

ARTÍCULOS ORIGINALES

Selectina e soluble séricas materna y neonatal en preeclámpticas y embarazadas normotensas

[Maternal and neonatal serum soluble e-selectin in preeclamptic patients and normotensive pregnant women]

Mayra Sarmiento Piña¹, Eduardo Reyna-Villasmil¹, Jorly Mejía-Montilla², Nadia Reyna-Villasmil², Duly Torres-Cepeda¹, Martha Rondón-Tapia¹, Carlos Briceño-Pérez²

1) Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Central "Dr. Urquinaona, Maracaibo, Venezuela;

2) Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

Resumen

OBJETIVO: Comparar las concentraciones séricas maternas y neonatales de selectina E soluble en preeclámpticas y embarazadas normotensas. **METODOLOGÍA:** Se realizó un estudio de casos y controles en 180 embarazadas (grupo A; 90 preeclámpticas y grupo B; 90 embarazadas normotensas) que asistieron al Hospital Central "Dr. Urquinaona", Venezuela. Se evaluaron las características generales, parámetros de laboratorio y concentraciones séricas maternas - neonatales de selectina E soluble. **RESULTADOS:** Comparado con las pacientes del grupo B, las pacientes del grupo A presentaron concentraciones de selectina E soluble más altas ($p < 0,0001$). Sin embargo, los neonatos de este grupo mostraron concentraciones significativamente más bajas ($p < 0,0001$). Al comparar las concentraciones maternas y neonatales en cada uno de los grupos no se encontraron diferencias significativas entre las concentraciones maternas neonatales en el grupo A ($p = 0,6849$) pero si se encontraron diferencias significativas en los valores del grupo B ($p < 0,0001$). **CONCLUSIÓN:** Las preeclámpticas presentan concentraciones de selectina E soluble más elevadas comparadas con las embarazadas normotensas sanas. No obstante, sus neonatos presentan concentraciones significativamente más bajas comparadas con los neonatos de las embarazadas normotensas.

Autor corresponsal

Eduardo Reyna-Villasmil
sippenbauch@gmail.com

Palabras claves

selectina E soluble, selectina, preeclampsia, embarazo, neonato.

Key words

soluble E selectin, selectin; pre-eclampsia, pregnancy, newborn.

Fecha de Recibido

10 de febrero 2024

Fecha de Aceptación

23 de septiembre 2024

Fecha de Publicado

31 de diciembre 2024

Aspectos bioéticos

Se declara la obtención de consentimiento informado por parte de los participantes del estudio. Los autores declaran no tener conflictos de interés asociados a este manuscrito. Este trabajo fue aprobado por el comité de ética institucional Doctor José Renán Esquivel.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento externo para la preparación de este manuscrito.

Uso de datos

Los datos crudos anonimizados serán provistos a solicitud por el autor corresponsal.

Reproducción

Para uso académico personal e individual. Prohibida reproducción para otros usos o derivados.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To compare maternal and neonatal serum concentrations of soluble E-selectin in preeclamptic and normotensive pregnant. **METHODOLOGY:** A case-control study was conducted in 180 pregnant women (group A, 90 preeclamptic and group B, 90 normotensive pregnant women) who attended the Central Hospital "Dr. Urquinaona", Venezuela. The general characteristics, laboratory parameters and maternal-neonatal serum concentrations of soluble E-selectin were evaluated.

RESULTS: Compared with patients in group B, patients in group A had higher soluble selectin E concentrations ($p < 0.0001$). However, neonates in this group showed significantly lower concentrations ($p < 0.0001$). When comparing maternal and neonatal concentrations in each of the groups, no significant differences were found between neonatal maternal concentrations in group A ($p = 0.6849$) but significant differences were found in group B values ($p < 0.0001$). **CONCLUSION:** Preeclamptic patients have higher soluble E-selectin concentrations com-

pared to healthy normotensive pregnant women. However, their neonates show significantly lower concentrations compared with neonates of normotensive pregnant women.

INTRODUCCIÓN

La preeclampsia está caracterizada por hipertensión y proteinuria que aparecen luego de la vigésima semana del embarazo. Esta condición afecta al 5 % - 10 % de los embarazos y se asocia con alta morbi-mortalidad materna y neonatal [1-3]. Gran cantidad de evidencia sugiere que se origina de la alteración de la placentación normal asociada a la incapacidad de adquirir un fenotipo vascular [2-4]. Esta falla de la placentación normal produce alteraciones de la regulación de las diferentes moléculas de adhesión celular endotelial que proporcionan la base para explicar las modificaciones en las concentraciones alteradas de las formas solubles de estas moléculas en embarazadas que desarrollan preeclampsia.

La disfunción endotelial se define como los cambios que conllevan a modificaciones de la vasodilatación, presencia de un estado pro-inflamatorio y aumento de las condiciones pro-trombóticas [5-6]. Diferentes mecanismos participan en el desarrollo de este fenómeno, incluyendo disminución de la síntesis de óxido nítrico y aumento del estrés oxidativo [7]. La selectina E soluble (sSel-E) es una molécula de adhesión celular expresada específicamente en la superficie de las células endoteliales después de su activación en los sitios de inflamación [8].

Aunque se ha descrito que existen condiciones, como la sepsis neonatal y displasia broncopulmonar, que se asocian con concentraciones elevadas de sSel-E en suero del cordón umbilical [7,9], se desconocen cuáles factores influyen en las variaciones de las concentraciones en el suero del cordón umbilical. Por ejemplo, se ha informado que las concentraciones séricas de sSel-E del cordón umbilical están disminuidas en el cordón umbilical de neonatos de pacientes con diagnóstico de preeclampsia [10], mientras que otro estudio informó resultados opuestos [11]. Más allá de estos estudios, hasta la fecha no existen informes sobre las concentraciones y la relación entre los valores séricos tanto maternos como neonatales de la sSel-E.

El objetivo de la investigación fue comparar las concentraciones séricas maternas y neonatales de se-

lectina E soluble en preeclámpticas y de embarazadas normotensas sanas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de casos y controles entre enero del 2014 y julio del 2023 que incluyó participantes con embarazos simples que fueron atendidas en el Hospital Central Dr. Urquinaona, Maracaibo, Venezuela. La investigación fue aprobada por el Comité de Ética e Investigación del hospital (Número de registro HCU 2014-0026) y se obtuvo consentimiento por escrito de todas las pacientes. Se seleccionó un total de 180 embarazadas, de las cuales 90 preeclámpticas fueron seleccionadas como casos (grupo A) y un grupo control que fue seleccionado por tener edad materna e índice de masa corporal al momento de la selección similar al grupo de estudio, y consistió en 90 embarazadas normotensas sanas (grupo B).

Se excluyó a las embarazadas con polihidramnios, hemorragia del tercer trimestre (desprendimiento prematuro de placenta, placenta previa), sospecha de restricción del crecimiento intrauterino del feto (circunferencia cefálica, circunferencia abdominal y longitud del fémur menor del percentil 10 de referencia con confirmación posnatal de peso menor al percentil 10 de referencia), síndrome de HELLP, alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal, gestaciones múltiples, presencia de infección intrauterina o materna activa, enfermedad hipertensiva crónica (hipertensión antes de las 20 semanas de embarazo), enfermedad cardíaca, hematológicas, hepática, renal o sistémica crónica, diabetes mellitus pre o gestacional, hábito tabáquico, aquellas embarazadas en las cuales no se pudo obtener muestras de sangre y en las que hayan utilizado medicamentos que alteren la concentración de sSel-E (por ejemplo, antihipertensivos, expansores plasmáticos). También se excluyó a las pacientes que se negaron a participar en la investigación.

La preeclampsia se definió como presión arterial sistólica de 140 mm de Hg o más, o presión arterial diastólica de 90 mm de Hg o más, confirmada por 6 horas o más de

diferencia, mientras que la proteinuria se definió como 300 mg o más de proteína en una muestra de 24 horas, o 1-2 cruces de proteinuria en un examen cualitativo después de las 20 semanas de gestación. La presión sanguínea se midió en posición sentada después de 15 minutos de descanso usando un esfigmógrafo de mercurio estándar con un manguito de 14 cm. La presión arterial sistólica y diastólica (tomada en relación con el quinto ruido de Korotkoff) se ubicó con relación al punto de 2 mm de Hg más cercano. El método palpatorio se utilizó para verificar las lecturas auscultatorias de la presión arterial sistólica. Las presiones arteriales sistólica y diastólica se calcularon del promedio de la presión arterial de cada brazo.

Se recolectaron 10 ml de sangre de la vena antecubital en todas las pacientes antes del parto e inmediatamente después del diagnóstico en las embarazadas del grupo de casos y antes de la administración de cualquier medicamento. En los neonatos se obtuvo sangre fetal (5 mL) de la vena umbilical inmediatamente después del nacimiento. Estas muestras se colocaron en un tubo de vidrio con citrato de sodio como anticoagulante estéril y fueron almacenadas a temperatura ambiente y protegidas de la luz ultravioleta. Posteriormente fueron centrifugados a 1600 rpm por 10 minutos y separados en alícuotas que se almacenaron a -70° C hasta el momento del análisis.

Las mediciones de hemoglobina y plaquetas se realizaron utilizando un analizador cuantitativo automático de hematología LH75 (Beckman Coulter Inc®, EE.UU.). Las concentraciones séricas de ácido úrico y creatinina también se determinaron por espectrofotometría con un kit comercial (DiaSys Diagnostic Systems®, Alemania) con una sensibilidad de 0,01 mg/dL y 0,1 mg/dL, respectivamente. La proteinuria se determinó en una muestra de orina de 24 h y se almacenó a -20°C. Los valores se determinaron por medio de una prueba turbidimétrica (Raichem®, EE.UU.). Los coeficientes de variación inter e intraensayo fueron menores del 5 % y 7 %, respectivamente.

Las concentraciones de aspartato aminotransferasa y alanino aminotransferasa se midieron por el método de espectrofotometría usando kits comerciales (DiaSys Diagnostic Systems®, Alemania) con sensibilidad de 4 UI/L y

2 UI/L, respectivamente. Las determinaciones de las concentraciones séricas de deshidrogenasa láctica se realizaron con una prueba comercial cuantitativa, usando una prueba enzimática de lactato a piruvato (Roche Diagnostics Corp®, EE.UU.) con coeficientes de variación intra e inter ensayo de 8,7 % y 7 %, respectivamente. Los valores de referencia para cada prueba fueron: aspartato aminotransferasa 10 - 40 UI/L, alanino aminotransferasa 10 - 45 UI/L y LDH: 300 - 600 U/L. Los coeficientes de variación inter e intra-ensayo fueron menores del 8 % y 10 %, respectivamente.

Los valores de las concentraciones de Sel-E se determinaron con una prueba de ELISA disponible comercialmente, siguiendo las sugerencias del fabricante (R&D systems, EE.UU.). Todas las muestras se diluyeron en el tampón de trabajo provisto con el kit respectivo y se incubaron durante 2 horas en una placa de 96 pocillos recubierta previamente con un anticuerpo específico para la proteína. La concentración mínima detectable fue de 0,33 ng/mL. El coeficiente intra- e inter-ensayo global fue de 5,4% y 6,0%, respectivamente. No existen informes de reacciones cruzadas e interferencias relacionadas a la sSel-E.

Los datos se presentan como valores promedios +/- desviación estándar. Se utilizó el programa estadístico SPSS® versión 22 para el análisis de los datos. Se realizó la comprobación de la distribución normal de los datos con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Una vez comprobada la distribución de los datos, el análisis estadístico entre los dos grupos se realizó con una prueba t de Student para datos no relacionados para comparar las características demográficas y las concentraciones séricas de sSel-E maternas y neonatales. Se utilizó la prueba de Pearson para establecer la correlación entre las concentraciones de sSel-E y los parámetros clínicos y de laboratorio maternos. Se consideró $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Las características de ambos grupos se muestran en el cuadro 1. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas con relación a la edad materna, edad gestacional al momento del parto e índice de masa corporal materno ($p = ns$), pero sí se encontraron diferencias es-

Cuadro 1. Características generales

	GRUPO A Casos (n = 90)	GRUPO B Controles (n = 90)	P
Edad, años	21,9 +/- 2,4	22,4 +/- 2,3	ns
Edad gestacional al momento del parto, semanas	38,8 +/- 1,0	38,9 +/- 1,1	ns
Índice de masa corporal, Kg/m ²	30,0 +/- 1,2	29,7 +/- 1,2	ns
Presión arterial sistólica, mm de Hg	150,2 +/- 12,6	104,5 +/- 6,1	< 0,001
Presión arterial diastólica, mm de Hg	106,2 +/- 8,3	74,3 +/- 8,0	< 0,001
Peso del neonato, gramos	2929 +/- 344	3645 +/- 390	< 0,001

tadísticamente significativas en los valores de la presión arterial sistólica y presión arterial diastólica y peso del neonato ($p < 0,001$).

En el cuadro 2 se muestran los valores de laboratorio de cada uno de los grupos. Las concentraciones de hemoglobina, plaquetas, transaminasas, creatinina, ácido úrico y proteinuria fueron significativamente más altas en las pacientes del grupo A comparadas con las pacientes del grupo B ($p < 0,001$). De igual forma, las pacientes del grupo A presentaron concentraciones séricas de sSel-E más elevadas (7,7 +/- 0,7 ng/mL) comparadas con las pacientes del grupo B (6,0 +/- 1,4 ng/mL; $p < 0,0001$). Sin embargo, los neonatos de las pacientes del grupo A mostraron concentraciones significativamente menores de sSel-E (7,8 +/- 1,8 ng/mL) comparados con los neonatos del grupo B (11,1 +/- 1,9 ng/mL; $p < 0,0001$).

Al comparar las concentraciones maternas y neonatales en cada uno de los grupos no se encontraron diferencias significativas entre las concentraciones de las pacientes del grupo A ($p = 0,6849$), pero sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los sujetos del grupo B ($p < 0,0001$). Tampoco se encontraron correlaciones significativas entre las concentraciones maternas y neonatales en el grupo de estudio ($r = 0,055$; $p = 0,608$) y en el grupo de controles ($p = 0,069$; $p = 0,518$).

Cuadro 2. Características de laboratorio

	GRUPO A Casos (n = 90)	GRUPO B Controles (n = 90)	p
Hemoglobina, g/dL	11,1 +/- 1,5	10,3 +/- 1,3	< 0,001
Plaquetas, x10 ³ /mm ³	174,6 +/- 40,1	252,1 +/- 30,3	< 0,001
Aspartatoaminotr ansferasa, UI/L	90,0 +/- 29,0	22,7 +/- 7,7	< 0,001
Alaninoaminotran sferasa, UI/L	107,6 +/- 34,6	27,9 +/- 5,4	< 0,001
Creatinina, mg/dL	0,9 +/- 0,1	0,7 +/- 0,1	< 0,001
Ácido úrico, mg/dL	5,0 +/- 0,6	3,4 +/- 0,3	< 0,001
Proteinuria en 24 horas, g	3,95 +/- 0,59	0,15 +/- 0,02	< 0,001
Deshidrogenasa láctica, UI/L	523,9 +/- 131,7	241,0 +/- 76,3	< 0,001
Selectina E soluble materna, ng/mL	7,7 +/- 0,7	6,0 +/- 1,4	< 0,001
Selectina E soluble neonatal, ng/mL	7,8 +/- 1,8	11,1 +/- 1,9	< 0,001

Al correlacionar los valores de las concentraciones de sSel-E en los neonatos del grupo A con las variables clínicas y de laboratorio maternas, solo se observó correlación leve, negativa y significativa con los valores de aspartato aminotransferasa ($r = -0,248$; $p = 0,018$). No se encontraron correlaciones significativas con el peso del neonato, concentraciones de sSel-E materna y valores de presión arterial sistólica o diastólica materna en este grupo de pacientes ($p = ns$).

DISCUSIÓN

Existen varios estudios que cuantifican diferentes marcadores de activación de células endoteliales en la circulación materna en preeclámpticas con resultados controversiales [10,11]. Los resultados de la investigación demuestran que los neonatos de las preeclámpticas presentan concentraciones más bajas de sSel-E comparados con los neonatos de las embarazadas normotensas sanas, mientras que las preeclámpticas presentan valores significativamente más elevados comparados con las embarazadas normotensas sanas. Por otra parte, las concentraciones neonatales de sSel-E en el grupo de casos y en el grupo de controles no mostraron correlaciones significativas con las concentraciones maternas.

Figura 1. Concentraciones séricas maternas de selectina E soluble en cada uno de los grupos de estudio.

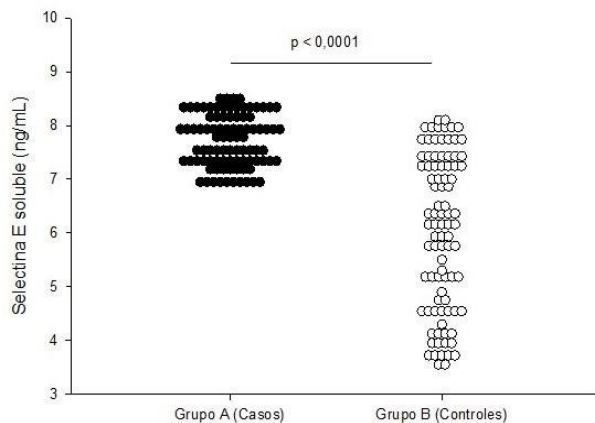
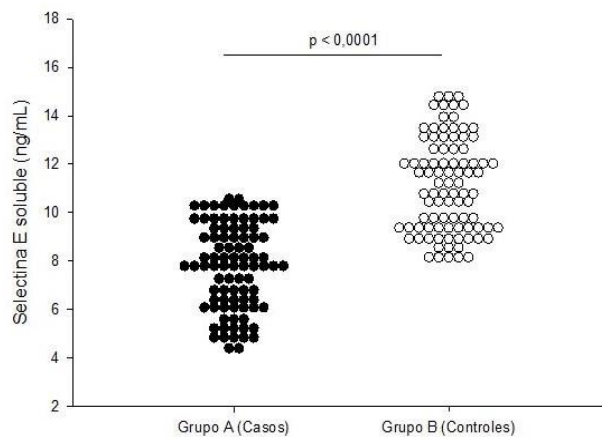


FIGURA 2. Concentraciones séricas neonatales de selectina E soluble en cada uno de los grupos de estudio.



Las alteraciones vasculares placentarias están asociadas con efectos adversos tanto maternos como fetales. Del lado materno puede manifestarse como hipertensión junto con manifestaciones multisistémicas y en el lado fetal como alteraciones del crecimiento. Estos hallazgos clínicos pueden ocurrir en forma separada o en conjunto. Los mecanismos patológicos secuenciales de este proceso no están claros. Sin embargo, es bien conocida la aparición y desarrollo de la preeclampsia en respuesta a la disfunción y lesión de las células endoteliales en la circulación materna [12]. El estímulo que activa esta disfunción y tanto el daño como la naturaleza de la patología vascular subyacente aún no está bien definido. Los efectos fetales de estas alteraciones han sido menos estudiados.

Se ha sugerido que existen similitudes entre la patología vascular tanto placentaria como fetal con la aterosclerosis, la cual se define como una serie de respuestas celulares y moleculares altamente específicas que pueden ser descritas como enfermedad inflamatoria o respuesta a la lesión [13]. Se ha demostrado que la sangre fetal recolectada al momento del parto en pacientes con insuficiencia placentaria tiene un perfil más aterogénico [14]. Las modificaciones vasculares feto-placentarias pueden ser detectadas por estudios Doppler del flujo de la arteria umbilical [15,16]. Existe evidencia que demuestra que la obliteración de los pequeños vasos arteriales en las vellosidades placentarias está asociada con patrones de alta resistencia en el flujo de la arteria umbilical.

Existe evidencia que indica que el plasma de fetos de preeclámpticas contiene factores que inducen apoptosis de las células endoteliales y modifican la expresión del ARN mensajero de la sintasa de óxido nítrico [17,18]. Las moléculas de adhesión celular tienen un papel clave en los procesos biológicos de angiogénesis-morfogénesis y en la fisiopatología de varias enfermedades, incluyendo aterosclerosis, trombosis, inflamación, isquemia, re-perfusión, rechazo de trasplantes y carcinogénesis. En el caso de la preeclampsia, se considera que estas moléculas de adhesión promueven la adhesión de monocitos antes de su migración al espacio sub-endotelial para captar lipoproteínas de baja densidad oxidadas, uno de los principales factores de riesgo para aterosclerosis [19].

La identificación de alteraciones de la placentación como causa de preeclampsia plantea la interrogante si la circulación feto-placentaria puede estar afectada por los cambios sistémicos maternos [20]. Las selectinas son una familia de tres glicoproteínas de superficie celular tipo 1 (E, L, y P) que se expresan en una amplia gama de células vasculares. La sSel-E es una molécula involucrada en la interacción entre los leucocitos y plaquetas circulantes con el endotelio vascular [8,21]. No se expresa en forma constitutiva (excepto en los microvasos cutáneos) y su producción es inducida rápidamente por citocinas inflamatorias (interleucina-1, factor de necrosis tumoral-alfa y lipopolisacárido bacteriano) [8,21,22]. Las concentraciones elevadas pueden ser indicadoras de activación y

daño de las células endoteliales y, tal vez, no es sorprendente que estén asociadas con la preeclampsia [23].

Los resultados de diferentes estudios han demostrado hallazgos contradictorios al determinar las concentraciones de moléculas circulantes de adhesión de células endoteliales en la sangre de la vena umbilical de embarazadas normales y aquellas con diagnóstico de preeclampsia [20]. Las concentraciones de citoquinas séricas (interleucina 8 y factor de necrosis tumoral alfa), así como las citoquinas del cordón umbilical están aumentadas en la preeclampsia [24,25], pero la determinación de las concentraciones de moléculas de adherencias solubles en la circulación fetal ha recibido poca atención [26-28]. Al analizar las concentraciones de sSel-E, en este estudio se encontraron diferencias en las concentraciones en sangre del cordón umbilical entre los neonatos de las preeclámpicas comparado con embarazadas normotensas sanas, un hallazgo que apoya el concepto de que la circulación fetal puede estar afectada en las preeclámpicas.

Un estudio previo no encontró diferencias en las concentraciones de sSel-E recolectadas de la vena umbilical entre los neonatos de las preeclámpicas y las embarazadas sanas [11]. Otro estudio encontró que las concentraciones en los neonatos de las preeclámpicas eran significativamente menores que las embarazadas normales [10]. Finalmente, otra investigación no encontró diferencias en las concentraciones de sSel-E entre las preeclámpicas y aquellas embarazadas sanas con edad gestacional similar sin corioamnionitis histológica [29].

Un hallazgo interesante de la investigación es que las concentraciones de sSel-E en los neonatos de las embarazadas normales difieren en forma significativa, mientras que esta diferencia no se observó entre las concentraciones maternas y neonatales en el grupo de preeclámpicas. Las concentraciones de sSel-E son más altas en la circulación neonatal que materna en el grupo de embarazadas sanas. Estos hallazgos sugieren que la sSel-E está regulada de una forma diferente en la circulación fetal con respecto a la materna. Estas diferencias pueden reflejar algún grado de inmadurez de la circulación fetal comparada con la vasculatura adulta bien diferen-

ciada [29,30]. Desafortunadamente, hasta el momento no existe una teoría única que explique las altas concentraciones maternas del marcador.

Una de las fortalezas de este estudio incluyen su diseño. La recolección de las muestras de sangre permitió demostrar las diferencias en las concentraciones en los neonatos de ambos grupos. Además, casi todas las pacientes tenían situaciones socioeconómicas, educación y tabaquismo similares. No obstante, este estudio tiene algunas limitaciones. Fue realizado en un único centro y se evaluó a un grupo relativamente homogéneo de embarazadas y es posible que estos resultados no sean generalizables a otros grupos étnicos. Aunque se controlaron muchos de los factores de confusión potenciales, no se puede excluir la posibilidad de desconcierto a partir de co-variables no cuantificadas.

CONCLUSIONES

Los resultados de esta investigación demuestran que las preeclámpicas presentan concentraciones más elevadas comparadas con las embarazadas normotensas sanas. No obstante, los neonatos de preeclámpicas presentan concentraciones séricas significativamente más bajas de selectina E comparado con los neonatos de las embarazadas normotensas sanas.

REFERENCIAS

- [1] Opichka MA, Rappelt MW, Gutterman DD, Grobe JL, McIntosh JJ. Vascular dysfunction in preeclampsia. *Cells*. 2021;10(11):3055. doi: 10.3390/cells10113055.
- [2] Tomimatsu T, Mimura K, Matsuzaki S, Endo M, Kumasawa K, Kimura T. Preeclampsia: maternal systemic vascular disorder caused by generalized endothelial dysfunction due to placental antiangiogenic factors. *Int J Mol Sci*. 2019;20(17):4246.
- [3] Bhunu B, Riccio I, Intapad S. Insights into the mechanisms of fetal growth restriction-induced programming of hypertension. *Integr Blood Press Control*. 2021;14:141-152.

- [4] Sahu MB, Deepak V, Gonzales SK, Rimawi B, Watkins KK, Smith AK, et al. Decidual cells from women with preeclampsia exhibit inadequate decidualization and reduced sFlt1 suppression. *Pregnancy Hypertens.* 2019;15:64-71.
- [5] Yzydorczyk C, Armengaud JB, Peyter AC, Chehade H, Cachat F, Juvet C, et al. Endothelial dysfunction in individuals born after fetal growth restriction: cardiovascular and renal consequences and preventive approaches. *J Dev Orig Health Dis.* 2017;8(4):448-464.
- [6] Bhorat I. Pre-eclampsia and the foetus: a cardiovascular perspective. *Cardiovasc J Afr.* 2018;29(6):387-393.
- [7] Bhandari A, Bhandari V. Biomarkers in bronchopulmonary dysplasia. *Paediatr Respir Rev.* 2013;14(3):173-179.
- [8] Coupland LA, Parish CR. Platelets, selectins, and the control of tumor metastasis. *Semin Oncol.* 2014;41(3):422-434.
- [9] Wang M, Luo C, Shi Z, Cheng X, Lei M, Cao W, et al. The relationship between cord blood cytokine levels and perinatal characteristics and bronchopulmonary dysplasia: A Case-Control Study. *Front Pediatr.* 2022;10:807932.
- [10] Shirasuna K, Karasawa T, Takahashi M. Role of the NLRP3 inflammasome in preeclampsia. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:80. doi: 10.3389/fendo.2020.00080.
- [11] Mistry HD, Ogalde MVH, Broughton Pipkin F, Escher G, Kurlak LO. Maternal, fetal, and placental selectins in women with pre-eclampsia; association with the renin-angiotensin-system. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:270.
- [12] Tomimatsu T, Mimura K, Endo M, Kumasawa K, Kimura T. Pathophysiology of preeclampsia: an angiogenic imbalance and long-lasting systemic vascular dysfunction. *Hypertens Res.* 2017;40(4):305-310.
- [13] Trompet S, Packard CJ, Jukema JW. Plasma apolipoprotein-B is an important risk factor for cardiovascular disease, and its assessment should be routine clinical practice. *Curr Opin Lipidol.* 2018;29(1):51-52.
- [14] Carresi C, Mollace R, Macrì R, Scicchitano M, Bosco F, Scarano F, et al. Oxidative stress triggers defective autophagy in endothelial cells: Role in atherothrombosis development. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(3):387.
- [15] Elbæk Madsen K, Mariager CØ, Duvald CS, Hansen ESS, Bertelsen LB, Pedersen M, et al. Ex vivo human placenta perfusion, metabolic and functional imaging for obstetric research-A feasibility study. *Tomography.* 2019;5(4):333-338.
- [16] Hu XQ, Zhang L. Hypoxia and mitochondrial dysfunction in pregnancy complications. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(3):405.
- [17] Khankin EV, Ko NL, Mandalà M, Karumanchi SA, Osol G. Normalization of wall shear stress as a physiological mechanism for regulating maternal uterine artery expansive remodeling during pregnancy. *FASEB Bioadv.* 2021;3(9):702-708.
- [18] Cui S, Li W, Wang P, Lv X, Gao Y, Huang G. Folic acid inhibits homocysteine-induced cell apoptosis in human umbilical vein endothelial cells. *Mol Cell Biochem.* 2018;444(1-2):77-86.
- [19] Hulok A, Sciborski K, Marczak J, Bańkowski T, Poręba R, Negrusz-Kawecka M. Soluble cell adhesion molecules - Does estimating sVCAM-1 and sICAM-1 concentration provide additional information about cardiovascular risk in patients with coronary artery disease? *Adv Clin Exp Med.* 2014;23(5):735-41.
- [20] Zhao J, Peng W, Ran Y, Ge H, Zhang C, Zou H, et al. Dysregulated expression of ACTN4 contributes to endothelial cell injury via the activation of the p38-MAPK/p53 apoptosis pathway in preeclampsia. *J Physiol Biochem.* 2019;75(4):475-487.
- [21] Kedmi R, Peer D. Zooming in on selectins in cancer. *Sci Transl Med.* 2016;8(345):345fs11.
- [22] Dumnicka P, Maduzia D, Ceranowicz P, Olszanecki R, Drożdż R, Kuśnierz-Cabala B. The Interplay between Inflammation, coagulation and endothelial injury in the early phase of acute pancreatitis: Clinical implications. *Int J Mol Sci.* 2017;18(2):354.

- [23]Bovee EM, Gulati M, Maas AH. Novel cardiovascular biomarkers associated with increased cardiovascular risk in women with prior preeclampsia/HELLP syndrome: A narrative review. *Eur Cardiol*. 2021;16:e36.
- [24]Bersinger NA, Smáráson AK, Muttukrishna S, Groome NP, Redman CW. Women with preeclampsia have increased serum levels of pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A), inhibin A, activin A and soluble E-selectin. *Hypertens Pregnancy*. 2003;22(1):45-55.
- [25]Zeng Y, Li M, Chen Y, Wang S. Homocysteine, endothelin-1 and nitric oxide in patients with hypertensive disorders complicating pregnancy. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(11):15275-5279.
- [26]Pieh C, Krüger M, Lagrèze WA, Gimpel C, Buschbeck C, Zirrgiebel U, et al. Plasma sE-selectin in premature infants: a possible surrogate marker of retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(7):3709-13.
- [27]Pietrasanta C, Pugni L, Ronchi A, Bottino I, Ghirardi B, Sanchez-Schmitz G, et al. Vascular endothelium in neonatal sepsis: basic mechanisms and translational opportunities. *Front Pediatr*. 2019;7:340.
- [28]Hata T, Kawamura T, Inada K, Fujiwaki R, Ariyuki Y, Hata K, et al. Cord blood cytokines and soluble adhesion molecules in vaginal and cesarean delivered neonates. *Gynecol Obstet Invest*. 1996;42(2):102-104.
- [29]Mitani M, Matsuda Y, Shimada E, Kobayashi A, Akiyama Y, Kawamichi Y, et al. Levels of soluble endothelial selectin in umbilical cord serum are influenced by gestational age and histological chorioamnionitis, but not by pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res*. 2011;37(12):1818-1823.
- [30]Yamagishi K, Iso H. Vascular cell adhesion molecule and cardiovascular disease: An epidemiological view. *J Atheroscler Thromb*. 2017;24(8):791-792.