациенток группы сравнения (в частности, сахарным диабетом). Статистически значимых различий в росте между группами не установлено.

Прибавка массы тела у пациенток без реализованной ПЭ оказалась ниже, чем в других группах, и составила $9,5 \pm 6,46$ кг. Это статистически значимо отличалось от прибавки массы тела в группе с умеренной ПЭ, составившей $13,3 \pm 7,71$ кг ($p = 0,01$). У женщин с тяжелой ПЭ данный показатель был равен $11,75 \pm 7,40$ кг, что не имело статистически значимых различий с результатами остальных групп. Во всех группах среднее значение прибавки массы тела не превысило рекомендуемого уровня при беременности.

Анализ возрастных и антропометрических данных пациенток исследуемых групп представлен в *таблице 1*.

Выполнен анализ показателей липидтранспортной системы крови — липопротеинов различной плотности, которые оказывают разнонаправленное действие и представляют собой комплекс, состоящий из аполипопротеинов, холестерина, эфиров холестерина, фосфолипидов, триглицеридов (*табл. 2*).

По содержанию общего холестерина статистически значимые различия получены у пациенток с ПЭ (тяжелой и умеренной), а также между пациентками с тяжелой ПЭ и женщинами группы сравнения ($p_{I-II} = 0,0007$; $p_{I-III} = 0,0001$).

По содержанию липопротеинов низкой и высокой плотности статистически значимых различий между группами выявлено не было, однако индекс атерогенности у беременных обеих групп с ПЭ статистически значимо отличался от показателя в группе сравнения: $3,71 \pm 0,18$ и $3,3 \pm 0,12$ в I и II группах соответственно против $2,86 \pm 0,18$ в группе сравнения ($p_{I-III} = 0,001$; $p_{II-III} = 0,014$). Между группами I и II статистически значимых различий по индексу атерогенности не получено. Оптимальным считают индекс атерогенности в диапазоне 2,2–3,5, его повышение коррелирует с увеличением риска развития атеросклероза.

Статистическую значимость имели различия между группами по содержанию наиболее атерогенной фракции — ЛПОНП. Оно составило $1,54 \pm 0,07$ ммоль/л в I группе,

Таблица 1. Возрастные и антропометрические показатели пациенток исследуемых групп, $M \pm m$
Table 1. Age and anthropometric results of patients in the study groups, $M \pm m$

Показатель	I группа (n = 53)	II группа (n = 45)	Группа сравнения (III) (n = 32)	p
Возраст, лет	32,90 ± 7,11	30,60 ± 7,50	32,70 ± 6,08	$p_{I-II} = 0,06$ $p_{I-III} = 0,44$ $p_{II-III} = 0,09$
ИМТ, кг/м ²	27,28 ± 6,89	27,28 ± 6,85	30,40 ± 7,68	$p_{I-II} = 0,49$ $p_{I-III} = 0,02$ $p_{II-III} = 0,03$
Рост, см	162,94 ± 6,33	162,93 ± 6,33	163,59 ± 6,33	$p_{I-II} = 0,49$ $p_{I-III} = 0,30$ $p_{II-III} = 0,33$
Прибавка массы тела, кг	11,75 ± 7,40	13,30 ± 7,71	9,50 ± 6,46	$p_{I-II} = 0,15$ $p_{I-III} = 0,08$ $p_{II-III} = 0,01$

Таблица 2. Показатели липидтранспортной системы крови пациенток сравниваемых групп, $M \pm m$
Table 2. Blood lipid transport system parameters of patients in the comparison groups, $M \pm m$

Показатель	I группа (n = 53)	II группа (n = 45)	Группа сравнения (III) (n = 32)	p_{I-II}	p_{I-III}	p_{II-III}
Холестерин, ммоль/л	7,70 ± 0,27	6,54 ± 0,20	6,95 ± 0,22	0,0007	0,0001	0,1099
Триглицериды, ммоль/л	3,40 ± 0,17	3,00 ± 0,16	2,56 ± 0,16	0,06	0,0004	0,02
ЛПВП, ммоль/л	1,70 ± 0,11	1,52 ± 0,11	1,68 ± 0,08	0,31	0,47	0,33
ЛПНП, ммоль/л	4,00 ± 0,23	3,99 ± 0,16	3,62 ± 0,21	0,48	0,124	0,08
ЛПОНП, ммоль/л	1,54 ± 0,07	1,38 ± 0,07	1,16 ± 0,07	0,04	0,0004	0,04
Индекс атерогенности	3,71 ± 0,18	3,30 ± 0,12	2,86 ± 0,18	0,13	0,001	0,014
АроА, г/л	1,57 ± 0,08	1,33 ± 0,15	2,02 ± 0,08	0,08	0,0026	0,001
АроВ, г/л	1,29 ± 0,12	1,23 ± 0,09	1,20 ± 0,14	0,29	0,166	0,38
Индекс АроВ/АроА	0,91 ± 0,07	1,07 ± 0,13	0,62 ± 0,05	0,11	0,0018	0,0009

1,38 ± 0,07 ммоль/л во II группе и 1,16 ± 0,07 ммоль/л в группе сравнения (при сопоставлении групп с ПЭ, а также каждой из этих групп с группой сравнения $p < 0,05$).

Мы проанализировали содержание основных аполипопротеинов у беременных женщин всех исследуемых групп. По содержанию АроВ статистически значимых различий между группами выявлено не было, а по уровню АроА получена статистически значимая разница между группами с ПЭ и группой сравнения ($p_{I-III} = 0,0026$; $p_{II-III} = 0,001$). Пациентки I и II групп статистически значимых различий по этому показателю не имели.

Ввиду высокой вариабельности концентрации общего холестерина у пациенток исследуемых групп, нами проанализированы коэффициенты атерогенности у женщин с сопоставимым уровнем холестерина. Для этого внутри каждой группы были сформированы подгруппы с содержанием холестерина до 6 ммоль/л, от 6 до 8 ммоль/л и более 8 ммоль/л.

В I группе преобладали женщины с уровнем холестерина от 6 до 8 ммоль/л и более 8 ммоль/л, однако у 17,0% беременных (n = 9) содержание холестерина не превышало 6 ммоль/л. Во II группе женщин с содержанием холестерина до 6 ммоль/л было почти 30% (n = 13), а в III группе — 37,5% (n = 12). Холестерин более 8 ммоль/л чаще всего имели пациентки с реализованной тяжелой ПЭ (37,7%, n = 20). В группе с реализованной умеренной ПЭ его частота составила 13,3% (n = 6), а в группе сравнения была толь-

ко одна пациентка с таким содержанием холестерина (3,1%, уровень холестерина — 9 ммоль/л).

В подгруппах с уровнем холестерина до 6 ммоль/л (табл. 3) индекс атерогенности у пациенток с тяжелой ПЭ составил 3,4 ± 0,28, с умеренной ПЭ — 2,69 ± 0,09, у пациенток без реализованной ПЭ — 2,65 ± 0,27. Статистически значимые различия выявлены между подгруппами I и III групп ($p < 0,05$), при этом во всех группах показатель оставался в пределах нормы (менее 3,5). Тем не менее отношение АроВ/АроА в I группе составило 1,32, что соответствует высокому риску сосудистых осложнений, аналогичный результат получен во II группе — 0,96, тогда как в III группе показатель указывал на низкий риск сосудистых осложнений — 0,66. Таким образом, даже при содержании общего холестерина менее 6 ммоль/л пациентки с ПЭ обеих групп имели высокий риск сосудистых осложнений по соотношению АроВ и АроА.

В подгруппах с уровнем холестерина от 6 до 8 ммоль/л (табл. 4) уровень ЛПОНП у пациенток с тяжелой ПЭ оказался статистически значимо выше, чем у пациенток без реализованной ПЭ: значения показателя составили 1,57 ± 0,13 ммоль/л в I группе, 1,34 ± 0,06 ммоль/л во II группе и 1,18 ± 0,11 ммоль/л в группе сравнения ($p_{I-III} < 0,05$). По соотношению АроВ и АроА пациентки с ПЭ обеих групп статистически значимо отличались от женщин группы сравнения: оно составило 0,8 ± 0,12; 1,04 ± 0,15; 0,59 ± 0,05

Таблица 3. Показатели липидтранспортной системы у пациенток с уровнем холестерина до 6 ммоль/л, $M \pm m$

Table 3. Lipid transport system parameters of patients with cholesterol levels below 6 mmol/L, $M \pm m$

Показатель	I группа	II группа	Группа сравнения (III)	P_{I-II}	P_{I-III}	P_{II-III}
Холестерин, ммоль/л	$4,80 \pm 0,36$	$5,06 \pm 0,17$	$5,46 \pm 0,24$	0,25	0,41	0,31
Триглицериды, ммоль/л	$2,80 \pm 0,31$	$2,76 \pm 0,19$	$2,56 \pm 0,13$	0,37	0,16	0,19
ЛПВП, ммоль/л	$1,10 \pm 0,13$	$1,37 \pm 0,13$	$1,42 \pm 0,10$	0,13	0,06	0,38
ЛПНП, ммоль/л	$2,80 \pm 0,34$	$3,20 \pm 0,28$	$2,68 \pm 0,34$	0,19	0,40	0,12
ЛПОНП, ммоль/л	$1,31 \pm 0,14$	$1,25 \pm 0,09$	$1,16 \pm 0,06$	0,37	0,16	0,19
Индекс атерогенности	$3,40 \pm 0,28$	$2,69 \pm 0,09$	$2,65 \pm 0,27$	0,14	0,03	0,21
АроА, г/л	$1,68 \pm 0,20$	$1,50 \pm 0,33$	$1,18 \pm 0,24$	0,32	0,33	0,23
АроВ, г/л	$1,35 \pm 0,18$	$1,20 \pm 0,09$	$1,15 \pm 0,14$	0,25	0,20	0,38
Индекс АроВ/АроА	$1,32 \pm 0,19$	$0,96 \pm 0,24$	$0,66 \pm 0,09$	0,49	0,05	0,09

Таблица 4. Показатели липидтранспортной системы у пациенток с уровнем холестерина от 6 до 8 ммоль/л, $M \pm m$

Table 4. Lipid transport system parameters of patients with cholesterol levels of 6 to 8 mmol/L, $M \pm m$

Показатель	I группа	II группа	Группа сравнения (III)	P_{I-II}	P_{I-III}	P_{II-III}
Холестерин, ммоль/л	$7,13 \pm 0,14$	$6,72 \pm 0,11$	$6,80 \pm 0,13$	0,01	0,05	0,3
Триглицериды, ммоль/л	$3,45 \pm 0,28$	$2,94 \pm 0,15$	$2,61 \pm 0,25$	0,05	0,01	0,12
ЛПВП, ммоль/л	$1,62 \pm 0,06$	$1,56 \pm 0,66$	$1,82 \pm 0,10$	0,24	0,06	0,01
ЛПНП, ммоль/л	$3,82 \pm 0,25$	$3,97 \pm 0,13$	$4,08 \pm 0,14$	0,29	0,19	0,3
ЛПОНП, ммоль/л	$1,57 \pm 0,13$	$1,34 \pm 0,06$	$1,18 \pm 0,11$	0,05	0,01	0,12
Индекс атерогенности	$3,54 \pm 0,17$	$3,49 \pm 0,19$	$2,97 \pm 0,24$	0,43	0,03	0,05
АроА, г/л	$1,65 \pm 0,12$	$1,24 \pm 0,17$	$2,05 \pm 0,16$	0,03	0,03	0,002
АроВ, г/л	$1,32 \pm 0,07$	$1,15 \pm 0,10$	$1,16 \pm 0,07$	0,03	0,02	0,46
Индекс АроВ/АроА	$0,80 \pm 0,12$	$1,04 \pm 0,15$	$0,59 \pm 0,05$	0,16	0,004	0,003

в I, II и III группах соответственно (p_{I-III} и $p_{II-III} < 0,01$). Как и при содержании холестерина до 6 ммоль/л, значения этого индекса у женщин с ПЭ соответствовали высокому риску сосудистых осложнений.

В подгруппах с уровнем холестерина *более 8 ммоль/л* среднее значение индекса атерогенности было повышено у пациенток с ПЭ ($4,14 \pm 0,45$ в I группе, $4,26 \pm 0,74$ во II группе) и в пределах нормы у пациентки III группы (3,39). Соотношение АроВ и АроА также было высоким у пациенток обеих групп с ПЭ и в пределах нормы (0,59) у пациентки группы сравнения.

Таким образом, в ходе исследования нами установлено статистически значимое повышение уровня общего холестерина у пациенток с тяжелой ПЭ по сравнению с показателями у женщин с умеренной ПЭ и в III группе, а также уровня триглицеридов у беременных с ПЭ обеих групп по сравнению с показателем III группы (см. *табл. 2*).

По содержанию ЛПОНП статистически значимые различия получены между всеми исследуемыми группами. Уровни ЛПВП и ЛПНП в группах статистически значимых различий не имели. Среднее содержание ЛПВП во всех группах относительно нормы для небеременных было нормальным или немного повышенным (норма — 1,2–1,55 ммоль/л), а ЛПНП — повышенным (норма — до 3,37 ммоль/л) (см. *табл. 2*).

Индекс атерогенности был повышен относительно нормы только в I группе. У пациенток II и III групп среднее значение индекса атерогенности оставалось в пределах

нормы (менее 3,5), лишь в подгруппе с уровнем холестерина выше 8 ммоль/л II группы он превышал нормальный показатель (см. *табл. 2*).

По соотношению АроВ и АроА статистически значимые различия получены между пациентками групп с ПЭ и женщинами группы сравнения. Следует отметить, что у беременных с ПЭ значение индекса АроВ/АроА соответствовало высокому риску сосудистых осложнений (было более 0,9) независимо от содержания холестерина, а в группе сравнения этот индекс оставался в пределах нормы (менее 0,7) даже при высоком уровне холестерина (у пациентки из группы сравнения, беременность у которой осложнилась формированием гестационного сахарного диабета, индекс атерогенности составил 3,39, АроВ/АроА — 0,59 при уровне общего холестерина 9 ммоль/л) (см. *табл. 2*).

Для оценки роли генетической предрасположенности в нарушениях липидного обмена нами проведено типирование полиморфизмов rs429358 гена *ApoE* и rs708272 гена *CETP* у женщин с ПЭ и в группе сравнения. Учитывая размер выборки, а также отсутствие влияния генетических полиморфизмов на степень тяжести ПЭ, при проведении генетического исследования группы пациенток с тяжелой и умеренной ПЭ были объединены в основную группу.

Анализ распределения частот аллелей и генотипов проводился по общей, мультипликативной, доминантной и рецессивной модели. Распределение аллелей и генотипов в группах соответствовало равновесию Харди — Вайнберга.

Анализ распределения генотипов по всем исследованным полиморфным локусам изучаемых генов не показал статистически значимой разницы между двумя группами женщин (табл. 5).

Мультипликативная модель (табл. 6) выявила различия в частоте встречаемости полиморфизма Cys130Arg в гене *ApoE* rs429358 (T>C). Так, в основной группе женщин статистически значимо чаще встречался аллель rs429358 *ApoE*: Т (OR = 2,29; CL95%: 1,06–4,91; p = 0,03), а в группе сравнения, наоборот, вариантный аллель rs429358 *ApoE*: С (OR = 0,44; CL95%: 0,94–0,20; p = 0,03).

Аналогичная тенденция выявлена и при анализе распределения аллелей по полиморфизму rs708272 гена *CETP*: в основной группе чаще регистрировался аллель rs708272 G (OR = 2,44; CL95%: 1,14–5,23; p = 0,02), а в группе сравнения — аллель rs708272 A (OR = 0,41; CL95%: 0,88–0,19; p = 0,02) (см. табл. 6).

Распределение генотипов с использованием доминантной и рецессивной модели (табл. 7, 8) позволило установить значимость полиморфных локусов rs429358 гена *ApoE* и rs708272 гена *CETP* в повышении риска формирования ПЭ. Наличие аллеля Т полиморфного локуса *ApoE* rs429358 в гомо- или гетерозиготном состоянии в генотипе увеличивает шанс формирования ПЭ (OR = 3,75; CL95%: 1,19–11,79; p = 0,02), а генотип СС полиморфизма *ApoE* rs429358, наоборот, обладает протективным эффектом в отношении данной патологии (OR = 0,27; CL95%: 0,84–0,08; p = 0,02).

Протективным эффектом в отношении риска развития ПЭ обладает и генотип АА полиморфизма rs708272 гена *CETP* (G>A) (OR = 0,30; CL95%: 0,96–0,10; p = 0,03), а носительство в генотипе хотя бы одного вариантного аллеля G этого локуса, наоборот, увеличивает риск формирования патологии (OR = 3,28; CL95%: 1,04–10,38; p = 0,03) (см. табл. 7, 8).

Таблица 5. Распределение генотипов по полиморфным вариантам генов *APOE*, *CETP* в основной группе и группе сравнения (общая модель)

Table 5. Genotype distribution depending on polymorphic variants of genes *APOE*, *CETP* in the study and control groups (general model)

Исследуемые генотипы	Частоты		Хи-квадрат	p	OR	CL95%	
	основная группа	группа сравнения					
<i>ApoE</i> TT	0,31	0,19	5,61	0,06	1,91	1,11	3,28
<i>ApoE</i> TC	0,50	0,33			2,00	1,11	3,59
<i>ApoE</i> CC	0,19	0,47			0,26	0,81	0,08
<i>CETP</i> GG	0,60	0,42	4,26	0,11	2,04	1,02	4,07
<i>CETP</i> GA	0,20	0,14			1,59	1,01	2,49
<i>CETP</i> AA	0,18	0,42			0,30	0,96	0,10

Таблица 6. Распределение аллелей по полиморфным вариантам генов *APOE*, *CETP* в основной группе и группе сравнения (мультипликативная модель)

Table 6. Allele distribution depending on polymorphic variants of genes *APOE*, *CETP* in the study and control groups (multiplicative model)

Исследуемые аллели	Частоты		Хи-квадрат	p	OR	CL95%	
	основная группа	группа сравнения					
<i>ApoE</i> T	0,56	0,35	4,59	0,03	2,29	1,06	4,91
<i>ApoE</i> C	0,44	0,64			0,44	0,94	0,20
<i>CETP</i> G	0,70	0,50	5,37	0,02	2,44	1,14	5,23
<i>CETP</i> A	0,29	0,50			0,41	0,88	0,19

Таблица 7. Распределение генотипов по полиморфным вариантам генов *APOE*, *CETP* в основной группе и группе сравнения с использованием доминантной модели

Table 7. Genotype distribution depending on polymorphic variants of genes *APOE*, *CETP* in the study and control groups (dominant model)

Исследуемые генотипы	Частоты		Хи-квадрат	p	OR	CL95%	
	основная группа	группа сравнения					
<i>ApoE</i> TT	0,31	0,19	1,01	0,31	1,91	0,53	6,88
<i>ApoE</i> TC + CC	0,69	0,81			0,52	1,90	0,15
<i>CETP</i> GG	0,60	0,42	1,77	0,18	2,04	0,70	5,96
<i>CETP</i> GA + AA	0,39	0,57			0,49	1,43	0,17

Таблица 8. Распределение генотипов по полиморфным вариантам генов *APOE*, *CETP* в основной группе и группе сравнения с использованием рецессивной модели

Table 8. Genotype distribution depending on polymorphic variants of genes *APOE*, *CETP* in the study and control groups (recession model)

Исследуемые генотипы	Частоты		Хи-квадрат	p	OR	CL95%	
	основная группа	группа сравнения					
<i>ApoE</i> CC	0,19	0,47	5,32	0,0210	0,27	0,84	0,08
<i>ApoE</i> TC + TT	0,80	0,52			3,75	1,19	11,79
<i>CETP</i> AA	0,18	0,42	4,25	0,0391	0,30	0,96	0,10
<i>CETP</i> GA + GG	0,81	0,57			3,28	1,04	10,38

ОБСУЖДЕНИЕ

Учитывая отсутствие высокоспецифичных маркеров ПЭ и большой спектр предложенных веществ, способных так или иначе внести вклад в предикцию, сегодняшние тренды в прогнозировании ПЭ обращены не столько к поиску новых субстратов, сколько к разработке комплексных моделей, образующих комбинацию уже известных методов [17].

Одним из таких сочетаний является сумма ультразвуковых и анамнестических факторов, биомаркеров материнской сыворотки в первом триместре (PIGF и PAPP-A), позволяющая предсказать ПЭ в 90% наблюдений. Тем не менее метод имеет свои недостатки в виде сосредоточенности на прогнозировании ранних форм ПЭ и худшей способности идентифицировать поздние формы (до 40%) [18].

Включенные в исследование пациентки с реализованной ПЭ разной степени тяжести и без ПЭ подверглись пренатальному скринингу первого триместра, основанному на вышеупомянутом способе, и по его результатам имели высокий риск формирования ПЭ. Пациентки были сопоставимы по социальному статусу, ряду антропометрических показателей (возраст, рост), а также акушерскому анамнезу.

Из данных литературы известно, что отягощенный соматический анамнез женщин связан с повышенной частотой ПЭ [19]. Это подтверждается в том числе наличием ряда заболеваний в структуре анамнестических факторов риска развития ПЭ, например ожирения.

В нашем исследовании минимум треть исследуемых в каждой группе имела лишний вес. По массе тела группы статистически значимо не различались ($p > 0,05$), однако женщины, закончившие беременность без ПЭ, имели наибольший ИМТ ($30,4 \text{ кг/м}^2$), что статистически значимо отличало группу сравнения от групп пациенток с ПЭ ($p < 0,05$).

В то же время прибавка массы тела была выше у пациенток с реализованной ПЭ, хотя срок родоразрешения у них был меньше. Согласно действующим клиническим рекомендациям «Нормальная беременность» (2020)², именно прибавка в весе, а не ИМТ, оказывает основное влияние на формирование акушерских и перинатальных осложнений, что отражено также в крупном метаанализе [20].

Выявленные изменения в антропометрических характеристиках заставляют задуматься о взаимосвязи ожирения и дислипидемии, которая непосредственно связана с патогенетическими механизмами ПЭ. По данным J. Vekic и соавт., для лиц с ожирением характерны высокие концентрации триглицеридов, сопровождающиеся снижением уровня ЛПВП. Концентрация ЛПНП может оставаться в пределах ре-

ферентных значений или быть незначительно повышенной. Дислипидемия является важным связующим звеном между ожирением и развитием сахарного диабета 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний, некоторых видов рака [21].

Описанные в нашей работе показатели липидного обмена, включая генетические полиморфизмы, приводящие к дальнейшим изменениям липидного обмена, уже получили широкое распространение в качестве предикторов ряда заболеваний, преимущественно кардиологических. Так, например, соотношение ApoB и ApoA используется как предикативный маркер ишемической болезни сердца, атеросклероза [15], однако его роль в качестве предикативного биомаркера ПЭ изучена недостаточно. В то же время атеросклеротические изменения связывают с синдромом системного воспаления, поскольку данные процессы формируются одними и теми же клетками рыхлой соединительной ткани: эндотелиальными и гладкомышечными фибробластами, моноцитами и макрофагами, нейтрофилами, тромбоцитами и, в меньшей степени, Т- и В-лимфоцитами.

В литературе имеются сведения о безуспешных попытках предикции ПЭ на основании изучения 12 липопротеинов в первом триместре беременности [11].

В проведенном нами исследовании при анализе показателей липидтранспортной системы у беременных с ПЭ выявлено статистически значимое повышение атерогенного индекса и отношения ApoB/ApoA, даже у пациенток с нормальным уровнем общего холестерина.

Полученные результаты согласуются с данными других авторов. Так, в исследовании H. Timig и соавт. соотношение ApoB и ApoA у пациенток с ПЭ было статистически значимо ($p < 0,001$) выше, чем у женщин без нее, представлявших контрольную группу: пациентки с ПЭ и без ПЭ имели аналогичные уровни ApoB, однако уровень ApoA у женщин с ПЭ был статистически значимо ($p < 0,001$) ниже, чем в контрольной группе, что привело к повышенному соотношению ApoB и ApoA по сравнению с показателем контрольной группы. Авторы подчеркивают, что индекс ApoB/ApoA и изолированный уровень ApoA являются диагностическими маркерами ПЭ [22].

Высокая атерогенность липопротеинов низкой и очень низкой плотности обусловлена прежде всего нарушением обмена триглицеридов, которые преимущественно транспортируются в составе ЛПОНП. Данный тезис подтверждается в том числе данными литературы: группа исследователей из Казани отмечает роль гипертриглицеридемии в развитии атеросклеротических заболеваний сердечно-сосудистой системы вне зависимости от ее этиологии [23]. Повышение

² Российское общество акушеров-гинекологов. Нормальная беременность: Клинические рекомендации. Москва; 2020. 67 с.

концентрации ЛПОНП и синтезируемых из них ЛПНП свидетельствует о нарушении транспорта мононенасыщенных и насыщенных жирных кислот (в составе ЛПОНП), а также незаменимых полиеновых жирных кислот (в составе ЛПНП).

Функциональная активность белка ApoE, стабилизирующего ЛПОНП и частично ЛПНП и обеспечивающего ApoB-100-эндоцитоз, а также транспортера холестерина CETP генетически детерминирована [24].

Проведенное нами типирование полиморфных локусов генов *ApoE* и *CETP* показало их значимость в повышении риска формирования ПЭ. Наличие аллеля Т полиморфного локуса *ApoE* rs429358 в гомо- или гетерозиготном состоянии в генотипе увеличивает шанс формирования ПЭ, а генотип СС полиморфизма *ApoE* rs429358, наоборот, обладает протективным эффектом в отношении данной патологии. Протективным эффектом в отношении риска развития ПЭ обладает также генотип АА полиморфизма rs708272 гена *CETP* (G>A), а носительство в генотипе хотя бы одного

вариантного аллеля G этого локуса, наоборот, увеличивает риск формирования патологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наиболее информативными показателями дислипидемии у беременных, ассоциированными с риском развития преэклампсии (ПЭ), следует считать повышенный уровень липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), коэффициент атерогенности более 3,5 и индекс ApoB/ApoA более 0,9.

ЛПОНП, являющиеся одной из наиболее атерогенных фракций липопротеинов, стабилизируются преимущественно ApoB- и ApoE-белками, что может быть детерминировано генетически.

Риск формирования ПЭ обусловлен изменениями липидного спектра, ассоциированными с носительством полиморфного аллеля Т гена *ApoE* rs429358 (OR = 2,29; CI95%: 1,06–4,91; p = 0,03), полиморфного аллеля G гена *CETP* rs708272 (OR = 2,44; CI95%: 1,14–5,23; p = 0,02).

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Башмакова Н.В. — разработка концепции и дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Денисов А.А., Семёнов А.Ю. — сбор клинического материала, обработка, интерпретация данных, написание текста; Третьякова Т.Б., Пестряева Л.А. — разработка концепции и дизайна исследования, проверка критически важного содержания.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Bashmakova, N.V. — study concept and design, review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Denisov, A.A., Semenov, A.Yu. — clinical material collection, data processing and interpretation, text of the article; Tretyakova, T.B., Pestryaeva, L.A. — study concept and design, review of critically important material.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при написании статьи.
This article was not supported by any external sources of funding.

Этическое утверждение / Ethics approval

Все пациентки были проинформированы о целях и методологии исследования и предоставили письменное согласие на участие в нем и публикацию данных. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом Уральского научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества Минздрава России (протокол № 13 от 21.09.2020).

All patients were advised about the objectives and methods employed in this study, and they signed an informed consent for participation and publication of data. The study was approved by the Local Ethics Committee at the Ural Scientific and Research Institute of Mother and Child Protection of the Ministry of Health of Russia (Minutes No. 13 dated 21.09.2020).

Об авторах / About the authors

Башмакова Надежда Васильевна / Bashmakova, N.V. — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник, заведующая отделением вспомогательных репродуктивных технологий ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России. eLIBRARY SPIN: 9604-0089. <https://orcid.org/0000-0001-5746-316X>. E-mail: bashmakovanv@niiomm.ru

Денисов Артем Алексеевич / Denisov, A.A. — очный аспирант, врач — акушер-гинеколог родового отделения ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0001-5152-5649>. E-mail: denisovartem1@yandex.ru

Третьякова Татьяна Борисовна / Tretyakova, T.B. — к. м. н., старший научный сотрудник отдела биохимических методов исследования, заведующая лабораторией генетики ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России. eLIBRARY SPIN: 8626-2640. <https://orcid.org/0000-0002-5715-7514>. E-mail: tbtretyakova@yandex.ru

Пестряева Людмила Анатольевна / Pestryaeva, L.A. — к. б. н., руководитель научного отделения биохимических методов исследования ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России. eLIBRARY SPIN: 7222-4271. <https://orcid.org/0000-0002-8281-7932>. E-mail: pestryaval@yandex.ru

Семёнов Алексей Юрьевич / Semenov, A.Yu. — студент 2 курса Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). E-mail: semenov.alesey@bk.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Chaudhary S., Hiranwal M., Chaudhary D., Dudi P. Hyperlipidemia of pregnancy: normal or predictor of preeclampsia. *J. South Asian Fed. Obstet. Gynaecol.* 2020;12(1):31–3. DOI: 10.5005/jp-journals-10006-1752
2. Садуллаева О.Р., Мамиева Л.М. Показатели липидного профиля у беременных в зависимости от срока гестации. *Журнал теоретической и клинической медицины.* 2021;6:136–8. Sadullaeva O.R., Mamieva L.M. Lipid profile indicators in pregnant

women depending on gestation period. *Journal of Theoretical and Clinical Medicine.* 2021;6:136–8. (in Russian).

3. Капустин Р.В., Цыбук Е.М., Алексеенкова Е.Н., Контеева Е.В. и др. Роль дислипидемии в патогенезе перинатальных осложнений при сахарном диабете у матери. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2021;70(1):89–100. Kapustin R.V., Tsybuk E.M., Alexeyenkova E.N., Konteyeva E.V. et al. The role of dyslipidemia in the pathogenesis of perinatal complications in pregnant women with diabetes mellitus. *Journal of Obstetrics*

- and Women's Diseases. 2021;70(1):89–100. (in Russian). DOI: 10.17816/JOWD48566
4. Wild R., Feingold K.R. Effect of pregnancy on lipid metabolism and lipoprotein levels. Last update: March 3, 2023. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK498654/> (дата обращения — 25.10.2024).
 5. El Khoully N.I., Sanad Z.F., Saleh S.A., Shabana A.A. et al. Value of first-trimester serum lipid profile in early prediction of preeclampsia and its severity: a prospective cohort study. *Hypertens. Pregnancy*. 2016;35(1):73–81. DOI: 10.3109/10641955.2015.1115060
 6. Catov J.M., Bodnar L.M., Kip K.E., Hubel C. et al. Early pregnancy lipid concentrations and spontaneous preterm birth. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007;197(6):610.e1–7. DOI: 10.1016/j.ajog.2007.04.024
 7. Jin W.Y., Lin S.L., Hou R.L., Chen X.Y. et al. Associations between maternal lipid profile and pregnancy complications and perinatal outcomes: a population-based study from China. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016;16(1):60. DOI: 10.1186/s12884-016-0852-9
 8. Wang X., Guan Q., Zhao J., Yang F. et al. Association of maternal serum lipids at late gestation with the risk of neonatal macrosomia in women without diabetes mellitus. *Lipids Health Dis.* 2018;17(1):78. DOI: 10.1186/s12944-018-0707-7
 9. Misra V.K., Trudeau S., Perni U. Maternal serum lipids during pregnancy and infant birth weight: the influence of prepregnancy BMI. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(7):1476–81. DOI: 10.1038/oby.2011.43
 10. Mudd L.M., Holzman C.B., Evans R.W. Maternal mid-pregnancy lipids and birthweight. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2015;94(8):852–860. DOI: 10.1111/aogs.12665
 11. Bendix E.J., Ravn J.D., Sperling L., Overgaard M. First trimester serum apolipoproteins in the prediction of late-onset preeclampsia. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2023;83(1):23–30. Epub. 2022 Dec. 20. DOI: 10.1080/00365513.2022.2155991
 12. Stadler J.T., Scharnagl H., Wadsack C., Marsche G. Preeclampsia affects lipid metabolism and HDL function in mothers and their offspring. *Antioxidants (Basel)*. 2023;12(4):795. DOI: 10.3390/antiox12040795
 13. Ramanjaneya M., Butler A.E., Bashir M., Bettahi I. et al. ApoA2 correlates to gestational age with decreased apolipoproteins A2, C1, C3 and E in gestational diabetes. *BMJ Open Diabetes Res. Care*. 2021;9(1):e001925. DOI: 10.1136/bmjdr-2020-001925
 14. Liu Z., Pei J., Zhang X., Wang C. et al. ApoA1 is a novel marker for preeclampsia. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(22):16363. DOI: 10.3390/ijms242216363
 15. Шехирева Т.В. Современные маркеры раннего субклинического атеросклероза, выявляющие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Академическая публицистика*. 2021;8–1: 97–114. Shekhireva T.V. Modern markers of early subclinical atherosclerosis detecting risk factors of cardiovascular diseases. *Academic Journalism*. 2021;8–1:97–114. (in Russian).
 16. Raina J.K., Sharma M., Panjaliya R.K., Dogra V. et al. Association of ESR1 (rs2234693 and rs9340799), CETP (rs708272), MTHFR (rs1801133 and rs2274976) and MS (rs185087) polymorphisms with Coronary Artery Disease (CAD). *BMC Cardiovasc. Disord.* 2020;20(1):340. DOI: 10.1186/s12872-020-01618-7
 17. Габидуллина Р.И., Ганеева А.В., Шигабутдинова Т.Н. Предикторы преэклампсии. Скрининг и профилактика в I триместре беременности. *Гинекология*. 2021;23(5):428–34. Gabidullina R.I., Ganeeva A.V., Shigabutdinova T.N. Predictors of preeclampsia. Screening and prophylaxis in the I trimester of pregnancy. *Gynecology*. 2021;23(5):428–34. (in Russian). DOI: 10.26442/20795696.2021.5.201213
 18. Tan M.Y., Syngelaki A., Poon L.C., Rolnik D.L. et al. Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2018;52(2):186–95. DOI: 10.1002/uog.19112
 19. Bartsch E., Medcalf K.E., Park A.L., Ray J.G.; High Risk of Preeclampsia Identification Group. Clinical risk factors for preeclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ*. 2016;353:i1753. DOI: 10.1136/bmj.i1753
 20. Rong K., Yu K., Han X., Szeto I.M. et al. Pre-pregnancy BMI, gestational weight gain and postpartum weight retention: a meta-analysis of observational studies. *Public Health Nutr.* 2015;18(12):2172–82. Epub. 2014 Nov. 20. DOI: 10.1017/S1368980014002523
 21. Vekic J., Zeljkovic A., Stefanovic A., Jelic-Ivanovic Z. et al. Obesity and dyslipidemia. *Metabolism*. 2019;92:71–81. Epub. 2018 Nov. 14. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.11.005
 22. Timur H., Daglar H.K., Kara O., Kirbas A. et al. A study of serum Apo A-1 and Apo B-100 levels in women with preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2016;6(2):121–5. DOI: 10.1016/j.preghy.2016.04.003
 23. Нуриева Л.М., Ким З.Ф., Галывич А.С., Садыкова Д.И. Гипертриглицеридемия и атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания. *Вестник современной клинической медицины*. 2023;16(4):104–10. Nurieva L.M., Kim Z.F., Galyavich A.S., Sadykova D.I. Hypertriglyceridemia and atherosclerotic cardiovascular diseases. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2023;16(4):104–10. (in Russian). DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(4).104-110
 24. Кононов С.И., Маль Г.С., Чурилин М.И., Азарова Ю.Э. и др. Полиморфный вариант rs7412 гена APOE как маркер риска развития ишемической болезни сердца и эффективности терапии розувастатином. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2019;1:5–13. Konoнов S.I., Mal G.S., Churilin M.I., Azarova Yu.E. et al. Polymorphic rs7412 in APOE gene as a predictor of ischemic heart disease risk and effectiveness of Rosuvastatin therapy. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2019;1:5–13. (in Russian). DOI: 10.21626/vestnik/2019-1/01 

Поступила / Received: 06.06.2024

Принята к публикации / Accepted: 17.09.2024