

УДК 618.3-06:616.155.14:[616.379-008.64-06

**В.С. Явір<sup>1,2</sup>, Д.О. Говсьєв<sup>1,2</sup>**  
**Особливості ендотеліальної системи**  
**у вагітних із гестаційним діабетом**

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

<sup>2</sup>КНП «Перинатальний центр м. Києва», Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2024.4(100): 6-11. doi: 10.15574/PP.2024.4(100).611

**For citation:** Yavir VS, Govsieiev DO. (2024). Features of the endothelial system in pregnant women with gestational diabetes. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(100): 6-11. doi: 10.15574/PP.2024.4(100).611.

Вагітність викликає численні адаптаційні зміни в організмі жінки для підтримання розвитку плода. Гестаційний діабет асоціюється з порушеннями метаболізму глюкози та інсулінорезистентністю, що впливає на ендотеліальну судинну систему і плацентарний кровообіг та може призводити до серйозних ускладнень як для матері, так і для дитини, зокрема, до прееклампсії, передчасних пологів і діабетичної фетопатії.

**Мета** — оцінити особливості ендотеліальної системи у вагітних із різним перебігом гестаційного діабету за показниками простагландинів (простагландинів, простацикліну і тромбоксану), ендотеліну-1, L-аргініну та оксиду азоту.

**Матеріали та методи.** Оцінено стан ендотеліальної функції за показниками простагландину E<sub>2</sub>, простагландину F<sub>2α</sub>, простацикліну, тромбоксану B<sub>2</sub>, ендотеліну-1, оксиду азоту та L-аргініну у 120 вагітних жінок. Основну групу становили 90 пацієнток із гестаційним діабетом, серед яких 50 жінок мали клас A1 (підгрупа I), а 40 жінок - клас A2 (підгрупа II). До контрольної групи увійшли 30 жінок із фізіологічним перебігом вагітності.

**Результати.** У жінок із гестаційним діабетом зафіксовано зниження показників речовин депресорної дії порівняно зі здоровими вагітними: рівень простагландину E<sub>2</sub> становив 2,60±0,46 нг/мл проти 5,91±0,37 нг/мл, простацикліну — 57,8±1,32 пг/мл проти 101,8±10,3 пг/мл, оксиду азоту — 2,1±0,4 γ/моль проти 3,5±0,5 γ/моль, L-аргініну — 39,2±6,2 ммоль/л проти 60,4±2,5 ммоль/л. Відзначено зростання рівня речовин вазоконстрикторної дії: рівень простагландину F<sub>2α</sub> у жінок основної групи становив 0,9±0,4 нг/мл, контрольної групи — 0,42±0,04 нг/мл, рівень тромбоксану B<sub>2</sub> — 75,4±17,2 пг/мл і 46,5±5,2 пг/мл, відповідно, ендотеліну-1 — 17,2±5,4 пг/мл і 8,3±1,4 пг/мл, відповідно. Вказані зміни посилювалися при інсулінозалежному гестаційному діабеті та приєднанні прееклампсії.

**Висновки.** У вагітних із гестаційним діабетом зареєстровано порушення функції ендотеліальної системи за рахунок дисбалансу між речовинами, які беруть участь у регуляції судинного тону та коагуляції. Контроль функції ендотелію в таких жінок важливий для своєчасного виявлення та впливу на можливі ускладнення.

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:** вагітність, гестаційний діабет, ендотеліальна дисфункція, прееклампсія.

## Features of the endothelial system in pregnant women with gestational diabetes

**V.S. Yavir<sup>1,2</sup>, D.O. Govsieiev<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Municipal non-profit enterprise «Perinatal Center of Kyiv», Ukraine

Pregnancy causes adaptive changes in a woman's body to support fetal development. Gestational diabetes is associated with impaired glucose metabolism and insulin resistance, which affects the endothelial vasculature and placental circulation and can lead to serious complications for both mother and child, including preeclampsia, preterm birth, and diabetic fetopathy.

**Aim** — assessment of features of the endothelial system in pregnant women with different stages of gestational diabetes according to indicators of prostanoids (prostaglandins, prostacyclin and thromboxane), endothelin-1, L-arginine and nitric oxide.

**Materials and methods.** Endothelial function was assessed using prostaglandin E<sub>2</sub>, prostaglandin F<sub>2α</sub>, prostacyclin, thromboxane B<sub>2</sub>, endothelin-1, nitric oxide and L-arginine in 120 pregnant women. The main group consisted of 90 patients with gestational diabetes, among whom 50 women had class A1 (subgroup I), and 40 women had class A2 (subgroup II). The control group included 30 women with a physiological course of pregnancy.

**Results.** In women with gestational diabetes, a decrease in indicators of substances with a depressant effect was recorded when compared with healthy pregnant women: the level of prostaglandin E<sub>2</sub> was 2.60±0.46 ng/ml against 5.91±0.37 ng/ml, prostacyclin — 57.8±1.32 pg/ml versus 101.8±10.3 pg/ml, nitric oxide — 2.1±0.4 γ/mol versus 3.5±0.5 γ/mol and L-arginine — 39.2±6.2 mmol/l versus 60.4±2.5 mmol/l. An increase in vasoconstrictor substances was noted: prostaglandin F<sub>2α</sub> in women of the main group was 0.9±0.4 ng/ml, in the control group — 0.42±0.04 ng/ml, thromboxane B<sub>2</sub> — 75.4±17.2 pg/ml and 46.5±5.2 pg/ml, respectively, endothelin-1 — 17.2±5.4 pg/ml and 8.3±1.4 pg/ml, respectively. These changes were aggravated with insulin-dependent gestational diabetes and the addition of preeclampsia.

**Conclusions.** Dysfunction of the endothelial system due to an imbalance between substances involved in the regulation of vascular tone and coagulation was found in pregnant women with gestational diabetes. Control of endothelial function in such women is important for timely detection and impact on possible complications.

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:** pregnancy, gestational diabetes, endothelial dysfunction, preeclampsia.

Вагітність — це фізіологічний стан, у якому жіночий організм зазнає низки змін, щоб забезпечити найліпші умови для росту і розвитку плода. Адаптація під час вагітності відбувається на багатьох рівнях і передбачає зміни в анатомічній та функціональній системі

як окремих органів, так і всього організму. Найбільш значні перебудови і реорганізації відбуваються в репродуктивній системі жінки. Ключовим елементом такої адаптації є формування плаценти, яка виступає сполучною ланкою між організмом матері й плода [10,23].

Важливим процесом на ранніх термінах вагітності є імплантація ембріона та проникнення трофобласта в міометрій. Правильне закріплення плаценти, що формується, визначає нормальний перебіг вагітності. У зв'язку з внутрішньою секрецією прогестерону, хоріонічного гонадотропіну та багатьох інших гормонально активних речовин плаценту називають додатковою ендокринною залозою. Якщо порушення виникають у період імплантаційний період, це також може призводити до ускладнень як у плода, так і в матері [1,23].

Серед патологій, що ускладнюють вагітність, клінічне значення мають такі стани, як преєклампсія (ПЕ), затримка внутрішньоутробного розвитку, гестаційний діабет (ГД), передчасні пологи та макросомія плода [14,23,26]. ГД пов'язаний із тимчасовою непереносимістю глюкози, викликану нездатністю підшлункової залози виділяти інсулін бета-клітинами і резистентністю до інсуліну [4,18,25]. Діагноз ГД встановлюють на підставі перорального тесту на толерантність до глюкози або підвищення рівня глюкози в крові натще [23,27].

Початок ГД корелює з появою подальших метаболічних ускладнень у вагітної жінки й плода. Подальший розвиток ГД за відсутності лікування може призводити до небезпечних наслідків у плода, зокрема, до індукції вроджених вад або до внутрішньоутробної загибелі, а в новонародженої дитини після пологів — до гіперінсулінемії, гіпоглікемії, гіпербілірубінемії, макросомії та передчасних пологів [4,22].

На сьогодні існують дані щодо підвищеного судинного опору і повільного кровотоку з можливою його зупинкою в плаценті пацієнтів із ГД, що призводить до порушень внутрішньоутробного розвитку і дистресу плода. Показано, що плацента матерів із ГД має значне збільшення набряку хоріона, відкладення фібрину, кальцифікації і застою судин. Вказані зміни корелюють із масою тіла при народженні немовлят і з частотою мертворожень. Крім того, вважається, що програмування плода щодо захворювань у дорослому віці тісно пов'язане із забезпеченням поживними та іншими речовинами, які циркулюють від матері до плода завдяки плаценті [25].

Вторинно до значно підвищених рівнів глюкози в крові при ГД судинна система матері пошкоджується гіперглікемічним станом і середовищем хронічного запалення, що призводить до ендотеліальної і судинної дисфункції. Ендотелій відіграє значну роль у регуляції го-

меостази і тону судин. А дисфункція ендотелію може призводити до поширеної судинної патології та стійкого аномального звуження [6].

Враховуючи, що внутрішню поверхню кровоносних судин вистилає ендотелій, вирішальну роль у підтриманні кровообігу між матір'ю і плодом відіграє збереження функції ендотеліальних клітин. Своєю чергою, ендотеліальна дисфункція може призводити до порушень в обміні поживних речовин і розвитку ускладнень [13]. Загалом короткострокові ускладнення ГД включають ПЕ, розродження шляхом кесаревого розтину, дистоцію плечиків плода, розрив родових шляхів і макросомію плода. До віддалених ускладнень належать гіперглікемія, цукровий діабет, структурні зміни гіпоталамуса і ризик серцево-судинних захворювань [5,11,25].

Небезпечним ускладненням вагітності, зокрема, у жінок із ГД, яке безпосередньо загрожує життю і здоров'ю матері та її дитини, є ПЕ. Цей стан визначають як початок гіпертензії та протеїнурії, що може супроводжуватися дисфункцією печінки, нирок або центральної нервової системи. ПЕ вважають системним захворюванням, яке проявляється ознаками пошкодження ендотелію судин, що може вплинути на подальші відхилення у функції інших систем, зокрема, серцево-судинної системи [2,7,23].

У патогенезі інсулінорезистентності нещодавно стала очевидною важливість запального стану. Виявлено, що прозапальні цитокіни порушують передачу сигналів інсуліну, пригнічують його вивільнення з бета-клітин і, як наслідок, індукують резистентність до інсуліну. Активними учасниками та регуляторами запалення є ендотеліальні клітини. Деякі дослідження свідчать, що циркулюючі концентрації прозапальних цитокінів збільшуються при ГД [18].

Ліпідними маркерами фізіологічних і патологічних реакцій організму, особливо щодо виникнення запальних реакцій, є ейкозаноїди — метаболічні похідні незамінних ненасичених жирних кислот. Ейкозаноїдний шлях за участю циклооксигенази призводить до утворення простаноїдів: простагландинів (ПГ), простациклінів (ПП) і тромбоксанів (Тх) [15,19,23,24].

**Мета** дослідження — оцінити особливості ендотеліальної системи у вагітних із різним перебігом ГД за показниками простаноїдів (ПГ, ПП і Тх), ендотеліну-1 (Et-1), L-аргініну та оксиду азоту (NO).

**Матеріали та методи дослідження**

У дослідженні взяли участь 120 вагітних жінок, серед яких 90 пацієнток із ГД становили основну групу, а 30 жінок із фізіологічним перебігом вагітності — контрольну групу. За віковою характеристикою обидві групи були рівноцінними. Вік жінок основної групи в середньому становив  $30,8 \pm 0,6$  року (від 22 до 42 років), контрольної групи —  $30,4 \pm 0,5$  року (від 21 до 41 року). Пацієнток основної групи поділено на дві підгрупи: до підгрупи I залучено пацієнток із ГД класу A1 ( $n=50$ ), до підгрупи II — жінок із ГД класу A2 ( $n=40$ ).

Для досягнення поставленої мети оцінено стан ендотеліальної функції. Для цього всім обстеженим жінкам виконано дослідження концентрації у крові таких простаноїдів: ПГ E<sub>2</sub> (ПГЕ<sub>2</sub>), ПГ F<sub>2α</sub> (ПГF<sub>2α</sub>), ПГІ, Тх В<sub>2</sub> (ТхВ<sub>2</sub>), Et-1, NO, L-аргініну на аналізаторі імуноферментному «Sunrise» фірми «Тесан».

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

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

Діагноз встановлено на підставі рекомендацій і критеріїв Міжнародної федерації гінекології та акушерства (FIGO, 2015) [9] і Міжнародної класифікації хвороб X перегляду (O.24 — Цукровий діабет вагітних).

Дослідження проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації. Від обстежених жінок отримано інформовану згоду на проведення дослідження, текст якої розроблено на підставі біоетичної експертизи локальним незалежним етичним комітетом Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

**Результати дослідження та їх обговорення**

За результатами дослідження (табл. 1), у крові пацієнток із ГД зареєстровано зниження рівнів простаноїдів вазодепресорної дії та підвищення концентрації простаноїдів вазоконстрикторної дії. Так, рівень ПГЕ<sub>2</sub> у пацієнток основної групи був у 2,3 раза нижчим за показник здорових вагітних. Окрім розширення судин, ПГЕ<sub>2</sub> має регенеративні властивості з точки зору його здатності активувати стовбурові клітини та ангиогенез, а також регулювати імунні відповіді. Показано, що ПГЕ<sub>2</sub> має високий захисний потенціал для органів проти пошкодження і запалення, викликаного окислювальним стресом [3,16]. Відомо, що гіперглікемія пов'язана з окислювальним стресом, а жінки з ГД надмірно виробляють вільні радикали та порушують механізми їхнього поглинання. Ці процеси пригнічують стимульоване інсуліном поглинання глюкози, уповільнюють синтез глікогену в печінці та м'язах [18].

У вагітних із ГД зафіксовано зниження простагліну, потужного вазодилатора та інгібітора агрегації тромбоцитів [20], в 1,8 раза порівняно з жінками контрольної групи (табл. 1).

В експериментальних моделях показано, що за тривалого діабету до ендотеліальної дисфункції в мезентеріальних артеріях призводить зниження вазодилаторів ПГІ<sub>2</sub> і ПГЕ<sub>2</sub>, а також підвищення вазоконстриктора ТхA<sub>2</sub> [28], метаболіт якого ТхВ<sub>2</sub> у наведеному нами дослідженні серед жінок з ГД був в 1,6 раза вищим, ніж у здорових вагітних (табл. 1).

Рівні ПГF<sub>2α</sub> у нормі зростає ближче до кінця вагітності, оскільки відіграє роль у скороченні матки. Статистично вищий рівень ПГF<sub>2α</sub> у наведеному нами дослідженні виявлено у вагітних із ГД порівняно з жінками контрольної групи (табл. 1).

Таблиця 1

**Рівень простаноїдів та ендотеліальних чинників у крові вагітних жінок (n=120)**

Показник	Основна група (n=90)	Контрольна група (n=30)	p
ПГЕ <sub>2</sub> , нг/мл	$2,60 \pm 0,46$	$5,91 \pm 0,37$	<0,001
ПГІ <sub>2</sub> , пг/мл	$57,8 \pm 18,32$	$101,8 \pm 10,3$	<0,05
ПГF <sub>2α</sub> , нг/мл	$0,9 \pm 0,4$	$0,42 \pm 0,04$	<0,001
ТхВ <sub>2</sub> , пг/мл	$75,4 \pm 17,2$	$46,5 \pm 5,2$	<0,01
NO, γ/моль	$2,1 \pm 0,4$	$3,5 \pm 0,5$	<0,01
L-аргінін, ммоль/л	$39,2 \pm 6,2$	$60,4 \pm 2,5$	<0,001
Et-1, пг/мл	$17,2 \pm 5,4$	$8,3 \pm 1,4$	<0,001

Примітки: np — достовірність між показниками різних груп.

Таблиця 2

**Рівень простаноїдів та ендотеліальних чинників у крові вагітних жінок залежно від класу гестаційного діабету (n=120)**

Показник	Основна група		Контрольна група (n=30)	P <sub>1-к</sub>	P <sub>2-к</sub>	P <sub>1-2</sub>
	підгрупа I (n=50)	підгрупа II (n=40)				
ПГЕ <sub>2</sub> , нг/мл	2,77±0,44	2,38±0,4	5,91±0,37	<0,05	<0,05	<0,05
ПГІ <sub>2</sub> , пг/мл	65,4±16,7	46,9±14,8	101,8±10,3	<0,05	<0,05	<0,05
ПГФ <sub>2α</sub> , нг/мл	0,73±0,34	1,11±0,37	0,42±0,04	<0,05	<0,05	<0,05
ТхВ <sub>2</sub> , пг/мл	68,1±14,7	84,4±16	46,5±5,2	<0,05	<0,05	<0,05
NO, γ/моль	2,2±0,5	1,92±0,16	3,5±0,5	<0,05	<0,05	<0,05
L-аргінін, ммоль/л	42,4±6,2	35,1±3,1	60,4±2,5	<0,05	<0,05	<0,05
Et-1, пг/мл	13,9±4,4	21,3±3,4	8,3±1,4	<0,05	<0,05	<0,05

Примітки: p<sub>1-к</sub> — достовірність між показниками підгрупи I і контрольної групи; p<sub>2-к</sub> — достовірність між показниками підгрупи II і контрольної групи; p<sub>1-2</sub> — достовірність між показниками підгрупи I і II.

Потужним вазодилатором і релаксантом гладкої мускулатури судин є NO. Окрім вирішального значення для функції ендотелію, NO поліпшує секрецію інсуліну й чутливість до інсуліну [8,20]. Серед обстежених жінок як NO, так і його попередник L-аргінін були нижчими в 1,7 раза і в 1,5 раза, відповідно, у вагітних основної групи. На противагу до депресорної дії NO, Et-1 є потужним вазоконстриктором, суттєвим чинником та ознакою ендотеліальної дисфункції [6]. Вказаний показник удвічі переважав у жінок із ГД порівняно зі здоровими вагітними (табл. 1).

Розвиток плацентарної ендотеліальної дисфункції є додатковим чинником, що викликає погіршення інсулінорезистентності та зумовлює потенційний розвиток ГД. Визнано, що основним механізмом, що лежить в основі ГД, є розвиток ушкодження ендотелію, спричиненого двома основними чинниками: хронічним запаленням і гіперглікемією. Можна сказати, що тяжкість гестаційного діабету посилює ендотеліальну дисфункцію [21].

Вказаний факт узгоджується з результатами наведеного нами дослідження. За даними таблиці 2, вагітні підгрупи II мали достовірно вищі рівні вазоконстрикторів і нижчі показники вазодилаторів порівняно з жінками контрольної групи. Отримані дані вказують на розвиток ендотеліальної дисфункції в пацієнток підгрупи I.

Одним із найбільш яскравих показників ендотеліальної дисфункції є розвиток підвищеного судинозвужувального тонуусу з подальшим розвитком гіпертонії і ПЕ [17,21]. Гіперглікемія призводить до утворення продуктів кінцевого глікування, ендотеліального окислювального стресу та запалення, що додатково викликає пошкодження судин [20,21]. Наведене нами дослідження підтверджує факт посилення ендотеліальної дисфункції в пацієнток із ГД, у яких розвинулася ПЕ. Усі показники в цих жінок достовірно відрізнялися від здорових вагітних і більшість із них, окрім значень ПГІ<sub>2</sub> і Et-1, від пацієнток із ГД без ПЕ (табл. 3).

Таблиця 3

**Рівень простаноїдів та ендотеліальних чинників у крові вагітних жінок залежно від наявності преєклампсії (n=120)**

Показник	Вагітні з ГД і ПЕ (n=12)	Вагітні з ГД без ПЕ (n=78)	Здорові вагітні (n=30)	P <sub>1-3</sub>	P <sub>2-3</sub>	P <sub>1-2</sub>
	1	2	3			
ПГЕ <sub>2</sub> , нг/мл	2,01±0,38	2,74±0,49	5,91±0,37	<0,05	<0,05	<0,05
ПГІ <sub>2</sub> , пг/мл	60,2±25,1	66,25±17,1	101,8±10,3	<0,05	<0,05	>0,05
ПГФ <sub>2α</sub> , нг/мл	0,74±0,14	0,59±0,16	0,42±0,04	<0,05	<0,05	<0,05
ТхВ <sub>2</sub> , пг/мл	75,3±20,3	63,3±11,9	46,5±5,2	<0,05	<0,05	<0,05
NO, γ/моль	1,74±0,1	2,34±0,49	3,5±0,5	<0,05	<0,05	<0,05
L-аргінін, ммоль/л	39,2±2,5	43,1 ±6,1	60,4±2,5	<0,05	<0,05	<0,05
Et-1, пг/мл	15,2±3,2	13,76±4,4	8,3±1,4	<0,05	<0,05	>0,05

Примітки: p<sub>1-3</sub> — достовірність між показниками вагітних із ГД та ПЕ і здорових вагітних; p<sub>2-к</sub> — достовірність між показниками вагітних із ГД без ПЕ і здорових вагітних; p<sub>1-2</sub> — достовірність між показниками вагітних із ГД із ПЕ та без неї.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Вважається, що дисбаланс між метаболітами ТхВ<sub>2</sub> і ППІ<sub>2</sub>, який визначається за їхнім співвідношенням, передує клінічним симптомам ПЕ [23]. У наведеному нами дослідженні цей показник у пацієток із ГД і ПЕ становив 1,68 і був достовірно ( $p < 0,05$ ) вищим за показники в жінок із ГД без ПЕ (1,05) і здорових вагітних (0,46). Аналогічна тенденція відзначалася і у співвідношенні ППГ<sub>2α</sub>/ППЕ<sub>2</sub> (0,39; 0,22 і 0,07, відповідно;  $p < 0,05$ ) та Et-1/NO (8,79; 6,21 і 2,41, відповідно;  $p < 0,05$ ), що засвідчило дисбаланс у системі простаноїдів та ендотелію, порушення згортання крові та регуляції судинного тону з переважанням речовин констрикторної та агрегатної дії [12].

**Висновки**

У вагітних із ГД спостерігаються зміни рівнів простаноїдів та інших ендотеліаль-

них чинників: зниження ППЕ<sub>2</sub>, простацикліну, L-аргініну та NO; підвищення ППГ<sub>2α</sub>, ТхВ<sub>2</sub> і Et-1. Вказані показники погіршуються при інсулінозалежному ГД. У разі приєднання ПЕ у вагітних із ГД зростає дисбаланс між вазоконстрикторами і вазодилататорами, що проявляється збільшенням співвідношення ППГ<sub>2α</sub>/ППЕ<sub>2</sub>, ТхВ<sub>2</sub>/ППІ<sub>2</sub> і Et-1/NO.

Контроль та управління ГД важливі для запобігання ускладненням, пов'язаним з ендотеліальною дисфункцією як для матері, так і для плода.

Науково-практичний інтерес становить подальше вивчення впливу ГД на ендотеліальну функцію, а також розроблення терапевтичних заходів щодо поліпшення результатів вагітності.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

**References/Література**

- Burton GJ, Fowden AL. (2015). The placenta: a multifaceted, transient organ. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 370(1663): 20140066. doi: 10.1098/rstb.2014.0066.
- Chen J, Khalil RA. (2017). Matrix Metalloproteinases in Normal Pregnancy and Preeclampsia. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 148: 87-165. doi: 10.1016/bs.pmbts.2017.04.001
- Cheng H, Huang H, Guo Z, Chang Y, Li Z. (2021). Role of prostaglandin E2 in tissue repair and regeneration. *Theranostics.* 11(18): 8836-8854. doi: 10.7150/thno.63396.
- Choudhury AA, Devi Rajeswari V. (2021). Gestational diabetes mellitus - A metabolic and reproductive disorder. *Biomed Pharmacother.* 143: 112183. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112183.
- Cornejo M, Fuentes G, Valero P, Vega S, Grimaldo A, Toledo F et al. (2021). Gestational diabetes and foetoplacental vascular dysfunction. *Acta Physiol.* 232(4): e13671. doi: 10.1111/apha.13671.
- Fato BR, Beard S, Binder NK, Pritchard N, Kaitu'u-Lino TJ, de Alwis N et al. (2023). The Regulation of Endothelin-1 in Pregnancies Complicated by Gestational Diabetes: Uncovering the Vascular Effects of Insulin. *Biomedicines.* 11(10): 2660. doi: 10.3390/biomedicines11102660.
- Filipek A, Jurewicz E. (2018). Preeclampsia - a disease of pregnant women. *Postepy Biochem.* 64(4): 232-229. doi: 10.18388/pb.2018\_146.
- Forzano I, Awisato R, Varzideh F, Jankauskas SS, Cioppa A, Mone P et al. (2023). L-Arginine in diabetes: clinical and preclinical evidence. *Cardiovasc Diabetol.* 22(1): 89. doi: 10.1186/s12933-023-01827-2.
- Hod M, Kapur A, Sacks DA, Hadar E, Agarwal M, Di Renzo GC et al. (2015). The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. *Int J Gynaecol Obstet.* 131(S3): S173-S211. doi: 10.1016/S0020-7292(15)30033-3.
- Knöfler M, Haider S, Saleh L, Pollheimer J, Gamage TKJB, James J. (2019). Human placenta and trophoblast development: key molecular mechanisms and model systems. *Cell Mol Life Sci.* 76(18): 3479-3496. doi: 10.1007/s00018-019-03104-6.
- Mack LR, Tomich PG. (2017). Gestational diabetes. *Obstet Gynecol Clin N Am.* 44: 207-217. doi: 10.1016/j.ogc.2017.02.002.
- Mallick R, Duttaroy AK. (2022). Modulation of endothelium function by fatty acids. *Mol Cell Biochem.* 477(1): 15-38. doi: 10.1007/s11010-021-04260-9.
- Maruhashi T, Higashi Y. (2021). Pathophysiological Association between Diabetes Mellitus and Endothelial Dysfunction. *Antioxidants (Basel).* 10(8): 1306. doi: 10.3390/antiox10081306.
- McKeating DR, Fisher JJ, Perkins AV. (2019). Elemental Metabolomics and Pregnancy Outcomes. *Nutrients.* 11(1): 73. doi: 10.3390/nu11010073.
- Mitchell JA, Kirkby NS. (2019). Eicosanoids, prostacyclin and cyclooxygenase in the cardiovascular system. *Br J Pharmacol.* 176(8): 1038-1050. doi: 10.1111/bph.14167.
- Niringiyumukiza JD, Cai H, Xiang W. (2018). Prostaglandin E2 involvement in mammalian female fertility: ovulation, fertilization, embryo development and early implantation. *Reprod Biol Endocrinol.* 16(1): 43. doi: 10.1186/s12958-018-0359-5.
- Pandey AK, Singhi EK, Arroyo JP, Ikizler TA, Gould ER, Brown J et al. (2018). Mechanisms of VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) Inhibitor-Associated Hypertension and Vascular Disease. *Hypertension.* 71(2): e1-e8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10271.
- Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. (2018). The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 19(11): 3342. doi: 10.3390/ijms19113342.
- Queck A, Thomas D, Jansen C, Schreiber Y, Rüschenbaum S, Praktikno M et al. (2019). Pathophysiological role of prostanoids in coagulation of the portal venous system in liver cirrhosis. *PLoS One.* 14(10): e0222840. doi: 10.1371/journal.pone.0222840.

20. 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. doi: 10.1152/ajpheart.00202.2020.
21. Ristovska EC, Genadieva-Dimitrova M, Todorovska B, Milivojevic V, Rankovic I, Samardziski I 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. doi: 10.2478/prilozi-2023-0032.
22. Sweeting A, Wong J, Murphy HR, Ross GP. (2022). A Clinical Update on Gestational Diabetes Mellitus. *Endocr Rev.* 43(5): 763-793. doi: 10.1210/edrv/bnac003.
23. Szczuko M, Golańska J, Palma J, Ziętek M. (2023). Impact of Selected Eicosanoids in Normal and Pathological Pregnancies. *J Clin Med.* 12(18): 5995. doi: 10.3390/jcm12185995.
24. Wang B, Wu L, Chen J, Dong L, Chen C, Wen Z et al. (2021). Metabolism pathways of arachidonic acids: mechanisms and potential therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther.* 6(1): 94. doi: 10.1038/s41392-020-00443-w.
25. Wang JJ, Wang X, Li Q, Huang H, Zheng QL, Yao Q et al. (2023). Feto-placental endothelial dysfunction in Gestational Diabetes Mellitus under dietary or insulin therapy. *BMC Endocr Disord.* 23(1): 48. doi: 10.1186/s12902-023-01305-6.
26. Yang Y, Le Ray I, Zhu J, Zhang J, Hua J, Reilly M. (2021). Preeclampsia Prevalence, Risk Factors, and Pregnancy Outcomes in Sweden and China. *JAMA Netw Open.* 4(5): e218401. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.8401.
27. Ye W, Luo C, Huang J, Li C, Liu Z, Liu F. (2022). Gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 377: e067946. doi: 10.1136/bmj-2021-067946.
28. Zhou Y, Khan H, Xiao J, Cheang WS. (2021). Effects of Arachidonic Acid Metabolites on Cardiovascular Health and Disease. *Int J Mol Sci.* 22(21): 12029. doi: 10.3390/ijms222112029.

#### Відомості про авторів:

**Явір Владислав Сергійович** — аспірант каф. акушерства, гінекології та неонатології післядипломної освіти Інституту післядипломної освіти НМУ ім. О.О. Богомольця, лікар-акушер-гінеколог, КНП «Київський міський пологовий будинок № 5».

Адреса: м. Київ, просп. В. Лобановського, 2; тел.: (044) 2758077. <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 01.06.2024 р.; прийнята до друку 27.11.2024 р.