

УДК 616.379-008.64-092:546.172.6+612.018.2+611-018.74

В.С. Явір^{1,2}, Д.О. Говсєєв^{1,2}

Роль оксиду азоту, ендотеліну-1 та простагландинів у патогенезі гестаційного діабету

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна²КНП «Перинатальний центр м. Києва», Україна

Ukrainian Journal Health of Woman. (2024). 6(175): 57-62; doi: 10.15574/HW.2024.6(175).5762

For citation: Yavir VS, Govsieiev DO. (2024). The role of nitric oxide, endothelin-1, and prostaglandins in the pathogenesis of gestational diabetes. Ukrainian Journal Health of Woman. 6(175): 57-62. doi: 10.15574/HW.2024.6(175).5762

Вивчення патофізіологічних механізмів гестаційного діабету (ГД) дасть змогу точніше прогнозувати розвиток цього захворювання, його несприятливі перинатальні та віддалені метаболічні наслідки, а також сприятиме розробленню ефективних технологій профілактики та лікування.

Мета – оцінити роль оксиду азоту (NO), ендотеліну-1 (Et-1) і простагландинів у патогенезі ГД.**Матеріали та методи.** Упродовж 2020–2023 рр. проведено комплексне обстеження 120 вагітних жінок. До основної групи залучено 90 пацієнток із ГД, а до контрольної групи – 30 жінок із фізіологічним перебігом вагітності. У крові вагітних визначено рівень NO, L-аргініну, тромбоксану B_2 (Tx B_2), Et-1, простагландину E $_2$ (PGE $_2$), F 2α (PGF $_{2\alpha}$), простагліну (PGI $_2$) за допомогою імуноферментного аналізу на аналізаторі «Sunrise» фірми «Tecan».**Результати.** Рівні PG і PGI $_2$ у вагітних із ГД були вірогідно нижчими за показник здорових жінок, а PGF $_{2\alpha}$ та Tx B_2 , навпаки, – вірогідно вищими. Співвідношення простагландинів PGF $_{2\alpha}$ /PGE $_2$ у вагітних із ГД становило 0,36, що в понад 4 рази перевищувало показник здорових жінок. Співвідношення Tx B_2 /PGI $_2$ у жінок із ГД становило 1,52, що в понад 3 рази перевищувало показник здорових жінок. За результатами аналізу показників ендотеліальної функції з урахуванням ступеня тяжкості захворювання виявлено тенденцію до зниження в крові хворих концентрації PGE $_2$ і PGI $_2$ і підвищення PGF $_{2\alpha}$ і Tx B_2 при ГД класу A2. Побудовано моделі мультиноміальної логістичної регресії з метою прогнозування виникнення ГД та визначення найбільш чутливого та специфічного показника, які включали комплексний аналіз маси тіла, спадковості, а також визначення рівнів біомаркерів, таких як Et-1, NO, PGF $_{2\alpha}$, PGE $_2$.**Висновки.** Виявлена ендотеліальна дисфункція у вагітних, хворих на ГД, може бути одним із ланцюгів патологічного механізму розвитку преєклампсії та діабетичної фетопатії, що також підтверджено при побудові моделі мультиноміальної логістичної регресії.

Дослідження проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження схвалено місцевим комітетом з етики закладу-учасника. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнток.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: гестаційний діабет, ендотеліальна дисфункція, преєклампсія, ендотелін-1, оксид азоту, простагландин F $_{2\alpha}$, простагландин E $_2$.

The role of nitric oxide, endothelin-1, and prostaglandins in the pathogenesis of gestational diabetes

V.S. Yavir^{1,2}, D.O. Govsieiev^{1,2}¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine²Municipal non-profit enterprise «Perinatal Center of Kyiv», Ukraine

Studying the pathophysiological mechanisms of gestational diabetes (GD) will enable more accurate prediction of the development of this condition, its adverse perinatal and long-term metabolic consequences.

Aim – assessment of the role of nitric oxide (NO), endothelin-1 (Et-1), and prostaglandins in the pathogenesis of GD.**Materials and methods.** Between 2020 and 2023, a comprehensive examination of 120 pregnant women was conducted. The study group included 90 patients with GD, while 30 women with physiological pregnancies formed the control group. Blood samples from all study participants were analyzed for levels of NO, L-arginine, thromboxane B_2 (Tx B_2), Et-1, and prostaglandins E $_2$ (PGE $_2$), F 2α (PGF $_{2\alpha}$), and prostacyclin (PGI $_2$) using enzyme-linked immunosorbent assays on a «Sunrise» analyzer from Tecan.**Results.** The levels of PGE $_2$ and PGI $_2$ in pregnant women with GD were significantly lower than those in healthy women, and PGF $_{2\alpha}$ and Th B_2 , on the contrary, were significantly higher. The ratio of prostaglandins PGE $_{2\alpha}$ /PGE $_2$ in pregnant women with GD was 0.36, which was more than 4 times higher than that in healthy women. The ratio of Th B_2 /PGI $_2$ in pregnant women with GD was 1.52, which was more than 3 times higher than that in healthy women. Multinomial logistic regression models were constructed to predict the occurrence of GD and determine the most sensitive and specific indicator, which included a comprehensive analysis of body weight, heredity, as well as determining the levels of biomarkers such as Et-1, NO, PGF $_{2\alpha}$, PGE $_2$.**Conclusions.** The observed endothelial dysfunction may be a key mechanism underlying the development of preeclampsia and diabetic fetopathy in GD patients, as supported by the multinomial logistic regression models.

The study was conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the local ethics committee of the participating institution. Informed consent was obtained from all patients.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: gestational diabetes, endothelial dysfunction, preeclampsia, endothelin-1, nitric oxide, prostaglandin F $_{2\alpha}$, prostaglandin E $_2$.

Вступ

Гестаційний діабет (ГД) визначається як порушення толерантності до глюкози, яке вперше виявляється під час вагітності та є одним із найпоширеніших медичних ускладнень вагітності, а його неадекватне лікування може призводити до серйозних несприятливих наслідків для здоров'я матері й дитини [1,6].

Вивчення патофізіологічних механізмів ГД дасть змогу точніше прогнозувати розвиток цього захворювання, його несприятливі перинатальні й віддалені метаболічні наслідки, а також сприятиме розробленню ефективних технологій профілактики та лікування.

Вважається, що основним механізмом, який лежить в основі ГД, є розвиток пошкодження ендотелію, спричинений двома основними чинниками: хронічним запаленням низького ступеня і гіперглікемією [11].

Незважаючи на відомий зв'язок між ГД і ендотеліальною дисфункцією [12], порівняно мало досліджень вивчають потенційну роль ендотеліну-1 (Et-1) у розвитку ГД. Хоча, дійсно, маркери ендотеліальної дисфункції можуть дати більше розуміння ролі ендотеліальних порушень, що спричиняють стадії захворювання [2,13], лише кілька досліджень повідомляють про збільшення циркулюючого Et-1 при ГД [7]. Дисфункція ендотеліальних клітин включає функціональні зміни ендотелію, такі як порушення регуляції вазодилатації та вазоконстрикції, порушення або надмірний ангиогенез, зниження бар'єрної функції та посилення активації запалення [5].

Мета дослідження – оцінити роль оксиду азоту (NO), Et-1 і простагландинів у патогенезі ГД.

Матеріали та методи дослідження

Упродовж 2020–2023 рр. на базі КНП «Київський міський пологовий будинок № 5» м. Київ) та ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології Національної академії медичних наук України» (на момент виходу статті – ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства Національної академії медичних наук України») проведено комплексне обстеження 120 вагітних жінок. До основної групи залучено 90 пацієнток із ГД, а до контрольної – 30 жінок із фізіологічним перебігом вагітності. За віковою характеристикою обидві групи були рівнозначними (30,8±0,6 року і 30,4±0,5 року, відповідно). Вагітних основної групи поділено на дві підгрупи: під-

група I – 50 жінок із ГД класу A1, підгрупа II – 40 пацієнток із ГД класу A2.

У всіх вагітних визначено глюкозу в плазмі венозної крові натще за першого звернення з приводу вагітності незалежно від наявності чинників ризику цього захворювання. Якщо за першого скринінгу показники глюкози були в нормі, проведено пероральний тест толерантності до глюкози (ТТГ) на 24–28-му тижні вагітності.

У 9 (10,0%) жінок основної групи ГД діагностовано в I триместрі вагітності в жіночій консультації за місцем проживання. У 5 (5,6%) вагітних захворювання виявлено в 12–16 тижнів вагітності в акушерській клініці ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології Національної академії медичних наук України», куди вагітних направлено у зв'язку з наявністю гіпертонічної хвороби. В інших 76 (84,4%) обстежених ГД встановлено за результатами ТТГ, виконаного на 24–28-му тижні вагітності.

У крові вагітних визначено рівень NO, L-аргініну, тромбоксану B₂ (TxB₂), Et-1, простагландину E₂ (ПGE₂), F2α (PGF_{2α}), простагландину (ППГ2) за допомогою імуноферментного аналізу на аналізаторі «Sunrise» фірми «Tescan».

Критерії залучення до дослідження: наявність вагітності 8 тижнів і більше, діагностований ГД, вік жінки від 18 років, відсутність тяжких серцево-судинних захворювань і/або неврологічної патології.

Критерії виключення: вік жінки до 18 років, неврологічні та серцево-судинні захворювання в стадії декомпенсації.

Статистичне опрацювання результатів проведено за допомогою методів варіаційної та альтернативної статистики з використанням комп'ютерного пакету програм «Microsoft Office», «MedStat» і «StatTech v. 1.2.0». Під час порівняння незалежних вибірок використано критерій Фішера, T-тест Стьюдента, для нормальних розподілів і U-критерій Манна–Вітні та критерій Вілкоксона для розподілів відмінних від нормального. Для оцінювання якісних ознак застосовано метод χ^2 . Статистично достовірною прийнято різницю показників за $p < 0,05$. Для побудови онлайн-калькуляторів використано модель мультиноміальної логістичної регресії.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження затверджено на засіданні комісії з питань біоетичної експертизи та етики

Таблиця

Рівень простагландинів та ендотеліальних чинників обстежених

Група вагітних	Значення показників (M±m)			
	ПГЕ ₂ нг/мл	ПГФ _{2α} нг/мл	ПГІ ₂ пг/мл	ТхВ ₂ пг/мл
Основна (n=90)	5,91±0,37	0,42±0,04	101,8±10,3	46,5±5,2
Контрольна (n=30)	2,60±0,46	0,9±0,4	57,8±18,32	75,4±17,2
p	<0,001	<0,001	<0,05	<0,01

Примітки: p – достовірність між показниками різних груп.

наукових досліджень Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. На проведення досліджень отримано інформовану згоду учасниць.

Результати дослідження та їх обговорення

У жінок основної групи надлишкову масу тіла й ожиріння діагностували в 62,2% (n=56) випадків, надмірне збільшення маси тіла в I–II триместрах вагітності – у 57,8% (n=52) обстежених; у контрольній групі – відповідно у 13,3% (n=4) і 10,0% (n=3). Частоту проявів чинників ризику між групами проаналізували за допомогою критерію Хі-квадрат. Статистично значущу різницю частот виявили за чинниками «Надлишкова маса тіла й ожиріння», «Обтяжена спадковість із цукрового діабету 2-го типу» і «Надмірне збільшення маси тіла в I–II триместрах вагітності» (p<0,05).

Вважається, що основним механізмом, який лежить в основі ГД, є розвиток пошкодження ендотелію, спричинений двома основними чинниками: хронічним запаленням низького ступеня і гіперглікемією [2,11]. Підвищена концентрація чинників запалення може зробити організм менш чутливим до інсуліну, зрештою призводячи до стійкого підвищення гіперглікемії у вагітних [8]. Окрім регулювання проникності й підтримання цілісності стінки кровоносних судин, епітеліальні клітини можуть синтезувати та вивільняти різноманітні вазоактивні чинники ендотелію, які відіграють важливу фізіологічну роль: NO, Et-1, інтерлейкін, асиметричний диметиларгінін та ін. [3,5].

За результатами дослідження (табл.), рівні ПГЕ₂ і ПГІ₂ у вагітних основної групи були вірогідно нижчими за показники жінок контрольної групи, а ПГФ_{2α} та ТхВ₂, навпаки, – вірогідно вищими.

Нерівномірні і різноспрямовані зміни показників простагландинів різних груп зумовлюють високий дисбаланс у цій системі з помітним переважанням впливу простагландинів вазоконстрикторної дії. Так, дослідження Y. Wang та співавт. [15] свідчить, що пригнічення ПГФ_{2α} поліпшує чутливість до інсуліну та гомеостаз глюкози частково через зниження глюконеогенезу в печінці.

Сполуки, що виділяються ендотелієм, такі як ангіотензин II, Et-1, тромбоксан A₂ і простагландин H₂ беруть участь у вазоконстрикції, тоді як NO, простациклін, брадикінін і гіперполяризуючий чинник беруть участь у вазодилатації, підтримуючи баланс між вазоконстрикцією та вазодилатацією [4,9].

Простагландини 2-го ряду, у т.ч. ПГД₂, ПГЕ₂, ПГФ_{2α} і ПГІ₂, окрім підтримання балансу між звуженням і розширенням судин, забезпечують складні та взаємопов'язані ефекти в опосередкованні функції та проліферації β-клітин підшлункової залози, чутливості до інсуліну, накопичення жиру та ліполізу, а також запальних процесів [14].

Нерівномірні і різноспрямовані зміни показників простагландинів різних груп зумовлюють високий дисбаланс у цій системі з помітним переважанням впливу простагландинів вазоконстрикторної дії. Слід зазначити, що у вагітних основної групи співвідношення простагландинів ПГФ_{2α}/ПГЕ₂ становило 0,36 (у понад 4 рази перевищувало показник жінок контрольної групи – 0,07; p<0,05), а співвідношення ТхВ₂/ПГІ₂ – 1,52 (у понад 3 рази перевищувало показник жінок контрольної групи – 0,47; p<0,05).

Серед сполук, які виділяються ендотелієм, NO є найсильнішим чинником релаксації, а Et-1 – найсильнішим чинником скорочення. Тому обидва вони відіграють важливу роль у підтриманні вазодилатації та вазоконстрикції мікросудин

[3,5]. У жінок основної групи рівні Et-1 вірогідно превалювали порівняно з контрольною групою, а рівні NO та L-аргініну були вірогідно нижчими за показники жінок контрольної групи. Отже, наявність ГД у вагітних можна розглядати як чинник, що призводить до порушення функції ендотелію, тобто обумовлює розвиток ендотеліальної дисфункції.

За результатами аналізу показників ендотеліальної функції з урахуванням ступеня тяжкості захворювання виявили тенденцію до зниження в крові хворих концентрації ПГЕ₂ і ППІ₂ та підвищення ПГФ_{2α} і ТхВ₂ при ГД класу А2. Однак концентрація простагландинів вазодилаторної дії в крові хворих при будь-якому ступені тяжкості захворювання була достовірно нижчою, ніж у здорових жінок ($p < 0,05$).

Концентрація NO та L-аргініну у вагітних із тяжким перебігом захворювання була достовірно нижчою, ніж у жінок із легким ступенем ГД ($p < 0,05$). Q. Lan та співавт. [7] виявили в пацієнток кореляцію між ендотеліальною дисфункцією та ГД. У жінок із ГД спостерігали зниження рівнів NO у сироватці крові зі збільшенням секреції Et-1 порівняно з групою з нормальною толерантністю до глюкози. Ендотеліальна дисфункція корелювала як із рівнем глюкози в плазмі натщесерце, так і з рівнем глюкози в плазмі за 1 або 2 год перорального ТТГ у пацієнток із ГД [7].

Отримані дані свідчать, що порушення ендотеліальної функції у хворих на ГД залежить від класу захворювання і проявляється збільшенням вазоконстриктора Et-1 та зменшенням активності вазорелаксуючих субстанцій – NO та L-аргініну.

Проведений аналіз дає змогу зробити висновок, що дисфункція в ендотеліальній системі бере пряму участь у виникненні патології судин у хворих на ГД. Це дає підстави стверджувати, що порушення в системі простагландинів та ендотелію, які призводять до значного дисбалансу між речовинами пресорної та депресорної, агрегантної та антиагрегантної дії з переважанням впливу перших, можуть сприяти виникненню таких ускладнень вагітності, як прееклампсія, порушення функціонального стану фетоплацентарного комплексу.

Вважається, що дисбаланс між метаболітами ТхВ₂ і ППІ₂, який визначається за їхнім співвідношенням, передуює клінічним симптомам прееклампсії [10]. Результати нашого дослідження свідчать, що в разі приєднання прееклампсії у ва-

гітних, хворих на ГД класу А2, дисбаланс між речовинами пресорних і депресорних груп зростає, що проявляється зміною співвідношення ПГФ_{2α}/ПГЕ₂ до 0,55 проти 0,28 у хворих без прееклампсії, ТхВ₂/ППІ₂ – до 2,98 проти 0,76, відповідно, та Et-1/NO – до 9,37 проти 5,7.

Звертає увагу, що в динаміці вагітності при ГД класу А2 підвищується питома вага простагландинів вазоконстрикторної дії. Аналіз концентрації ендотеліальних медіаторів виявив, що в міру прогресування тяжкості клінічних проявів ГД достовірно підвищувалася концентрація в плазмі Et-1 у II половині вагітності при ГД класу А2: $21,3 \pm 3,4$ пг/мл проти $13,9 \pm 4,4$ пг/мл при ГД класу А1 та $8,3 \pm 1,4$ пг/мл у здорових; $p < 0,05$. Тому обидва вони відіграють важливу роль у підтриманні вазодилатації та вазоконстрикції мікросудин [3,5]. Під час неускладненої вагітності рівень циркулюючого Et-1 зазвичай залишається низьким і знижується протягом гестації [2].

Також встановили істотне зниження концентрації простагланіну та NO: прееклампсію відзначили у 85,3% жінок, у яких значення NO становило $< 3,5$ γ/моль, ППІ₂ склало $< 86,4$ пг/мл. А в разі підвищення концентрації Et-1 $\geq 9,2$ пг/мл і ТхВ₂ $\geq 40,5$ пг/мл прееклампсію відмітили у 90,5% вагітних. Так, до загальноновизнаних контрольованих кількісних параметрів (артеріальний тиск, протеїнурія тощо) можна додати ще чотири: простагланін, тромбоксан, Et-1 і NO.

Результати проведеного нами дослідження вказують на істотні зрушення ендотеліальної функції при ГД, глибина яких залежить від своєчасної діагностики ГД, тяжкості та компенсації основного захворювання. Виявлена ендотеліальна дисфункція у вагітних, хворих на ГД, може бути одним із ланцюгів патологічного механізму розвитку прееклампсії та діабетичної фетопатії, що також підтверджено при побудові моделі мультиноміальної логістичної регресії з метою прогнозування виникнення ГД та визначення найбільш чутливого і специфічного показника. Зокрема, модель базується на комплексному аналізі маси тіла, спадковості, а також визначенні рівнів біомаркерів, таких як Et-1, NO, ПГФ_{2α}, ПГЕ₂. Оцінювання цих параметрів дає змогу виявити приховані зміни в організмі жінки, що можуть свідчити про ризик розвитку ГД.

У нашому випадку модель прогнозує ймовірність розвитку ГД типу А1 ($Y=1$) або А2 ($Y=2$) на основі низки показників.

Для кожного можливого результату Y модель визначає ймовірності належності до однієї з категорій ($Y=1$ або $Y=2$) порівняно з базовою категорією ($Y=0$, відсутність ГД).

Модель з урахуванням співвідношення показників Et-1/NO:

Ймовірність розвитку ГД типу А1:

$$\log\left(\frac{P(Y = 1)}{P(Y = 0)}\right) = -12.82 + 3.42 \times X_1 + 3.34 \times X_2 + 2.09 \times X_3;$$

ймовірність розвитку ГД типу А2:

$$\log\left(\frac{P(Y = 2)}{P(Y = 0)}\right) = -18.92 + 3.96 \times X_1 + 4.55 \times X_2 + 2.60 \times X_3,$$

де X_1 – значення показника співвідношення Et-1/NO; X_2 – наявність надлишкової маси тіла або ожиріння; X_3 – обтяжена спадковість щодо цукрового діабету.

Модель з урахуванням співвідношення показників ПГФ_{2α}/ПГЕ₂: ймовірність розвитку ГД типу А1:

$$\log\left(\frac{P(Y = 1)}{P(Y = 0)}\right) = -6.41 + 48.18 \times X_1 + 1.85 \times X_2 + 1.71 \times X_3;$$

ймовірність розвитку ГД типу А2:

$$\log\left(\frac{P(Y = 1)}{P(Y = 0)}\right) = -10.31 + 56.92 \times X_1 + 2.19 \times X_2 + 2.14 \times X_3,$$

де X_1 – значення показника співвідношення ПГФ_{2α}/ПГЕ₂; X_2 – обтяжена спадковість щодо цукрового діабету; X_3 – надмірне збільшення маси тіла в I–II триместрах вагітності.

Виключення змінних, таких як гіпертонічна хвороба, є необхідним для створення більш точної, компактною та практично орієнтованою моделі. Це дає змогу фокусуватися на ключових чинниках ризику, що мають статистично значущий вплив, зберігаючи при цьому високу прогностичну здатність моделі. Виключення показників із низькою прогностичною цінністю дає змогу

створити модель, яка є більш компактною, зрозумілою і легкою для використання в клінічній практиці.

Дані моделі дають змогу не лише класифікувати пацієнтів за станами, але й оцінити точну ймовірність ГД типу А1 або А2, використовуючи різні клінічні показники. Це допомагає приймати обґрунтовані рішення в медичній практиці, зокрема, щодо ранньої діагностики та профілактики ускладнень.

У разі виявлення патологічних змін у рівнях вищезазначених біомаркерів, навіть за відсутності явних клінічних проявів ГД, слід скласти індивідуальний план спостереження за вагітністю і визначити комплекс заходів для моніторингу стану здоров'я вагітної жінки. Це дасть змогу вчасно виявити потенційні проблеми та запобігти розвитку ускладнень.

Висновки

Результати проведеного нами дослідження вказують на істотні зрушення ендотеліальної функції при ГД, глибина яких залежить від своєчасної діагностики ГД, тяжкості й компенсації основного захворювання. Виявлена ендотеліальна дисфункція у вагітних, хворих на ГД, може бути одним із ланцюгів патологічного механізму розвитку пре-еклампсії та діабетичної фетопатії, що також підтверджено при побудові моделі мультиноміальної логістичної регресії з метою прогнозування виникнення ГД та визначення найбільш чутливого і специфічного показника. Обґрунтованим є використання розроблених нами двох калькуляторів, що включають множинний аналіз чинників для визначення ризику розвитку ГД типу А1 або А2 у здорових жінок із нормальним соматичним станом. Дані моделі дають змогу не лише класифікувати пацієнтів за станами, але й оцінити точну ймовірність ГД типу А1 або А2, використовуючи різні клінічні показники.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- American Diabetes Association Professional Practice Committee. (2022). Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes care*. 45(1): S17-S38.
- Fato BR, Beard S, Binder NK, Pritchard N, Kaitu'u-Lino TJ et al. (2023). The Regulation of Endothelin-1 in Pregnancies Complicated by Gestational Diabetes: Uncovering the Vascular Effects of Insulin. *Biomedicine*. 11(10): 2660.
- Gao YH, Liu JZ, Wang RS, Zhang NP. (2020). Research progress on the relationship between vascular endothelial cell function and diabetes mellitus. *J Shanxi Datong Univ*. 36(04): 50-54.
- Ghosh A, Gao L, Thakur A, Siu PM, Lai CWK. (2017). Role of free fatty acids in endothelial dysfunction. *J Biomed Sci*. 24(1): 50.
- He Y, Wu N. (2021). Research Progress on Gestational Diabetes Mellitus and Endothelial Dysfunction Markers. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 14: 983-990.

6. Kautzky-Willer A, Winhofer Y, Kiss H, Falcone V, Berger A, Lechleitner M et al. (2023). Gestationsdiabetes (GDM). *Wien Klin Wochenschr.* 135(1): 115-128.
7. Lan Q, Zhou Y, Zhang J, Qi L, Dong Y, Zhou H, Li Y. (2022). Vascular endothelial dysfunction in gestational diabetes mellitus. *Steroids.* 184: 108993.
8. Li HB, Ling M, Zhou SR. (2020). Relationship between inflammatory factors and insulin resistance in patients with gestational diabetes mellitus. *Chin Community Doctors.* 36(33): 126-127.
9. Mallick R, Duttaroy AK. (2022). Modulation of endothelium function by fatty acids. *Mol Cell Biochem.* 477(1): 15-38.
10. Qu H, Khalil RA. (2020). Vascular mechanisms and molecular targets in hypertensive pregnancy and preeclampsia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 319(3): H661-H681.
11. Ristovska EC, Genadieva-Dimitrova M, Todorovska B et al. (2023). The Role of Endothelial Dysfunction in the Pathogenesis of Pregnancy-Related Pathological Conditions: A Review. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki).* 44(2): 113-137.
12. Sena CM, Pereira AM, Seiça R. (2013). Endothelial dysfunction – A major mediator of diabetic vascular disease. *Biochim. Biophys. Acta (BBA) Mol. Basis Dis.* 1832: 2216-2231.
13. Siddiqui K, George TP, Nawaz SS, Joy SS. (2019). VCAM-1, ICAM-1 and selectins in gestational diabetes mellitus and the risk for vascular disorders. *Future Cardiol.* 15: 339-346.
14. Wang W, Zhong X, Guo J. (2021). Role of 2-series prostaglandins in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease (Review). *Int J Mol Med.* 47(6): 114.
15. Wang Y, Yan S, Xiao B et al. (2018). Prostaglandin F2 α Facilitates Hepatic Glucose Production Through CaMKII γ /p38/FOXO1 Signaling Pathway in Fasting and Obesity. *Diabetes.* 67(9): 1748-1760.

Відомості про авторів:

Явір Владислав Сергійович – аспірант каф. акушерства, гінекології та неонатології ПО ІПО НМУ ім. О.О. Богомольця; лікар-акушер-гінеколог КНП «Перинатальний центр м. Київ». Адреса: м. Київ, просп. В. Лобановського, 2; тел.: +38 (044) 275-80-77. <https://orcid.org/0000-0002-1304-6900>.

Говсєєв Дмитро Олександрович – д.мед.н., проф., засл. лікар України, лікар вищої кваліфікаційної категорії, зав. каф. акушерства та гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця; директор КНП «Перинатальний центр м. Києва». Адреса: м. Київ, просп. В. Лобановського, 2; тел.: +38 (044) 275-80-77. <https://orcid.org/0000-0001-9669-0218>.

Стаття надійшла до редакції 01.07.2024 р.; прийнята до друку 27.11.2024 р.