

УДК: 618.3-06:616.379-008.64]-056.257-018.74


ЕНДОТЕЛІАЛЬНІ РОЗЛАДИ У ВАГІТНИХ З ОЖИРІННЯМ ТА ГЕСТАЦІЙНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

Лазуренко В.В., Железняков О.Ю., Тertiшник Д.Ю.

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

Вагітність у жінок з ожирінням часто ускладнюється гіпертензивними розладами, Гестаційним Цукровим Діабетом (ГЦД), діабетичною фетопатією. Метою роботи було вивчення ендотеліальних та гормональних показників в крові вагітних з гестаційним цукровим діабетом на тлі ожиріння та їх вплив на виникнення перинатальних ускладнень. 54 вагітних жінки, включені до дослідження, були розподілені на чотири групи: вагітні з ожирінням без ГЦД (n=12), вагітні без ожиріння з ГЦД (n=16), вагітні з ожирінням і ГЦД (n=15), та групу порівняння, до якої включили здорових вагітних без ожиріння (n=11). Вивчали показники ендотеліальної дисфункції, гормони ожиріння, цитокіни, а саме судинноендотеліальний фактор росту (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF), ендотелін-1 (Endothelin-1, ET-1), ендотеліальну азотисту оксидсинтазу (endothelial Nitric Oxide Synthase, eNOS), лептин, адіпонектин, IL-1 β , IL-10. У ході дослідження відзначено зміни ендотеліальних показників у вагітних з ГЦД на тлі ожиріння та тільки ГЦД, які вірогідно відрізнялися від групи вагітних з ожирінням та контрольних показників (p<0,001), що свідчить про можливість розвитку ендотеліальної дисфункції у вагітних під впливом ГЦД. Показники лептину, адіпонектину та IL-10 значно зростають у вагітних з ГЦД на тлі ожиріння. В свою чергу IL-1 β вірогідно відрізняється від контрольних показників тільки у вагітних з ожирінням. Визначення рівнів VEGF, ET-1, eNOS, лептину, адіпонектину, IL-1 β та IL-10 у жінок з ожирінням та гестаційним діабетом вкрай важливе для обрання адекватного алгоритму ведення вагітності та, визначення перинатальних уражень, а за необхідності, індукції пологової діяльності для покращення материнських та перинатальних наслідків.

Ключові слова: вагітність, VEGF, ET-1, eNOS, лептин, адіпонектин.

	Цитуйте українською: Лазуренко ВВ, Железняков ОЮ, Тertiшник ДЮ. Ендотеліальні розлади у вагітних з ожирінням та гестаційним цукровим діабетом. Експериментальна і клінічна медицина. 2024;93(3):12-20. https://doi.org/10.35339/ekm.2024.93.3.lzt
	Cite in English: Lazurenko VV, Zhelezniakov OY, Tertishnyk DY. Endothelial disorders in pregnant women with obesity and gestational diabetes mellitus. Experimental and Clinical Medicine. 2024;93(3):12-20. https://doi.org/10.35339/ekm.2024.93.3.lzt [in Ukrainian].

Відповідальний автор: Лазуренко В.В.
✉ Україна, 61022, м. Харків,
пр. Науки, 4, ХНМУ.
E-mail: vv.lazurenko@knmu.edu.ua

Corresponding author: Lazurenko V.V.
✉ Ukraine, 61022, Kharkiv,
Nauky ave., 4, KhNMU.
E-mail: vv.lazurenko@knmu.edu.ua

© Лазуренко В.В., Железняков О.Ю.,
Тertiшник Д.Ю., 2024

CC BY-NC-SA

© Lazurenko V.V., Zhelezniakov O.Y.,
Tertishnyk D.Y., 2024

Вступ

В деяких країнах на сьогоднішній день частота ожиріння у вагітних за даними різних авторів сягає 25 % [1]. Визначено, що у вагітних з ожирінням під час гестації відмічається більший набір ваги, зростання підшкірної та вісцеральної жирової тканини, в ряді випадків виникає інсулінорезистентність [2]. Вагітність у жінок з ожирінням часто ускладнюється гіпертензивними розладами, Гестаційним Цукровим Діабетом (ГЦД), діабетичною фетопатією, під час пологів підвищується частота оперативного розродження через дистрес плода, слабкість пологової діяльності, клінічно вузький таз та інші [3]. Звертає на себе увагу той факт, що у жінок з ожирінням втричі частіше зустрічається ГЦД [4]. Ожиріння та інсулінорезистентність, притаманна ГЦД, впливають на функцію плаценти [5]. Гіперглікемія матері призводить до гіперглікемії плода, а інсулін впливає на ріст та поділ клітин плода, що призводить до макросомії, діабетичної фетопатії. В свою чергу остання обумовлює акушерські та перинатальні ускладнення, зокрема дистоцію плечиків, травму плечового сплетіння, гіпоглікемію новонародженого. В подальшому можливі захворювання дітей від матерів з ожирінням та ГЦД на метаболічний синдром, цукровий діабет, серцево-судинні хвороби [3].

На сьогодні відомо про генетичні та запальні фактори розвитку ГЦД [6]. Заслуговує уваги вивчення гормонального статусу у пацієток з ожирінням та акушерсько-гінекологічною патологією, які проживають в прифронтовій зоні в умовах військової агресії. Дослідження показало значне підвищення концентрації стресових гормонів (кортизол, вазопресин), зміни гормонів жирової тканини (лептин, адипонектин) та гормонів підшлункової залози (інсулін, С-пептид). Отримані результати продемонстрували

значний вплив ожиріння та ГЦД на вміст вказаних гормонів [7].

З'ясовано, що під час вагітності вміст лептину підвищується за рахунок того, що плацента виробляє лептин і він експресується в оболонках плода та матки. В свою чергу гіперлептинемія вказує на ризик розвитку ГЦД, а гіперінсулінемія ще більше стимулює вироблення лептину. Доведений вплив лептину на ангіогенез і причетність адипонектину до формування нових плацентарних судин. У жінок з ожирінням до вагітності під час гестації визначається значно вища концентрація лептину ніж у жінок без ожиріння. Також виявлено, що плацента крім лептина секретує резистин, має рецептори до адипонектину. Плацента може бути джерелом адипонектину, його експресія регулюється Фактором Некрозу Пухлини, IL -6, лептином.

Рецептори лептину були виявлені в ендотеліальних клітинах кровоносних судин ворсин хоріону вже в 1 триместрі вагітності. Адипонектин посилює диференціацію ендотеліальних клітин пупкової вени і сприяє росту кровоносних судин. У пупковій вені концентрація адипонектину вища, ніж у сироватці крові матері.

Підвищення інсуліну в крові вказує на інсулінорезистентність хворих на ожиріння, особливо у пацієток з 3 ступенем ожиріння. Відомо, що С-пептид відображає рівень ендогенної секреції інсуліна, тому що він утворюється при розпаді проінсуліна, як фрагмент його молекули при відокремленні якого утворюється інсулін. С-пептид дозволяє дати оцінку функціональної активності β -клітин підшлункової залози. Він підвищується при ожирінні за андроїдним типом, пухлинах підшлункової залози, цукровому діабеті 2 типу, прийомі гіпоглікемічних препаратів, синдромі полікієтозних яєчників, знижується при цукровому діабеті 1 типу, у відповідь на вве-

дення інсуліна. Існує кореляція між С-пептидом та гіперліпопротеїнемією та гіпертензією. Підвищення вмісту стресових гормонів (кортизолу та вазопресину) у жінок з ожирінням можна пояснити станом тривожності та психоемоційного навантаження пацієнток, які знаходяться в прифронтовій зоні в умовах військової агресії.

Дослідження ролі ендотеліальних факторів у генезі перинатальних ускладнень у вагітних протягом тривалого часу залишається актуальною проблемою [8]. Було доведено вплив ендотеліальних розладів у вагітних з цукровим діабетом першого типу на розвиток плацентарної дисфункції. Однак у вагітних з ГЦД на тлі ожирінням ендотеліальні маркери не досліджувалися і не вивчався їх вплив на виникнення перинатальних ускладнень, що є актуальним завданням сучасного акушерства.

Мета роботи – вивчення ендотеліальних та гормональних показників в крові вагітних з гестаційним цукровим діабетом на тлі ожиріння та їх вплив на виникнення перинатальних ускладнень.

Матеріали та методи

Дослідження проведено з дотриманням усіх етичних стандартів «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджені Гельсінською декларацією (1964–2013), «Загальної декларації про біоетику та права людини» (UNESCO, 2005) та національного законодавства. Усі пацієнтки отримали вичерпну інформацію щодо дослідження та надали інформовану згоду на участь. Дослідження було проведено на базі КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня», у відділенні патології вагітності.

Для досягнення вказаної мети було обстежено 54 вагітних, які були розподілені на наступні групи: 12 (22,2 %) вагітних з ожирінням склали першу групу, 16 (29,6 %) вагітних з ГЦД склали другу групу, 15 (27,8 %) вагітних з ГЦД на тлі

ожиріння склали третю групу, в четверту (контрольну) групу увійшли 11 (20,4 %) вагітних без ознак акушерської або екстрагенітальної патології. Ожиріння у жінок 1 та 3 груп було діагностовано ще до настання вагітності переважно за даними ІМТ (1 ступеня – [30,0–34,9] кг/м²; 2 ступеня – [35,0–39,9] кг/м²; 3 ступеня – 40 кг/м² та більше). Діагноз ГЦД встановлювали згідно уніфікованому клінічному протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу у дорослих», затверджений Наказом МОЗ України № 1300 від 24 липня 2024 року. Тест на ГЦД проводили на 24–28 тижнях вагітності жінкам, в яких раніше не виявлено ЦД, однокроковою стратегією. Враховували наступні показники ендотеліальної дисфункції: судинноендотеліальний фактор росту (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF), ендотелін-1 (EndoThelin-1, ET-1), ендотеліальну азотисту оксидсинтазу (endothelial Nitric Oxide Synthase, eNOS), гормональні показники (лептин, адіпонектин), вивчали методом імуноферментного аналізу (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay, ELISA) з використанням відповідних наборів реагентів (Німеччина). IL-1β, IL-10 досліджували за допомогою реагентів MyBiosource, Inc. (USA/Canada). Стан плода, наявність плацентарної дисфункції визначали за допомогою УЗД фетоплацентарного комплексу з доплерометрією з використанням апарату "Toshiba (Canon) Xario 200" (Японія). КардіоТокоГрафія (КТГ) з комп'ютерним аналізом виконана з використанням фетального моніторингу з інтерпретацією результатів за критеріями Доусаредмана на апараті Sonicaid Team 3 (Huntleigh Healthcare Ltd, Великобританія). Статистична обробка отриманих даних проведена на ПК за допомогою програми Statistica 10.0 (IBM, USA).

Результати та їх обговорення

Середній вік жінок першої групи склав (33,2±2,5) років, другої – (31,9±

±2,7) років, третьої групи – (34,6±2,9) років, контрольної групи – (28,7±3,1) років. Ожиріння 1 ступеня зустрічалося у 5 вагітних, 2 ступеня – у 24 вагітних, 3 ступеня – у 13 вагітних жінок.

Результати дослідження ендотеліальних факторів в крові обстежених вагітних представлені в таблиці 1.

Виявлене достовірне зниження сироваткового вмісту VEGF у вагітних з ГЦД та ожирінням ([61,5±2,7]) пг/мл та у вагітних з ГЦД ([73,1±3,2]) пг/мл порівняно з вагітними з ожирінням ([84,7±±3,9]) пг/мл (p<0,001) та контрольними показниками ([97,3±4,1]) пг/мл (p<0,001). Також виявлене підвищення показників ET-1 у вагітних з ГЦД та ожирінням ([2,95±0,18]) пг/мл порівняно з жінками контрольної групи ([0,92±0,05]) пг/мл (p<0,001) та вагітними з ожирінням ([1,12±0,11] пг/мл) (p<0,001). При дослідженні було виявлено зниження показника eNOS при ГЦД та ожирінні ([54,7±1,9]) пг/мл, у вагітних з ГЦД ([63,8±1,7]) пг/мл, у контрольній групі – ([87,6±2,3]) пг/мл. Необхідно відзначити зміни ендотеліальних показників у вагітних з ГЦД на тлі ожиріння та тільки ГЦД, які вірогідно відрізнялися від групи вагітних з ожирінням та контрольних показників (p<0,001), що може свідчити

про можливість розвитку плацентарної дисфункції у вагітних під впливом гестаційного цукрового діабету.

Отримані дані вказують на вплив ГЦД на зміни ендотеліальних факторів як у жінок без ожиріння, так із ожирінням. Необхідно відзначити, що у вагітних з ожирінням та ГЦД ендотеліальна дисфункція більш виражена, що може бути використано для ранньої діагностики порушень у фетоплацентарному комплексі з використанням КардіоТокоГрафії (КТГ) з STV (Short-Term Variability, дослідження варіабельності серцевого ритму) та доплерометричного дослідження плода.

За даними КТГ, порушення стану плоду спостерігалися у 2 (15,6 %) жінок з ГЦД на тлі ожиріння та у 1 вагітної з ГЦД. Ультразвукове дослідження фетоплацентарного комплексу у вагітних з ожирінням та ГЦД дозволило визначити основні ультразвукові ознаки діабетичної фетопатії, плацентарної дисфункції, порушень плодового та плодово-плацентарного та матково-плодового кровообігу у 4 вагітних, що потребувало невідкладного розродження.

Отже, зміни ендотеліальних факторів у крові вагітних з цукровим діабетом, зокрема VEGF, ET-1, eNOS, можуть слу-

Таблиця 1. Результати дослідження ендотеліальних факторів в крові обстежених вагітних (n=54)

Показник	Група 1 (ожиріння) (n=12)	Група 2 (ГЦД) (n=16)	Група 3 (ГЦД+ожиріння) (n=15)	Група 4 (контрольна) (n=11)
VEGF, пг/мл	84,7±3,9	73,1±3,2*	61,5±2,7*	97,3±4,1
ET-1, пг/мл	1,12±0,11	1,59±0,16*	2,95±0,18*	0,92±0,05
eNOS, пг/мл	75,3±2,6	63,8±1,7*	54,7±1,9*	87,6±2,3

Примітки:

VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor (судинноендотеліальний фактор росту);

ET-1 – EndoThelin-1 (ендотелін-1);

eNOS – endothelial Nitric Oxide Synthase (ендотеліальну азотисту оксидсинтазу);

* – достовірна різниця результатів з контрольною групою.

гувати ранніми маркерами розвитку плацентарної дисфункції, що потребує негайного обстеження плода та своєчасного розродження з використанням за необхідності індукції пологової діяльності для покращення материнських та перинатальних наслідків.

Враховуючи вплив лептину, адипонектину та ряду інтерлейкінів на розвиток ендотеліальної дисфункції нами проведено їх дослідження, результати якого представлені в таблиці 2.

Зазвичай, спонтанний гіперглікемічний стан розвивається при ГЦД та ожирінні, основними факторами ризику виникнення цього захворювання є розлади в харчуванні, анамнез батьків щодо діабету і малорухливий спосіб життя [9].

Поширеності ожиріння серед жінок репродуктивного віку стає все більш помітною проблемою у світі. Материнське ожиріння асоціюється з підвищеним ризиком акушерських ускладнень, таких як ГЦД, гестаційна гіпертензія, преєкламп-

Таблиця 2. Результати дослідження гормонів жирової тканини та інтерлейкінів в крові обстежених вагітних (n=54)

Показник	Група 1 (ожиріння) (n=12)	Група 2 (ГЦД) (n=16)	Група 3 (ГЦД+ожиріння) (n=15)	Група 4 (контрольна) (n=11)
Лептин, нг/мл	7,12±0,8	13,9±1,3*	18,5±1,6*	4,3±0,5
Адипонектин, нг/мл	2,3±0,4	3,8±0,6*	5,4±0,9*	1,6±0,6
ІЛ-1β, мкг/мл	23,5±2,1*	18,8±1,9	20,1±2,3	14,4±1,3
ІЛ-10, нг/мл	11,4±0,6	28,9±2,5*	26,3±1,7*	10,2±0,4

Примітка: * – достовірна різниця результатів з контрольною групою.

Як видно з таблиці 2 показники лептину, адипонектину та ІЛ-10 значно зростають у вагітних з ГЦД на тлі ожиріння, в свою чергу ІЛ-1β вірогідно відрізняється від контрольних показників тільки у вагітних з ожирінням ([23,5±±2,1]) мкг/мл). Отже вказані гормони та цитокіни можуть впливати на виникнення ГЦД у жінок з ожирінням та їх необхідно враховувати при плануванні ведення вагітності та пологів.

Обговорення

Вагітність – один із найскладніших фізіологічних процесів, на тлі якого відбуваються складні біохімічні та фізіологічні зміни. Під час вагітності спостерігаються деякі метаболічні порушення, зокрема гестаційний цукровий діабет, який вражає приблизно 14 % вагітних у всьому світі.

Ожиріння, великий гестаційний вік, передчасні пологи [10]. Ожиріння матері пов'язане з підвищеною захворюваністю та смертністю, як матері, так і новонародженого, з тривалими наслідками у вигляді серцево-судинних, метаболічних та неврологічних розладів [11].

Ожиріння призводить до хронічного запалення, у результаті якого відбувається активна секреція фактора некрозу пухлини, прозапальних інтерлейкінів, лептину, вісфатину та адипокінів. Секрецію інсуліну та його чутливість контролюють адипокіни. Взаємодія між прозапальними та протизапальними цитокінами підтримує нормальний метаболізм між матір'ю та плодом під час здорової вагітності. Вагітні з ожирінням вивільняють більше прозапальних цитокінів, що призводить до метаболічного дисба-

лансу, наприклад, резистентності до інсуліну у матері та плода [6]. Хоча етіопатогенетичні механізми, що лежать в основі несприятливих подій, пов'язаних з ожирінням у матерів, залишаються нез'ясованими, часто повідомляється про порушення функції ендотелію, високий кров'яний тиск та підвищене запалення [12].

В останні роки нерозгалужений плацентарний ангиогенез був визнаний причиною незадовільного стану судин серед вагітних з ожирінням, тому дослідники зосередилися на факторі росту ендотелію судин (VEGF), який відіграє важливу роль у механізмах, що лежать в основі плацентарного ангиогенезу та васкулогенезу. Недавні дослідження довели, що аномальний ангиогенез може призвести до ГЦД та зміни метаболізму глюкози в крові. Також спостерігається збільшення ваги плаценти у жінок із ГЦД порівняно зі здоровою жінкою [13]. Збільшена концентрація VEGF індукує гіперваскуляризацію плаценти а, крім того, стан гіперглікемії створює окислювальний стрес, що призводить до високої секвестрації Активних Форм Кисню (АФК) і оксиду азоту (NO), які відіграють важливу роль у фетоплацентарній ендотеліальній дисфункції, що призводить до метаболічних ускладнень під час ГЦД. Синтез VEGF посилюється при взаємодії аденозину або аденозину агоніст аденозинового рецептора, тим самим запускаючи фосфорилування eNOS. Передбачається, що проліферація та міграція клітин посилюються через підвищену експресія eNOS, утворення NO та нітрування тирозину [14].

Під час вагітності нормальні функції ендотелію перебудовуються через структурні зміни товщини, жорсткості та проникності стінок судин, і ще більше погіршуються через підвищену запальну та протромботичну активності за наявності ожиріння у матері. В імуногістологічному порівнянні плаценти між 14 вагіт-

ними з ожирінням і 6 вагітних з нормальною вагою (контрольна група), Dubova E.A. et al. [15] повідомили про суттєве підвищення експресії VEGF у контрольній групі та зниження – в групі з ожирінням. Аналогічно у дослідженні 30 вагітних жінок з Індексом Маси Тіла (ІМТ) не менше 30 і 25 вагітних з ІМТ 25 або нижче, Estemberg D. et al. продемонстрували значно підвищені рівні венозного VEGF в контрольній групі і дійшли висновку, що ожиріння пов'язане зі зниженням VEGF під час вагітності [16]. Janbakhshov T. et al. визначили, що при збільшенні ІМТ на 1 показник VEGF знижувався на 0,81 [12].

Ендотелін-1 – найпотужніший із відомих вазоконстриктивних агентів, тому важливо з'ясувати материнські та неонатальні фактори, що впливають на рівень ендотеліну-1 в сироватці крові. Sarunic A.V. et al. [17] проаналізували рівень ендотеліну-1 в крові при 100 патологічних та 88 нормальних вагітностях, зібрали антропометричні та клінічні дані жінок. Рівень ET-1 у крові матерів значною мірою залежав від діагнозу, терапії та ІМТ, а рівень ET-1 у пуповині – від терміну вагітності, терапії та строку розродження. Позитивна кореляція між ІМТ і рівнем ET-1 свідчить про те, що вагітні жінки з ожирінням мають підвищений ризик розвитку серцево-судинних захворювань. Зворотна залежність між показником Апгар і рівнем пуповинного ET-1 вказує на те, що останній може розглядатися як прогностичний маркер у випадках асфіксії новонароджених.

Реактивність судин залежить від декількох механізмів, у тому числі від локального вивільнення вазоактивних молекул з ендотелію. Ряд захворювань пов'язані зі зниженням здатності цього типу клітин синтезувати потужний місцевий вазодилататор оксид азоту (NO). Крім того, був виявлений потенційний зв'язок між біодоступністю катіонної

амінокислоти L-аргініну, субстрату для NO, та eNOS в ендотелії людини. Таким чином, розкриття механізмів, що лежать в основі порушення регуляції ендотеліального транспорту L-аргініну та синтезу NO (тобто ендотеліального сигнального шляху L-аргінін/NO) в мікро- та макросудинах при захворюваннях дорослої людини (наприклад, гіпертонія, ожиріння, цукровий діабет, інсулінорезистентність), а також при захворюваннях вагітності, що впливають на плід, є предметом активних досліджень [18].

Висновки

Шкідливі наслідки, пов'язані з ГЦД, можуть погіршуватися через материнсь-

ке надфізіологічне збільшення маси тіла матері під час вагітності. Саме тому визначення рівнів ендотеліальних факторів (VEGF, ET-1, eNOS) разом з гормонами жирової тканини (лептин, адипонектин) та інтерлейкінами (IL-1 β , IL-10) у жінок з ожирінням та гестаційним діабетом вкрай важливе для обрання адекватного алгоритму ведення вагітності та визначення перинатальних уражень, а за необхідності, і для індукції пологової діяльності для покращення материнських та перинатальних наслідків.

Конфлікт інтересів відсутній.

Література

1. Creanga AA, Catalano PM, Bateman BT. Obesity in Pregnancy. *N Engl J Med.* 2022; 387(3):248-59. DOI: 10.1056/NEJMra1801040. PMID: 35857661.
2. Dluski DF, Ruzsala M, Rudzinski G, Pozarowska K, Brzuszkiewicz K, Leszczynska-Gorzela B. Evolution of Gestational Diabetes Mellitus across Continents in 21st Century. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(23):15804. DOI: 10.3390/ijerph192315804. PMID: 36497880.
3. Ye W, Luo C, Huang J, Li C, Liu Z, Liu F. Gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2022;377:e067946. DOI: 10.1136/bmj-2021-067946. PMID: 35613728.
4. Sweeting A, Wong J, Murphy HR, Ross GP. A Clinical Update on Gestational Diabetes Mellitus. *Endocr Rev.* 2022;43(5):763-93. DOI: 10.1210/endrev/bnac003. PMID: 35041752.
5. Musa E, Salazar-Petres E, Arowolo A, Levitt N, Matjila M, Sferruzzi-Perri AN. Obesity and gestational diabetes independently and collectively induce specific effects on placental structure, inflammation and endocrine function in a cohort of South African women. *J Physiol.* 2023;601(7):1287-306. DOI: 10.1113/JP284139. PMID: 36849131.
6. Watson Ray G, Zeng Q, Kusi P, Zhang H, Shao T, Yang T, et al. Genetic and inflammatory factors underlying gestational diabetes mellitus: a review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15:1399694. DOI: 10.3389/fendo.2024.1399694. PMID: 38694942.
7. Lakhno I. The Insight into Obstetric Care near the Front Line in Kharkiv. *Acta Medica Lituanica.* 2022;29(2):187-95. DOI: 10.15388/Amed.2022.29.2.10.
8. Avramenko T, Makarenko M, Govsiev D. Regulatory effect of endothelial dysfunction and microcirculation pathology in pregnant women diagnosed with diabetes mellitus. *J Glob Pharm Technol.* 2017;11(9):48-52.
9. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care.* 2018;41(Suppl_1):S13-27. DOI: 10.2337/dc18-S002. PMID: 29222373.
10. Tsakiridis I, Giouleka S, Mamopoulos A, Kourtis A, Athanasiadis A, Filopoulou D, et al. Diagnosis and Management of Gestational Diabetes Mellitus: An Overview of National and International Guidelines. *Obstet Gynecol Surv.* 2021;76(6):367-81. DOI: 10.1097/OGX.0000000000000899. PMID: 34192341.

11. Song X, Wang C, Wang T, Zhang S, Qin J. Obesity and risk of gestational diabetes mellitus: A two-sample Mendelian randomization study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2023;197:110561. DOI: 10.1016/j.diabres.2023.110561. PMID: 36738839.
12. Janbakhshov T, Caglayan E, Acet F, Altunyurt S, Ozer E. Effect of vascular endothelial growth factor on fetal vessels among obese pregnant women. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020;151(2):231-6. DOI: 10.1002/ijgo.13346. PMID: 32790905.
13. Gupta AK, Ravussin E, Johannsen DL, Stull AJ, Cefalu WT, Johnson WD. Endothelial Dysfunction: An Early Cardiovascular Risk Marker in Asymptomatic Obese Individuals with Prediabetes. *Br J Med Med Res.* 2012;2(3):413-23. DOI: 10.9734/bjmmr/2012/1479. PMID: 22905340.
14. Salvolini E, Vignini A, Sabbatinelli J, Lucarini G, Pompei V, Sartini D. et al. Nitric oxide synthase and VEGF expression in full-term placentas of obese women. *Histochem Cell Biol.* 2019;152(6):415-22. DOI: 10.1007/s00418-019-01819-y. PMID: 31552486.
15. Dubova EA, Pavlov KA, Borovkova EI, Bayramova MA, Makarov IO, Shchegolev AI. Vascular endothelial growth factor and its receptors in the placenta of pregnant women with obesity. *Bull Exp Biol Med.* 2011;151(2):253-8. DOI: 10.1007/s10517-011-1302-3. PMID: 22238763.
16. Estemberg D, Kowalska-Koprek U, Brzozowska M, Kus E, Berner-Trabska M, Karowicz-Bilinska A. The assessment of leptin concentration and Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in relation to the body mass index since 20th week of pregnancy. *Ginekol Pol.* 2009;80(5):338-42. PMID: 19548452.
17. Sarunic AV, Cvijanovic O, Dudaric L, Denona B, Vukelic L, Bobinac D, et al. The influence of clinical and anthropometric parameters on the serum levels of the endothelin-1 in pregnant women and their newborns. *Coll Antropol.* 2012;36(2):395-400. PMID: 22856221.
18. Shaheen G, Jahan S, Bibi N, Ullah A, Faryal R, Almajwal A, et al. Association of endothelial nitric oxide synthase gene variants with preeclampsia. *Reprod Health.* 202;18(1):163. DOI: 10.1186/s12978-021-01213-9. PMID: 34321043.

Lazurenko V.V., Zhelezniakov O.Y., Tertyshnyk D.Y.

ENDOTHELIAL DISORDERS IN PREGNANT WOMEN WITH OBESITY AND GESTATIONAL DIABETES MELLITUS

Pregnancy in obese women is often complicated by hypertensive disorders, Gestational Diabetes Mellitus (GDM), diabetic fetopathy. The aim of the study was to investigate endothelial and hormonal parameters in the blood of pregnant women with gestational diabetes mellitus in the setting of obesity and their influence on the occurrence of perinatal complications. The 54 pregnant women included in the study were divided into four groups: obese pregnant women without GDM (n=12), non-obese pregnant women with GDM (n=16), and obese pregnant women with GDM (n=15), who were compared with healthy non-obese pregnant women (n=11). Indicators of endothelial dysfunction, obesity hormones, cytokines, namely Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), EndoThelin-1 (ET-1), eNOS, leptin, adiponectin, IL-1 β , IL-10 were studied. There were changes in endothelial parameters in pregnant women with GDM against the background of obesity and GDM alone, which significantly differed from the group of obese pregnant women and control subjects ($p < 0.001$), indicating the possibility of developing endothelial dysfunction in pregnant women under the influence of GDM. The levels of leptin, adiponectin and IL-10 significantly increased in obese pregnant women with GDM, while IL-1 β significantly differed from the control values only in obese pregnant women. Therefore, these hormones and cytokines may influence the occurrence of GDM in obese

women and should be taken into account when planning pregnancy and childbirth. The harmful effects associated with GDM may be exacerbated by maternal supraphysiological weight gain during pregnancy. That is why determination of VEGF, ET-1, eNOS, leptin, adiponectin, IL-1 β and IL-10 levels in obese women with gestational diabetes is extremely important for choosing an adequate algorithm for pregnancy management and for identifying perinatal lesions, and, if necessary, inducing labour to improve maternal and perinatal outcomes.

Keywords: pregnancy, VEGF, ET-1, eNOS, leptin, adiponectin.

Надійшла до редакції 15.08.2024

Відомості про авторів

Лазуренко Вікторія Валентинівна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри акушерства та гінекології № 2 Харківського національного медичного університету, Україна.

Поштова адреса: Україна, 61022, м. Харків, пр. Науки, 4, ХНМУ.

E-mail: vlazur13@gmail.com

ORCID: 0000-0002-7300-4868.

Железняков Олександр Юрійович – кандидат медичних наук, доцент кафедри акушерства та гінекології № 3 Харківського національного медичного університету, Україна.

Поштова адреса: Україна, 61022, м. Харків, пр. Науки, 4, ХНМУ.

E-mail: ou.zhelezniakov@knmu.edu.ua

ORCID: 0009-0004-4667-9191.

Тертишник Денис Юрійович – доктор філософії, асистент кафедри акушерства та гінекології № 2 Харківського національного медичного університету, Україна.

Поштова адреса: Україна, 61022, м. Харків, пр. Науки, 4, ХНМУ.

E-mail: dy.tertyshnyk@knmu.edu.ua

ORCID: 0000-0003-3942-1016.