

БОДНАРЧУК О.В.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова,  
кафедра акушерства і гінекології №2, м. Вінниця

## МЕТАБОЛІЧНІ АСПЕКТИ РОЗВИТКУ ПРЕЕКЛАМПСІЇ

*Побічні наслідки, пов'язані з преєклампсією включають затримку росту плода, передчасні пологи, допологову та післяпологову кровотечу, перинатальні втрати тощо. Жінки з ожирінням мають підвищений ризик розвитку ПЕ, ймовірно, через порушення розвитку плаценти через змінений метаболічний гомеостаз.*

*Мета* - узагальнення поточних знань про роль факторів ризику, що асоційовані із ожирінням та гіперхолестеринемією при ПЕ з акцентом на результатах доклінічних моделей.

*Матеріал і методи.* При огляді літератури ми використовували системи Medline від PubMed (2011). Пошук був адаптований для Embase (2014 - 2022) і Scopus (2015 - 2022). Критерії включення були такими: вплив ожиріння на вагітність; експериментальні моделі патогенезу ожиріння при вагітності, особливості предиктивної діагностики жінок із ожирінням на етапі прекоцепції та під час вагітності; особливості антенатального спостереження у жінок із ожирінням. Дослідження було виконано у Вінницькому національному медичному університеті імені М.І. Пирогова, відповідно до науково-дослідної роботи № 0121U109141 «Оптимізація ранньої діагностики та профілактичного лікування перинатальних ускладнень що обумовлені гестаційною ендотеліопатією».

*Результати.* Запальні цитокіни з жирової тканини матері та гіперхолестеринемію пов'язують із системним запаленням, гіпертензією та іншими несприятливими наслідками, що притаманні для ПЕ. Основний шлях клінічної реалізації негативного впливу ожиріння на генезис ПЕ реалізується за рахунок маніфестованої гестаційної ендотеліопатії. Зменшення жирової тканини та асоційованих адипокінів пов'язано із оптимізацією плацентарного ангіогенезу та загальним покращенням несприятливих наслідків, пов'язаних із ПЕ.

*Висновки.* Підвищена маса жирової тканини матері та рівень холестерину сприяють метаболічним порушенням та системному запаленню, що може сприяти розвитку гестаційної ендотеліопатії та подальшої аномальної васкуляризації плаценти. Потрібні подальші дослідження для подальшого з'ясування внеску фармакотерапії, а також певні корекції способу життя, зокрема зниження ваги матері на етапі прекоцепції та результати ПЕ у жінок з високим ризиком ожиріння.

*Ключові слова:* вагітність, ожиріння, преєклампсія, гестаційна ендотеліопатія, холестерин, ліпопротеїни, плацента.

Преєклампсія (ПЕ) є основною причиною материнської і фетальної захворюваності та смертності [2, 32]. У всьому світі частота ПЕ становить 6–12,0% від усіх вагітностей, що призводить до 70 000 материнських смертей та 500 000 смертей плода від ПЕ щороку [39, 50]. Під час вагітності клінічна картина ПЕ включає в себе вперше виниклу гіпертензію разом із розвитком протеїнурії, як наслідок клінічної маніфестації гестаційної ендотеліопатії або інших супутніх симптомів із поліорганної дисфункції [37].

Загальноприйнятими та провідними гіпотезами для ініціації ПЕ є неадекватна ендотеліо-залежна інвазія трофобласта, яка, як вважається,

призводить до неповного ремоделювання спіральних артерій матки, що призводить до плацентарної ішемії, гіпоксії та, таким чином, окислювального стресу [1, 4, 28]. Суттєва неоднорідність, що спостерігається при ПЕ, не може бути виключно пояснена тільки плацентарною моделлю. У цьому ми критично оцінюємо клінічні (фактори ризику, плацентарний кровообіг та біомаркери) та патологічні (генетичні, молекулярні, гістологічні) кореляти для ПЕ. Крім того, ми маємо обговорити роль, яку відіграє (дисфункціональна) материнська серцево-судинна система у етіології ПЕ. До 34 тижня вагітності розвиток ПЕ вважається за ранню форму преєклампсії, проте, якщо вказана

перинатальна патологія виникає до пологів після 34 тижнів, тоді вважають пізній початок ПЕ [49]. «Плацентарна прееклампсія» (дефектна плацентарна) пов'язана з раннім початком ПЕ, тоді як «материнська прееклампсія» (серцево-судинна та метаболічна компрометація матері), яка зазвичай проявляється як пізня форма захворювання ПЕ. Ми розглядаємо докази, які демонструють роль як плаценти, так й серцево-судинної системи при ранній та пізній ПЕ та висвітлюють деякі основні відмінності між цими двома різними ознаками захворювання [3].

Потрібні подальші дослідження, щоб запропонувати більш адаптовану парадигму. Основні фактори ризику для різних фенотипів прееклампсії (ранній/пізній) пов'язані із сімейним анамнезом, похилим віком матері під час вагітності (>35 років) та наявними захворюваннями (наприклад, ожиріння, гіпертонія, цукровий діабет або дисфункція нирок), що становлять найбільший ризик [5]. Ожиріння під час вагітності зараз є однією з найважливіших проблем перинатальної допомоги. Приблизно 50% жінок, які завагітніли, мають надмірну вагу (ІМТ>25–30 кг/м<sup>2</sup>) або ожиріння (ІМТ>30 кг/м<sup>2</sup>) [27]. Ожиріння пов'язане з підвищеним ризиком ряду серйозних несприятливих наслідків. За сучасними даними, ускладнення гестаційного процесу у жінок з ожирінням відзначаються у 45-85% випадків [8]. MBRRACE 2015 виявив, що більше половини жінок, які померли прямо чи опосередковано від причин, пов'язаних з вагітністю, мали надлишкову вагу або ожиріння [21]. Діти, народжені жінками з ожирінням, також стикаються з рядом ризиків для здоров'я [20]. У цій групі жінок спостерігається вищий рівень кесаревого розтину та нижчий рівень грудного вигодовування порівняно з жінками зі нормальним індексом маси тіла. У жінок з ожирінням під час вагітності підвищується ризик наступних несприятливих антенатальних наслідків: розвиток гестаційної ендотеліопатії, порушення рівня глюкози натще і порушення толерантності до глюкози та гестаційний діабет; невиношування вагітності; мертвонародженість; прееклампсія; тромбоемболізм; обструктивне апное сну; материнська смертність; аномалії росту та розвитку плода [9; 26]. З'являються докази що ожиріння безпосередньо може впливати на ендометрій під час вагітності (наприклад, порушення децидуалізації та інвазії трофобласту) [40]. Крім того, жінки з ожирінням мають підвищене накопичення в ендометрії кінцевих продуктів глікозилювання, що погіршує децидуалізацію та інгібує інвазію трофобласта in

vitro [10]. Таким чином, ожиріння, здавалося б, є добре доведеним фактором ризику ускладненого перебігу вагітності та її результату. Але постає питання – чи завжди акушерську патологію, а саме прееклампсію, у пацієнток з високим індексом маси тіла (ІМТ) можна пов'язати лише з ожирінням як таким, ігноруючи інші фактори: супутні ожирінню захворювання, похибки діагностики, ятрогенію?

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ** – у цьому огляді ми будемо намагатись конкретно описати потенційний механізм, що пов'язує ожиріння та гіперхолестеринемію із розвитком ПЕ.

## МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

За ключовими словами: ожиріння, вагітність, пологи, прееклампсія, перинатальні результати, холестерин, надмірна вага та ІМТ у базах 2010 по грудень 2021 року. Усього було отримано 51246 посилань. Подальша стратегія пошуку включала створення методологічних фільтрів, що дозволяють відбирати лише дослідження, які відповідають вимогам доказової медицини.

При пошуку літератури були застосовані системи Medline від PubMed (2011 рік). Пошук був адаптований для Embase (2014 - теперішній час) та Scopus (2015-теперішній час). Надавали значення лише даним мета-аналізів та систематичних оглядів, оскільки включення до них відомостей є результатом статистично значної кількості спостережень та узагальнення великої кількості інших літературних джерел.

Результати пошуку були перевірені, щоб визначити включення відомого набору очікуваних цитат. У подальшому ми переглянули результати та з'ясували подальшу стратегію для аналізу отриманих даних. Обмеження були встановлені в результатах пошуку посилань на людину та ті що були опубліковані англійською мовою протягом 2014-2021 років. Усі назви, що стосуються нашого дослідження, були отримані та переглянуті незалежно. Пошук літератури та аналіз джерел проводилися в період з квітня по вересень 2021 року.

Критеріями включення були такі: вплив ожиріння на вагітність; експериментальні моделі патогенезу ожиріння при вагітності, особливості діагностики у жінок із ожирінням на етапі пре-концепції та під час вагітності; особливості антенатального спостереження у жінок із ожирінням. Ми виключили дослідження з: посиланнями до

2014 року (більше 6 років); не англійська мова; всі методи, які не були безпосередньо пов'язані із ожирінням при вагітності; супутні захворювання, що можуть призводити до обтяження перебігу вагітності; результати дослідження на тваринах.

Вторинним методом, який використовується для проведення цього аналізу, була консультація з фахівцями-ендокринологами. Експерти надали вказівки щодо пошукових термінів, думки щодо поточної розробки продуктів та / або програм та рекомендували певні джерела німецькою та українською мовами.

Усі перспективні рандомізовані контрольовані дослідження, що оцінювали вплив ожиріння на вагітність, були прийнятними, незалежно від статусу публікації. Публікації, що були опубліковані як тези також були допущені до включення. Ми також зараховували кластерно-рандомізовані дослідження, але виключали квазі-рандомізовані дослідження.

Типи учасників: жінки репродуктивного віку із ожирінням та вагітні жінки. Не було обмеження тривалості гестації щодо часу зарахування. Ми виключили з огляду вагітних із інфекційними захворюваннями, оскільки ця популяція загрожує більшими перинатальними ускладненнями порівняно з незараженими.

Аналіз чутливості. Ми виявили 54 дослідження, які підлягали остаточному включенню до огляду. Ми виключили дослідження з високим ризиком, за кожним аналізом, для того щоб оцінити чи вплинуло подібне виключення на загальний результат.

Дослідження було виконано у Вінницькому національному медичному університету імені М.І. Пирогова, відповідно до науково-дослідної роботи № 0121U109141 «Оптимізація ранньої діагностики та профілактичного лікування перинатальних ускладнень що обумовлені гестаційною ендотеліопатією».

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Ожиріння вражає понад 2 мільярди людей у всьому світі, що пояснює термін «епідемічна глобалізація» [16]. Порівняно з нормальною вагою, ожиріння викликає запальні зміни в жировій тканині, які збільшують ризик розвитку ПЕ через погіршення метаболічних порушень, таких як інсулінорезистентність, запалення та атеросклеротичні захворювання [46]. У зв'язку з поширенням материнського ожиріння та зростанням випадків ПЕ в усьому світі, існує нагаль-

на потреба зрозуміти, чи може та яким чином зменшення випадків материнського ожиріння покращити ПЕ та його подальші результати вагітності [47]. Жирова тканина, що складається з адипоцитів, імунних клітин та стромальних судинних клітин, діє як ендокринний орган, який бере участь у модуляції системних запальних та імунних реакцій [36]. Центральні або вісцеральні депо жирової тканини вивільняють адипокіни, такі як фактор некрозу пухлин альфа (TNF- $\alpha$ ) та інтерлейкін-6 (IL-6), з макрофагів жирової тканини та інших імунних клітин, які сприяють міжклітинній передачі сигналів про місцеве та системне запалення [3]. Для оптимальної гемодинамічної підтримки вагітності та забезпечення умов для метаболізму необхідні адекватний рівень перфузійного та гідростатичного тиску у судинах, безперервність кровоплину, відсутність пошкоджень судинної стінки. При цьому стабільність метаболізму субстанцій, що забезпечують нормальний розвиток вагітності, поряд із станом кровоплину вагітної жінки відбувається за участю ендотелію в реалізації блокування загального впливу вазоконстрикторного напрямку [22]. Під час вагітності з ожирінням існує гіпотеза, що перехресна взаємодія між материнською жировою тканиною та плацентою може сприяти неправильній васкуляризації останньої через високий рівень циркуляції прозапальних імунних клітин. Вивільнення прозапальних цитокінів (ФНП- $\alpha$  та IL-6) та інших антиангіогенних факторів як з жирової тканини, так і з ішемічної плаценти може призвести до гіпертонії у матері та обмеження росту плода [44].

Погана материнсько-плодова перфузія може призвести до вивільнення антиангіогенних факторів, таких як розчинна fms-подібна тирозинкіназа 1 (sFLT1). sFLT1 посилює вазоконстрикцію та сприяє метаболічній дисфункції матері, підвищуючи артеріальний тиск. Збільшення sFLT1 також асоціюється зі зниженням плацентарного фактора росту (PlGF), члена сімейства факторів росту ендотелію судин (VEGF). Дисбаланс sFLT1 і PlGF також сприяє розвитку плацентарної дисфункції та клінічній картині ПЕ [24]

Зростання поширеності ожиріння вважається основним фактором, що визначає різке зростання захворюваності на цукровий діабет 2 типу серед вагітних жінок. Поширеність існуючого діабету 2 типу зросла більш ніж у 4 рази за останні 10 років у США, перевищивши показники вже існуючого діабету 1 типу (0,42% проти 0,33%) [38]. Вагітні жінки з попередньо-існую-

чим цукровим діабетом мають підвищений ризик негативних наслідків для матері, плода та новонародженого, включаючи втрату вагітності, перинатальну смертність, макросомію плода та вроджені вади розвитку [11]. Вагітність підвищує ризик прогресування діабетичної ретинопатії у жінок із наявним цукровим діабетом майже на 2 разів. Bramham K. із співавт. [2014] підкреслили, що хронічна гіпертензія також є дедалі більшою проблемою в допологовій допомозі. У порівнянні із загальнопопуляційними даними зі США, цей наведений мета-аналіз із 55 досліджень вагітних жінок із уже наявною хронічною гіпертензією показав підвищений ризик поєднаної прееклампсії (25,9%, 95% ДІ 21,0–31,5), первинного кесарського розтину (41,4%, 35,5–47,7), передчасні пологи (у терміні менше 37 тижнів гестації; 28,1%, 22,6–34,4), низька маса тіла при народженні (менше 2500 г; 16,9%, 13,1–21,5), надходження у відділення інтенсивної терапії новонароджених (20,5%, 15,7–26,4) та перинатальної смертності (4,0%, 2,9–5,4) [15]. Наведені статистичні дані підтверджують необхідність раннього скринінгу вагітності на супутні захворювання у жінок з передконцепційним ожирінням, а також, як розглянути нагальну потребу приділяти більший акцент на багатогранному підході до досягнення попередження розвитку гестаційної гіпертензії до концепції у жінок репродуктивного віку.

Відповідно до мета-аналізу Poston L. Із співавт. [2016] ризик розвитку гіпертензії та прееклампсії, спричиненої вагітністю збільшується у вагітних жінок, які страждають ожирінням в 3–10 разів. У країнах з низьким та дуже низьким рівнем доходу ожиріння було пов'язане з ВР для прееклампсії 3,87 (95% ДІ 3,48–4,29) порівняно з жінками з нормальною вагою. Деякі популяційні дослідження в країнах з високим рівнем доходу припускають збільшення поширеності прееклампсії відповідно до збільшення ожиріння. У США, наприклад, повідомлялося, що ожиріння сприяє підвищенню ризику важкої прееклампсії в 6,7 разів (5,6–8,0) порівняно з жінками, які народжували з 1980 по 2000 роках. Виникнення венозного тромбоемболізму збільшується в 4–5 разів під час вагітності та післяпологового періоду у вагітних пацієнток із ожирінням [38].

Дослідження в Танзанії підтвердило сильний зв'язок між прееклампсією та ожирінням, оскільки жінки з надмірною вагою та ожирінням мали більш високий ризик прееклампсії. Ця асоціація не залежала від соціально-економічно-

го статусу жінок, оскільки спостерігалася як у заможних, так і в малозабезпечених спільнотах [35]. Шведське дослідження, яке фактично передувало дослідженню в Танзанії, підтвердило важливість ожиріння як фактора ризику, оскільки підвищений ІМТ збільшував ризик для всіх типів прееклампсії та її ускладнень, включаючи передчасні пологи [6]. Подібну підтримку надає проспективне дослідження, проведене в Бразилії в 2013 році. З перших 212 жінок, залучених до дослідження, 30 страждали на прееклампсію (приблизно 14%). У середньому у цих жінок були вищі значення ІМТ, ніж у контрольній групі з нормою ваги. Включаючи соціально-економічну стратифікацію, це дослідження засвідчило, що жінки, у яких розвинулася прееклампсія, мали нижчий рівень освіти, ніж жінки з нормальним тиском, оскільки лише 20% з них закінчили середню школу. Ця розбіжність у результатах пояснюється обмеженим доступом до якісної медичної допомоги та поганим дотриманням режиму лікування та харчування [19].

Крім ожиріння до вагітності, збільшення ваги під час вагітності (гестаційне збільшення ваги (ГЗВ)) було причетним до несприятливих результатів вагітності. Збільшення маси тіла під час вагітності має відбуватися в межах норми, виходячи з ІМТ матері до вагітності та очікуваного розвитку та зростання плаценти та плода. Збільшення ваги під час вагітності, що перевищує передбачений діапазон призводить до розвитку перинатальної патології. Результати нещодавнього ретроспективного когортного дослідження за участю 1606 жінок узгоджуються з цим твердженням. У цьому дослідженні матері були розділені на 2 групи: одна група з нормальним ГЗВ, а друга група з ГЗВ вище норми. Результати вказали на підвищений ризик розвитку кесаревого розтину, прееклампсії та передчасних пологів у жінок із ГЗВ вище норми. Одним з недоліків цього дослідження є те, що, хоча дослідження було зосереджено на ГЗВ, воно не надавало параметрів ваги для жінок, які брали участь у дослідженні до вагітності, що не дозволяло отримати значуще уявлення про можливий зв'язок несприятливих наслідків вагітності у жінок із зайвою вагою або ожирінням [42].

Епідеміологічне дослідження, проведене в Північній Швеції в 2021 році на вибірковій популяції з понад 2000 жінок, підтверджувало спостереження, що більш високі рівні фізичної активності можуть знизити ризик несприятливих наслідків вагітності, включаючи екстренний ке-

сарів розтин та збільшення ГЗВ [34]. Ця думка підтверджується дослідженням університетської лікарні короля Халіда, яке визначило малорухливий спосіб життя як найбільш пряму причину високої частоти материнського ожиріння в досліджуваній популяції. Вживання солодкої їжі та продуктів також асоціюється з прееклампсією. Проте кількість досліджень, присвячених цьому конкретному аспекту, досить обмежена. Проспективне дослідження, проведене за участю майже 33 000 норвезьких вагітних з нормальною вагою та надмірною вагою, показало, що споживання понад 125 мл солодких напоїв на день було пов'язане з більш високим ризиком розвитку прееклампсії в порівнянні зі споживанням цукру у вигляді фруктів [13]. Результати цього дослідження підтверджує проспективне когортне дослідження на 55 139 данських жінках, в якому було повідомлено, що випадки гестаційної гіпертензії та прееклампсії були тісно пов'язані з більш високим дотриманням типової західної дієти [25]. У той же час Schoenaker із співавт. [2015] помітили, що дієта в середземноморському стилі була обернено пов'язана з ризиком гіпертензії, пов'язаної з вагітністю, включаючи прееклампсію, у 3582 австралійських жінок, які брали участь у 9-річному Австралійському дослідженні жіночого здоров'я [41].

Плацента в умовах гіпоксії синтезує певні субстанції в кровообіг матері, до яких належать антиангіогенні розчинні fms-подібні фактори тирозинкінази 1 (sFlt-1) та прозапальні фактори, такі як фактор некрозу пухлини альфа (TNF- $\alpha$ ), які пов'язані з материнською гестаційною ендотеліопатією [14]. Ця послідовність змін є одним із запропонованих механізмів, що пов'язують ожиріння з ризиком прееклампсії, клінічні та експериментальні результати свідчать про те, що ожиріння може впливати на функцію плаценти та перфузію через деякі метаболічні зміни, пов'язані з ожирінням у вигляді гіперліпідемії, гіперінсулінемії або гіперлептинемії, проте точні механізми не добре відомі [30]. Відомо, що ці метаболічні маркери підвищені в плазмі вагітних жінок з ожирінням та навіть вище у жінок з прееклампсією. Крім того, повідомлялося, що зростання загального холестерину, підвищення рівня ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), низькі рівні ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) та підвищені рівні тригліцеридів у жінок з прееклампсією в сироватці крові в першому та другому триместрах вагітності передбачають початок [30]. Повідомлялося, що ЛПНЩ зменшують екстраворсинчасту міграцію цитотроб-

ласту та сприяють апоптозу трофобласту. Крім того, високі рівні тригліцеридів та вільних жирних кислот, які збільшуються при ожирінні, збільшують ризик розвитку прееклампсії та підвищуються при прееклампсії [30]. Відомо, що ці дві умови стимулюють рецептор- $\gamma$ , активований проліфератором пероксисоми ядерного рецептора (PPAR- $\gamma$ ). Експресія PPAR- $\gamma$  збільшується у плаценті при вагітності з прееклампсією, у свою чергу, підвищені рівні цього рецептора пригнічують інвазивність клітин трофобласта [7].

Вважається, що холестерин сироватки крові також впливає на результати вагітності [46]. Циркулюючий холестерин надходить з двох джерел: із їжею або внаслідок клітинного біосинтезу. Біосинтез клітинного холестерину та гомеостаз холестерину підтримується переважно печінкою, але холестерин також зберігається в жировій тканині [18]. Останні дослідження показують, що жирова тканина служить основним місцем зберігання вільного холестерину, а збільшення накопичення холестерину паралельно з ожирінням [8, 18]. При ожирінні приблизно 50% холестерину в організмі зберігається в жировій тканині. Холестерин виконує дві важливі функції: структурну, що забезпечує підтримку клітин на рівні плазматичної мембрани та функціональну роль у передачі сигналів клітинами. Співвідношення молекул, що несуть холестерин, ЛПНЩ та ЛПВЩ також є важливими в атерогенному процесі. Підвищений рівень ЛПНЩ, молекул, які транспортують холестерин з печінки до периферичної тканини, може призвести до утворення бляшок, атеросклеротичних захворювань та системне запалення у плаценті. Також було показано, що холестерин викликає збільшення запалення жирової тканини та ремоделювання жирової тканини [48]. Під час вагітності підвищення рівня холестерину у матері, яке часто називають фізіологічною гіперхолестеринемією матері (МГХ), є нормальною фізіологічною адаптацією для забезпечення правильного розвитку плода. Однак підвищення рівня холестерину під час вагітності, яке називають материнською супрафізіологічною гіперхолестеринемією (МСГХ), асоціюється із розвитком гестаційної ендотеліопатії та атеросклеротичним ураженням судинної системи плаценти [8]. Нормальна функція ендотелію та макрофагів залежить від диференційованого співвідношення між ЛПВЩ та ЛПНЩ. Макрофаги виконують про- або протизапальну функцію залежно від співвідношення між ЛПВЩ та ЛПНЩ; вищі рівні ЛПНЩ у циркуляції та нижчі рівні ЛПВЩ відображають процеси, що

сприяють розвитку атерогенезу [17]. У сукупності ожиріння матері та дисліпідемія можуть відігравати роль незалежного предиктору ПЕ.

У дослідженні Manten G.T.R., із співавт. [2005] зокрема, було показано, що аномальний ліпідний профіль під час вагітності позитивно корелює з розвитком атеросклерозу у матері та ендотеліальної дисфункції [33]. Більше того, підвищені рівні тригліцеридів, загального холестерину та ЛПНЩ у поєднанні з низьким рівнем ЛПВЩ є характерними для вагітностей із ПЕ [43]. Дослідження повідомляють про кореляцію між підвищеним рівнем ліпідів у сироватці крові з розвитком та ризиком ПЕ.

У вагітних жінок із ожирінням підвищене вироблення лептину та знижене вироблення адипонектину пов'язані із системним запаленням низького ступеня та інсулінорезистентністю, що спостерігається при преєклампсії, цукровому діабеті 2 типу та серцево-судинних захворюваннях, що пояснює підвищений ризик розвитку цих захворювань [30].

На підтримку цієї пропозиції повідомлялося, що вагітні жінки з ожирінням, у яких розвивається преєклампсія, мають підвищений рівень лептину по відношенню до здорових вагітних жінок. Крім того, було описано, що лептин зменшує проліферацію цитотрофобластів, та, як обговорювалося вище, рання зміна, що спостерігається при преєклампсії, пов'язана із неоптимальною проліферацією цитотрофобласту, міграцією та інвазивністю цих клітин у децидуа, має було припущено, що гіперлептинемія може відігравати певну роль у ішемії плаценти та подальшому розвитку преєклампсії [45]. Повідомлялося про постійне підвищення лептину у вагітних щурів, підвищення артеріального тиску та плацентарних факторів, які відіграють роль у розвитку преєклампсії). Ми припустили, що системне запалення низького ступеня, яке присутнє у жінок з преєклампсією, пов'язане з ожирінням та резистентністю до інсуліну, і що цей стан запалення є важливим механізмом, який змінює функцію ендотелію та пропонується як один основного механізму, що передуює клінічній маніфестації преєклампсії. Цю пропозицію підтверджують результати двох рандомізованих досліджень «випадок-контроль», які включали вагітних жінок з преєклампсією, що продемонстрували підвищений рівень СРП, інсулінорезистентність, встановлений оцінкою (НОМА), зниження кровоплину вже в першому триместрі вагітності [30].

Модифікація як ліпідів, так й протеїнів

окислювальним стресом може також пояснити ендотеліальні зміни, що спостерігаються на рівні клубочкового фільтраційного бар'єру, які спричиняють протеїнурію, що є об'єктивним результатом для діагностики преєклампсії [3, 4, 29].

Тоді як фізіологічний рівень активних форм кисню (АФК) пов'язаний із швидким розвитком плаценти, супрафізіологічні рівні АФК разом із виснаженням антиоксидантів та порушеннями активності супероксиддисмутази пов'язані з порушенням інвазії трофобластів, паталогічною плацентацією та зниженням перфузійної здатності плаценти. У свою чергу, ці умови сприяють окислювальному стресу та виробленню ліпопероксидів, які призводять до клітинної дисфункції, запалення та апоптозу. Утворення пероксинітриду (ONOO-) та інгібування ферментативної активності ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS) є одними з найпоширеніших аномалій, які спостерігаються в плаценті після збільшення утворення АФК [23].

Ризик преєклампсії підвищується у жінок з ожирінням, що само по собі пов'язано з ризиком розвитку серцево-судинних захворювань у матері після вагітності, а також ризиком для серцево-судинного здоров'я дитини. Після преєклампсії ризик артеріальної гіпертензії збільшується в 4 рази, а ризик ішемічної хвороби серця та інсульту подвоюється, хоча яка частка цієї підвищеної сприйнятливості пов'язана з наявним серцево-судинним ризиком до вагітності невідомо. Довгострокові несприятливі ефекти у потомства включають гіпертензію, судинну дисфункцію та інсульт [31]. Чи приводить контроль ваги під час вагітності та ранньому післяпологовому періоді до довгострокового поліпшення факторів серцево-судинного ризику матері (або дитини) також невідомо. Однак втрата ваги між вагітностями зменшує ризик гіпертензії, спричиненої вагітністю, та повторної преєклампсії під час наступної вагітності, що може призвести до припинення циклу кардіометаболічних захворювань у матерів та їхніх дітей [12].

Таким чином, приведений нами огляд літератури, підтверджує сучасну точку зору про те, що жінки з надмірною вагою та ожирінням піддаються більшому ризику розвитку преєклампсії, ніж жінки з нормальною вагою. Наш огляд літератури також свідчив про те, що метаболічні зміни є основними для патології ожиріння створюють значний ризик розвитку преєклампсії та її несприятливих наслідків. Оглянуті дослідження підтверджують наявність прямого зв'язку між

ІМТ та ризиком преєклампсії, гестаційної гіпертензії та гестаційного діабету. Актуальність надмірного гестаційного збільшення ваги як фактора ризику преєклампсії додатково підтверджується повідомленнями, які вказують на те, що супутня наявність як ожиріння до вагітності, так й надмірного гестаційного збільшення ваги призводить до найвищого ризику розвитку та прогресування як ранньої (плацентарної) так й пізньої (метаболічної) преєклампсії.

### ВИСНОВКИ

ПЕ продовжує залишатися провідною причиною захворюваності та смертності матері та плода. Із обмеженими знаннями щодо запобігання та послаблення розвитку або погіршення симптомів. Запальні адипокіни та цитокіни з материнської жирової тканини та циркулюючого холестерину були пов'язані з розвитком системного запалення, гіпертензії що спричинена вагітністю, дисбалансом плацентарних ангіогенних факторів та іншими несприятливими наслідками ПЕ. Передбачається, що зменшення жирової тканини та асоційованих адипокінів пов'язане з адекватним плацентарним ангіогенезом та загальним покращенням несприятливих наслідків, пов'язаних із ПЕ, шляхом зміни запальних реакцій. Супрафізіологічні рівні холестерину під час вагітності сприяють загальному системному запаленню, що спостерігається при ПЕ. Експериментальні дослідження довели, що підвищення рівня холестерину в їжі призводить до збільшення накопичення диференційованих макрофагів прозапальної жирової тканини. Підвищена маса жирової тканини матері та рівень холестерину сприяють метаболічним порушенням та системному запаленню, що може сприяти розвитку гестаційної ендотеліопатії та подальшої аномальної васкуляризації плаценти. Потрібні подальші дослідження для подальшого з'ясування внеску фармакотерапії, а також певні корекції способу життя, зокрема зниження ваги матері на етапі прекоцепції та результати ПЕ у жінок з високим ризиком ожиріння.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Белканиа Г.С., Коньков Д.Г., Дилеян Р.Л. Антропологический взгляд на адаптацию кровообращения при беременности как циркуляторную основу преэклампсии [Електронний ресурс] / Г. С. Белканиа, Д. Г. Коньков, Р. Л. Дилеян. - Researchgate: 2019:1-25. - doi: 10.13140/RG.2.2.14608.56321/1.
2. Гіпертензивні розлади під час вагітності, пологів та у післяпологовому періоді: свідчення про реєстрацію авторського права на твір 107634 UA / Коньков Д. Г., Медведь В. І., Жилка Н. Я. [та ін.]. – с202105221; заявл. 22.07.2021; опубл. 30.09.2021, Бюл. № 66. – Режим доступу: <https://sis.ukrpatent.org/uk/search/detail/1620672/>.
3. Коньков, Д.Г. Патогенез та профілактика перинатальних втрат, що обумовлені ендотеліальною дисфункцією: автореф. дис. ... доктора мед. наук / Д.Г. Коньков. - Вінниця, 2015. - 38 с.
4. Мікроальбумінурія - предиктор гестаційної патології: навч. посіб. / Коньков Д. Г., Медведь В. І., Чайка Г. В., Рудь В. О. – Вінниця: ТВОРИ, 2022. – 46 с.
5. Особливості персоналізованого підходу до лікування кардіо-васкулярної патології під час вагітності / Д. Г. Коньков, О. В. Булавенко, Н. В. Адамчук [та ін.] // Вісник Вінницького національного медичного університету. - 2021. - Т. 25, № 3. - С. 498-509. - doi: 10.31393/reports-vnmedical-2021-25(3)-27
6. Abraham T, Romani AMP. The Relationship between Obesity and Pre-Eclampsia: Incidental Risks and Identification of Potential Biomarkers for Pre-Eclampsia. *Cells*. 2022 May 5;11(9):1548. doi: 10.3390/cells11091548.
7. Acosta-Manzano P, Leopold-Posch B, Simmons D, et al. The unexplored role of sedentary time and physical activity in glucose and lipid metabolism-related placental mRNAs in pregnant women who are obese: the DALI lifestyle randomised controlled trial. *BJOG*. 2022 Apr;129(5):708-721. doi: 10.1111/1471-0528.16945.
8. Alston MC, Redman LM, Sones JL. An Overview of Obesity, Cholesterol, and Systemic Inflammation in Preeclampsia. *Nutrients*. 2022 May 17;14(10):2087. doi: 10.3390/nu14102087.
9. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Obesity in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin, Number 230. *Obstet Gynecol*. 2021 Jun 1;137(6):e128-e144. doi: 10.1097/AOG.0000000000004395.
10. Antoniotti GS, Coughlan M, Salamonsen LA, Evans J. Obesity associated advanced glycation end products within the human uterine cavity adversely impact endometrial function and embryo implantation competence. *Hum Reprod*. 2018 Apr 1;33(4):654-665. doi: 10.1093/humrep/dey029.
11. Arendt LH, Pedersen LH, Pedersen L, et al. Glycemic control in pregnancies complicated by pre-existing diabetes mellitus and congenital malformations: A Danish population-based study. *Clin Epidemiol*. 2021 Jul 26;13:615-626. doi: 10.2147/CLEP.S298748.
12. Bi S, Zhang L, Huang L, Li Y, et al. Long-term effects of preeclampsia on metabolic and biochemical outcomes in offspring: What can be expected from a meta-analysis? *Obes Rev*. 2022 May;23(5):e13411. doi: 10.1111/obr.13411.
13. Borgen I, Aamodt G, Harsem N, et al. Maternal sugar consumption and risk of preeclampsia in nulliparous Norwegian women. *Eur J Clin Nutr*. 2012 Aug;66(8):920-5. doi: 10.1038/ejcn.2012.61.
14. Borzenko I, Konkov D, Kondratova I, Basilayshvili O, Gargin V. Influence of endotheliopathy of spiral arteries on placental ischemia // *Georgian Med News*. 2019;11(296):131-134.
15. Bramham K, Parnell B, Nelson-Piercy C, Seed PT, Poston L,

- Chappell LC. Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2014 Apr 15;348:g2301. doi: 10.1136/bmj.g2301.
16. Caballero B. Humans against Obesity: Who Will Win? *Adv Nutr*. 2019 Jan 1;10(suppl\_1):S4-S9. doi: 10.1093/advances/nmy055.
17. Cantin C., Arenas G., San Martin S., Leiva A. Effects of lipoproteins on endothelial cells and macrophages function and its possible implications on fetal adverse outcomes associated to maternal hypercholesterolemia during pregnancy. *Placenta*. 2021;106:79–87. doi: 10.1016/j.placenta.2021.02.019.
18. Chung S., Parks J.S. Dietary cholesterol effects on adipose tissue inflammation. *Curr. Opin. Lipidol*. 2016;27:19–25. doi: 10.1097/MOL.0000000000000260.
19. Dantas EM, Pereira FV, Queiroz JW, et al. Preeclampsia is associated with increased maternal body weight in a northeastern Brazilian population. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2013 Aug 8;13:159. doi: 10.1186/1471-2393-13-159.
20. Denison FC, Aedla NR, Keag O, Hor K, et al. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Care of Women with Obesity in Pregnancy: Green-top Guideline No. 72. *BJOG*. 2019 Feb;126(3):e62-e106. doi: 10.1111/1471-0528.15386.
21. Fang H, Judd RL. Adiponectin regulation and function. *Compr Physiol*. 2018 Jun 18;8(3):1031-1063. doi: 10.1002/cphy.c170046.
22. Gestational endotheliopathy as trigger disorder of haemodynamics pregnancy supply / D. Konkov, G. Belkaniya, L. Dilenyan [et al.] // Preeclampsia [Internet] / ed. H. Abduljabbar. - London : IntechOpen, 2022. - [cited 2022 Feb 17]. - Available from : <https://www.intechopen.com/chapters/79595>. - doi: 10.5772/intechopen.100737.
23. Guerby P, Tasta O, Swiader A, et al. Role of oxidative stress in the dysfunction of the placental endothelial nitric oxide synthase in preeclampsia. *Redox Biol*. 2021 Apr;40:101861. doi: 10.1016/j.redox.2021.101861.
24. Heimberger S, Perdigo JL, Mueller A, et al. Women's perspectives and attitudes towards the utility of angiogenic biomarkers in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2022 Jun;28:109-113. doi: 10.1016/j.preghy.2022.03.005.
25. Ikem E, Halldorsson TI, Birgisdóttir BE, et al. Dietary patterns and the risk of pregnancy-associated hypertension in the Danish National Birth Cohort: a prospective longitudinal study. *BJOG*. 2019 Apr;126(5):663-673. doi: 10.1111/1471-0528.15593.
26. Kelly AC, Powell TL, Jansson T. Placental function in maternal obesity. *Clin Sci (Lond)*. 2020 Apr 30;134(8):961-984. doi: 10.1042/CS20190266.
27. Kelly CB, Hookham MB, Yu JY, Lockhart SM, et al. Circulating adipokines are associated with pre-eclampsia in women with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2017 Dec; 60(12):2514-2524. doi: 10.1007/s00125-017-4415-z.
28. Konkov D. The features of tension of hemodynamic alteration in women who had high risk of preeclampsia / D. Konkov, G. Belkaniya, V. Rud // The proceedings of the 27th biannual European Congress of Obstetrics and Gynaecology EBCOG, (Bergen, 14-16 of May 2020). – Bergen (Norway), 2020. - ID 26481.
29. León-Reyes G, Maida-Claros RF, Urrutia-Medina AX, et al. Oxidative profiles of LDL and HDL isolated from women with preeclampsia. *Lipids Health Dis*. 2017 May 16;16(1):90. doi: 10.1186/s12944-017-0480-z.
30. Lopez-Jaramillo P, Barajas J, Rueda-Quijano SM, Lopez-Lopez C, Felix C. Obesity and Preeclampsia: Common Pathophysiological Mechanisms. *Front Physiol*. 2018 Dec 19;9:1838. doi: 10.3389/fphys.2018.01838.
31. Ma RCW, Schmidt MI, Tam WH, McIntyre HD, Catalano PM. Clinical management of pregnancy in the obese mother: before conception, during pregnancy, and post partum. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016 Dec;4(12):1037-1049. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30278-9.
32. Magee LA, Smith GN, Bloch C, et al. Guideline No. 426: Hypertensive Disorders of Pregnancy: Diagnosis, Prediction, Prevention, and Management. *J Obstet Gynaecol Can*. 2022 May;44(5):547-571.e1. doi: 10.1016/j.jogc.2022.03.002
33. Manten G.T.R., van der Hoek Y.Y., Marko Sikkema J., et al. The role of lipoprotein (a) in pregnancies complicated by pre-eclampsia. *Med. Hypotheses*. 2005;64:162–169. doi: 10.1016/j.mehy.2004.04.026.
34. Meander L, Lindqvist M, Mogren I, et al. Physical activity and sedentary time during pregnancy and associations with maternal and fetal health outcomes: an epidemiological study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021 Feb 27;21(1):166. doi: 10.1186/s12884-021-03627-6.
35. Mrema D, Lie RT, Østbye T, Mahande MJ, Daltveit AK. The association between pre pregnancy body mass index and risk of preeclampsia: a registry based study from Tanzania. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018 Feb 21;18(1):56. doi: 10.1186/s12884-018-1687-3.
36. Naruse K., Akasaka J., Shigemitsu A., et al. Involvement of visceral adipose tissue in immunological modulation of inflammatory cascade in preeclampsia. *Mediat. Inflamm*. 2015; 2015:325932. doi: 10.1155/2015/325932.
37. Portelli M, Baron B. Clinical presentation of preeclampsia and the diagnostic value of proteins and their methylation products as biomarkers in pregnant women with preeclampsia and their newborns. *J Pregnancy*. 2018 Jun 28; 2018:2632637. doi: 10.1155/2018/2632637.
38. Poston L, Caleyachetty R, Cnattingius S, Corvalán C, Uauy R, Herring S, Gillman MW. Preconceptional and maternal obesity: epidemiology and health consequences. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016 Dec;4(12):1025-1036. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30217-0.
39. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res*. 2019 Mar 29;124(7):1094-1112. doi: 10.1161/CIRCRESA-HA.118.313276.
40. Rhee JS, Saben JL, Mayer AL, et al. Diet-induced obesity impairs endometrial stromal cell decidualization: a potential role for impaired autophagy. *Hum Reprod*. 2016 Jun;31(6):1315-26. doi: 10.1093/humrep/dew048.
41. Schoenaker DA, Soedamah-Muthu SS, et al. Prepregnancy



- dietary patterns and risk of developing hypertensive disorders of pregnancy: results from the Australian Longitudinal Study on Women's Health. *Am J Clin Nutr.* 2015 Jul;102(1):94-101. doi: 10.3945/ajcn.114.102475.
42. Shi P, Liu A, Yin X. Association between gestational weight gain in women with gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021 Jul 14;21(1):508. doi: 10.1186/s12884-021-03982-4.
  43. Spracklen C.N., Smith C.J., Saftlas A.F., Robinson J.G., Ryckman K.K. Maternal hyperlipidemia and the risk of preeclampsia: A meta-analysis. *Am. J. Epidemiol.* 2014;180:346–358. doi: 10.1093/aje/kwu145.
  44. Spradley F.T., Palei A.C., Granger J.P. Immune mechanisms linking obesity and preeclampsia. *Biomolecules.* 2015;5:3142–3176. doi: 10.3390/biom5043142.
  45. Spradley FT. Metabolic abnormalities and obesity's impact on the risk for developing preeclampsia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2017 Jan 1;312(1):R5-R12. doi: 10.1152/ajpregu.00440.2016.
  46. Subramanian S, Han CY, Chiba T, et al. Dietary cholesterol worsens adipose tissue macrophage accumulation and atherosclerosis in obese LDL receptor-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008 Apr;28(4):685-91. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.157685.
  47. Sutton EF, Lob HE, Song J, et al. Adverse metabolic phenotype of female offspring exposed to preeclampsia in utero: a characterization of the BPH/5 mouse in postnatal life. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2017 Apr 1;312(4):R485-R491. doi: 10.1152/ajpregu.00512.2016.
  48. Tall A.R., Yvan-Charvet L. Cholesterol, Inflammation and Innate Immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2015;15:104–116. doi: 10.1038/nri3793.
  49. Thilaganathan B. Placental syndromes: getting to the heart of the matter. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Jan;49(1):7-9. doi: 10.1002/uog.17378.
  50. Yanque-Robles O, Becerra-Chauca N, Nieto-Gutiérrez W, et al. Clinical practice guideline for the prevention and management of hypertensive disorders of pregnancy. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 2022 Mar 30;73(1):48-141. English, Spanish. doi: 10.18597/rcog.3810.
- REFERENCES**
1. Belkania G.S., Konkov D.G., Dilenyana R.L. Anthropophysiological view on the adaptation of blood circulation during pregnancy as a circulatory basis of preeclampsia [Electronic resource]. Researchgate: 2019:1-25.-doi: 10.13140/RG.2.2.14608.56321/1. (in Russian).
  2. Konkov D.G, Medved V.I, Zhylka N.Ya., et al. Hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and in the postpartum period: certificate of copyright registration for the work 107634 UA. - c202105221; stated 07/22/2021; publ. 30.09.2021, Bull. № 66. - Access mode: <https://sis.ukrpatent.org/uk/search/detail/1620672/>. (in Ukrainian).
  3. Konkov D.G. Pathogenesis and prevention of perinatal losses due to endothelial dysfunction: author's ref. dis. ... Dr. med. Sciences. Vinnytsya, 2015. 38 p. (in Ukrainian).
  4. Konkov D.G., Medved V.I., Chaika G.V., Rud V.O. Microalbuminuria - the predictor of gestational pathology. The guide for interns and clinicians. Vinnytsya: LLC «Nilan-Ltd», 2022. 49 p. (in Ukrainian).
  5. Konkov D.G., Bulavenko O.V., Adamchuk N.V., et al. The features of personalized approach to the treatment of cardiovascular pathology during pregnancy. *Bulletin of Vinnytsia National Medical University.* 2021;25(3):498-509. - doi: 10.31393/reports-vnmedical-2021-25(3)-27. (in Ukrainian).
  6. Abraham T, Romani AMP. The Relationship between Obesity and Pre-Eclampsia: Incidental Risks and Identification of Potential Biomarkers for Pre-Eclampsia. *Cells.* 2022 May 5;11(9):1548. doi: 10.3390/cells11091548.
  7. Acosta-Manzano P, Leopold-Posch B, Simmons D, et al. The unexplored role of sedentary time and physical activity in glucose and lipid metabolism-related placental mRNAs in pregnant women who are obese: the DALI lifestyle randomised controlled trial. *BJOG.* 2022 Apr;129(5):708-721. doi: 10.1111/1471-0528.16945.
  8. Alston MC, Redman LM, Sones JL. An Overview of Obesity, Cholesterol, and Systemic Inflammation in Preeclampsia. *Nutrients.* 2022 May 17;14(10):2087. doi: 10.3390/nu14102087.
  9. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Obesity in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin, Number 230. *Obstet Gynecol.* 2021 Jun 1;137(6):e128-e144. doi: 10.1097/AOG.0000000000004395.
  10. Antoniotti GS, Coughlan M, Salamonsen LA, Evans J. Obesity associated advanced glycation end products within the human uterine cavity adversely impact endometrial function and embryo implantation competence. *Hum Reprod.* 2018 Apr 1;33(4):654-665. doi: 10.1093/humrep/dey029.
  11. Arendt LH, Pedersen LH, Pedersen L, et al. Glycemic control in pregnancies complicated by pre-existing diabetes mellitus and congenital malformations: A Danish population-based study. *Clin Epidemiol.* 2021 Jul 26;13:615-626. doi: 10.2147/CLEP.S298748.
  12. Bi S, Zhang L, Huang L, Li Y, et al. Long-term effects of preeclampsia on metabolic and biochemical outcomes in offspring: What can be expected from a meta-analysis? *Obes Rev.* 2022 May;23(5):e13411. doi: 10.1111/obr.13411.
  13. Borgen I, Aamodt G, Harsem N, et al. Maternal sugar consumption and risk of preeclampsia in nulliparous Norwegian women. *Eur J Clin Nutr.* 2012 Aug;66(8):920-5. doi: 10.1038/ejcn.2012.61.
  14. Borzenko I, Konkov D, Kondratova I, Basilayshvili O, Gargin V. Influence of endotheliopathy of spiral arteries on placental ischemia // *Georgian Med News.* 2019;11(296):131-134.
  15. Bramham K, Parnell B, Nelson-Piercy C, Seed PT, Poston L, Chappell LC. Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2014 Apr 15;348:g2301. doi: 10.1136/bmj.g2301.
  16. Caballero B. Humans against Obesity: Who Will Win? *Adv*

- Nutr. 2019 Jan 1;10(suppl\_1):S4-S9. doi: 10.1093/advances/nmy055.
17. Cantin C., Arenas G., San Martin S., Leiva A. Effects of lipoproteins on endothelial cells and macrophages function and its possible implications on fetal adverse outcomes associated to maternal hypercholesterolemia during pregnancy. *Placenta*. 2021;106:79–87. doi: 10.1016/j.placenta.2021.02.019.
  18. Chung S., Parks J.S. Dietary cholesterol effects on adipose tissue inflammation. *Curr. Opin. Lipidol.* 2016;27:19–25. doi: 10.1097/MOL.0000000000000260.
  19. Dantas EM, Pereira FV, Queiroz JW, et al. Preeclampsia is associated with increased maternal body weight in a northeastern Brazilian population. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2013 Aug 8;13:159. doi: 10.1186/1471-2393-13-159.
  20. Denison FC, Aedla NR, Keag O, Hor K, et al. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Care of Women with Obesity in Pregnancy: Green-top Guideline No. 72. *BJOG*. 2019 Feb;126(3):e62-e106. doi: 10.1111/1471-0528.15386.
  21. Fang H, Judd RL. Adiponectin regulation and function. *Compr Physiol*. 2018 Jun 18;8(3):1031-1063. doi: 10.1002/cphy.c170046.
  22. Gestational endotheliopathy as trigger disorder of haemodynamics pregnancy supply / D. Konkov, G. Belkania, L. Dilenyana [et al.] // Preeclampsia [Internet] / ed. H. Abduljabbar. - London : IntechOpen, 2022. - [cited 2022 Feb 17]. - Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/79595>. - doi: 10.5772/intechopen.100737.
  23. Guerby P, Tasta O, Swiader A, et al. Role of oxidative stress in the dysfunction of the placental endothelial nitric oxide synthase in preeclampsia. *Redox Biol*. 2021 Apr;40:101861. doi: 10.1016/j.redox.2021.101861.
  24. Heimberger S, Perdigo JL, Mueller A, et al. Women's perspectives and attitudes towards the utility of angiogenic biomarkers in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2022 Jun;28:109-113. doi: 10.1016/j.preghy.2022.03.005.
  25. Ikem E, Halldorsson TI, Birgisdóttir BE, et al. Dietary patterns and the risk of pregnancy-associated hypertension in the Danish National Birth Cohort: a prospective longitudinal study. *BJOG*. 2019 Apr;126(5):663-673. doi: 10.1111/1471-0528.15593.
  26. Kelly AC, Powell TL, Jansson T. Placental function in maternal obesity. *Clin Sci (Lond)*. 2020 Apr 30;134(8):961-984. doi: 10.1042/CS20190266.
  27. Kelly CB, Hookham MB, Yu JY, Lockhart SM, et al. Circulating adipokines are associated with pre-eclampsia in women with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2017 Dec; 60(12):2514-2524. doi: 10.1007/s00125-017-4415-z.
  28. Konkov D. The features of tension of hemodynamic alteration in women who had high risk of preeclampsia / D. Konkov, G. Belkaniya, V. Rud // The proceedings of the 27th biannual European Congress of Obstetrics and Gynaecology EBCOG, (Bergen, 14-16 of May 2020). – Bergen (Norway), 2020. - ID 26481.
  29. León-Reyes G, Maida-Claros RF, Urrutia-Medina AX, et al. Oxidative profiles of LDL and HDL isolated from women with preeclampsia. *Lipids Health Dis*. 2017 May 16;16(1):90. doi: 10.1186/s12944-017-0480-z.
  30. Lopez-Jaramillo P, Barajas J, Rueda-Quijano SM, Lopez-Lopez C, Felix C. Obesity and Preeclampsia: Common Pathophysiological Mechanisms. *Front Physiol*. 2018 Dec 19;9:1838. doi: 10.3389/fphys.2018.01838.
  31. Ma RCW, Schmidt MI, Tam WH, McIntyre HD, Catalano PM. Clinical management of pregnancy in the obese mother: before conception, during pregnancy, and post partum. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016 Dec;4(12):1037-1049. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30278-9.
  32. Magee LA, Smith GN, Bloch C, et al. Guideline No. 426: Hypertensive Disorders of Pregnancy: Diagnosis, Prediction, Prevention, and Management. *J Obstet Gynaecol Can*. 2022 May;44(5):547-571.e1. doi: 10.1016/j.jogc.2022.03.002
  33. Manten G.T.R., van der Hoek Y.Y., Marko Sikkema J., et al. The role of lipoprotein (a) in pregnancies complicated by pre-eclampsia. *Med. Hypotheses*. 2005;64:162–169. doi: 10.1016/j.mehy.2004.04.026.
  34. Meander L, Lindqvist M, Mogren I, et al. Physical activity and sedentary time during pregnancy and associations with maternal and fetal health outcomes: an epidemiological study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021 Feb 27;21(1):166. doi: 10.1186/s12884-021-03627-6.
  35. Mrema D, Lie RT, Østbye T, Mahande MJ, Daltveit AK. The association between pre pregnancy body mass index and risk of preeclampsia: a registry based study from Tanzania. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018 Feb 21;18(1):56. doi: 10.1186/s12884-018-1687-3.
  36. Naruse K., Akasaka J., Shigemitsu A., et al. Involvement of visceral adipose tissue in immunological modulation of inflammatory cascade in preeclampsia. *Mediat. Inflamm*. 2015; 2015:325932. doi: 10.1155/2015/325932.
  37. Portelli M, Baron B. Clinical presentation of preeclampsia and the diagnostic value of proteins and their methylation products as biomarkers in pregnant women with preeclampsia and their newborns. *J Pregnancy*. 2018 Jun 28; 2018:2632637. doi: 10.1155/2018/2632637.
  38. Poston L, Caleyachetty R, Cnattingius S, Corvalán C, Uauy R, Herring S, Gillman MW. Preconceptional and maternal obesity: epidemiology and health consequences. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016 Dec;4(12):1025-1036. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30217-0.
  39. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res*. 2019 Mar 29;124(7):1094-1112. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313276.
  40. Rhee JS, Saben JL, Mayer AL, et al. Diet-induced obesity impairs endometrial stromal cell decidualization: a potential role for impaired autophagy. *Hum Reprod*. 2016 Jun;31(6):1315-26. doi: 10.1093/humrep/dew048.
  41. Schoenaker DA, Soedamah-Muthu SS, et al. Prepregnancy dietary patterns and risk of developing hypertensive disorders of pregnancy: results from the Australian Longitudinal Study on Women's Health. *Am J Clin Nutr*. 2015 Jul;102(1):94-101. doi: 10.3945/ajcn.114.102475.

42. Shi P, Liu A, Yin X. Association between gestational weight gain in women with gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021 Jul 14;21(1):508. doi: 10.1186/s12884-021-03982-4.
43. Spracklen C.N., Smith C.J., Saftlas A.F., Robinson J.G., Ryckman K.K. Maternal hyperlipidemia and the risk of preeclampsia: A meta-analysis. *Am. J. Epidemiol.* 2014;180:346–358. doi: 10.1093/aje/kwu145.
44. Spradley F.T., Palei A.C., Granger J.P. Immune mechanisms linking obesity and preeclampsia. *Biomolecules*. 2015;5:3142–3176. doi: 10.3390/biom5043142.
45. Spradley FT. Metabolic abnormalities and obesity’s impact on the risk for developing preeclampsia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2017 Jan 1;312(1):R5-R12. doi: 10.1152/ajpregu.00440.2016.
46. Subramanian S, Han CY, Chiba T, et al. Dietary cholesterol worsens adipose tissue macrophage accumulation and atherosclerosis in obese LDL receptor-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008 Apr;28(4):685-91. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.157685.
47. Sutton EF, Lob HE, Song J, et al. Adverse metabolic phenotype of female offspring exposed to preeclampsia in utero: a characterization of the BPH/5 mouse in postnatal life. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2017 Apr 1;312(4):R485-R491. doi: 10.1152/ajpregu.00512.2016.
48. Tall A.R., Yvan-Charvet L. Cholesterol, Inflammation and Innate Immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2015;15:104–116. doi: 10.1038/nri3793.
49. Thilaganathan B. Placental syndromes: getting to the heart of the matter. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017 Jan;49(1):7-9. doi: 10.1002/uog.17378.
50. Yanque-Robles O, Becerra-Chauca N, Nieto-Gutiérrez W, et al. Clinical practice guideline for the prevention and management of hypertensive disorders of pregnancy. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2022 Mar 30;73(1):48-141. English, Spanish. doi: 10.18597/rcog.3810.

*used Medline systems from PubMed (2011). The search was adapted for Embase (2014-2022) and Scopus (2015-2022). The inclusion criteria were: the effect of obesity on pregnancy; experimental models of the pathogenesis of obesity during pregnancy; the features of predictive diagnosis of obese women at the stage of preconception and during pregnancy; features of antenatal care in obese women. The study was performed at Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University, according to research work № 0121U109141 “Optimization of early diagnosis and preventive treatment of perinatal complications caused by gestational endotheliopathy.”*

**Results.** *Inflammatory cytokines from maternal adipose tissue and hypercholesterolemia have been associated with systemic inflammation, hypertension, and other adverse effects associated with PE. The main pathways of the negative influence of obesity on the genesis of PE were realized due to the manifested gestational endotheliopathy. Decreases in adipose tissue and associated adipokines were associated with optimization of placental angiogenesis and an overall improvement in the adverse effects associated with PE.*

**Conclusions.** *Increased maternal adipose tissue mass and cholesterol levels contribute to metabolic disorders and systemic inflammation, which may contribute to the development of gestational endotheliopathy and subsequent abnormal placenta vascularization. Further research will need to further clarify the contribution of pharmacotherapy, as well as some lifestyle adjustments, including preconceptional weight loss and the results of PE in women at high risk of obesity.*

**Key words:** *pregnancy, obesity, preeclampsia, gestational endotheliopathy, cholesterol, lipoproteins, placenta.*

## SUMMARY

### THE METABOLIC ASPECTS OF PREECLAMPSIA DEVELOPMENT

BODNARCHUK O.V.

*Complications associated with preeclampsia (PE) include fetal growth retardation, premature birth, prenatal and postpartum hemorrhage, perinatal loss, and more. Obese women have an increased risk of developing PE, probably due to impaired placental development due to altered metabolic homeostasis.*

**The aim** *was to generalize current knowledge about the role of risk factors associated with obesity and hypercholesterolemia in PE with an emphasis on the results of preclinical models.*

**Material and methods.** *In reviewing the literature, we*