

УДК 618.3-06:616.1-018.74:616.379-008.64-037(048.8)
DOI <https://doi.org/10.32782/pub.health.2025.1.15>

Дубик Людмила Василівна,
доктор філософії, галузь знань – 222 Охорона здоров'я,
доцент кафедри акушерства та гінекології
Буковинського державного медичного університету
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8307-1733>

Чернецька Наталія Василівна,
доктор філософії, галузь знань – 222 Охорона здоров'я,
доцент кафедри внутрішньої медицини
Буковинського державного медичного університету
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5156-1313>

Цисар Юлія Василівна,
кандидат медичних наук,
доцент кафедри акушерства та гінекології
Буковинського державного медичного університету
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1940-6695>

ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ ТА ЇЇ ЗНАЧЕННЯ В РОЗВИТКУ ГЕСТАЦІЙНОГО ДІАБЕТУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Анотація. *Актуальність* Гестаційний діабет (далі – ГД) – це порушення вуглеводного обміну, яке вперше діагностується під час вагітності й зазвичай зникає після пологів. Частота ГД варіюється залежно від популяції, критеріїв діагностики та факторів ризику. За критеріями ВООЗ та IADPSG (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups), поширеність може сягати 10–18 %. В Україні та країнах Європи цей показник становить 5–12 %.

Останніми роками є актуальним дослідження взаємозв'язку гестаційного діабету з ендотеліальною дисфункцією, що дасть змогу покращити менеджмент цієї патології.

Мета – провести комплексний аналіз та узагальнити літературні джерела для виявлення основних механізмів розвитку гестаційного діабету за умов ендотеліальної дисфункції.

Матеріали і методи. Було проведено систематичний пошук літератури в базах даних. Дані були згруповані за тематичними напрямками для подальшого аналізу та узагальнення сучасного стану знань.

Результати. Високий рівень глюкози в крові спричиняє підвищене утворення вільних радикалів, що пошкоджують ендотелій і зменшують синтез оксиду азоту (NO) як ключового фактору судинного розслаблення. За ГД розвивається резистентність до інсуліну, що порушує його здатність стимулювати продукцію NO, підсилюючи вазоконстрикцію та ендотеліальну дисфункцію. Дослідження показують, що ET-1 може сприяти розвитку інсулінорезистентності, що є ключовим патогенетичним механізмом гестаційного діабету. Запалення та активація прозапальних цитокінів. У жінок із ГД відзначається підвищений рівень прозапальних факторів (IL-6, TNF- α), що сприяє пошкодженню ендотелію та розвитку судинної дисфункції.

Висновок. Так, гестаційний діабет не лише підвищує ризик ускладнень під час вагітності, а й має довгострокові наслідки, які пов'язані з ендотеліальною функцією. Ця нагальна проблема має вагоме клінічне значення та потребує всебічного, поглибленого дослідження для кращого розуміння її патогенетичних механізмів і можливих терапевтичних підходів.

Ключові слова: вагітність, гестаційний діабет, ендотеліальна дисфункція, монооксид азоту, ендотелін-1.

Dubyk L.V., Chernetska N.V., Tsysar Y.V. Endothelial Dysfunction and Its Role in the Development of Gestational Diabetes (Literature Review)

Abstract. Topicality. Gestational diabetes mellitus (GDM) is a carbohydrate metabolism disorder that is first diagnosed during pregnancy and usually resolves after childbirth. The prevalence of GDM varies depending on the population, diagnostic criteria, and risk factors. According to the WHO and IADPSG (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups) criteria, the prevalence can reach 10–18 %. In Ukraine and European countries, this rate ranges from 5 % to 12 %.

In recent years, the investigation of the relationship between gestational diabetes and endothelial dysfunction has become increasingly relevant, as it may improve the management of this condition.

The goal. To conduct a comprehensive analysis and summarize the literature to identify the main mechanisms of gestational diabetes development under conditions of endothelial dysfunction.

Materials and Methods. A systematic literature search was conducted. The data were grouped by thematic areas for analysis and synthesis of current knowledge.

Results. A high blood glucose level leads to increased production of free radicals, which damage the endothelium and reduce nitric oxide (NO) synthesis, a key factor in vascular relaxation. In GDM, insulin resistance develops, impairing its ability to stimulate NO production, thereby enhancing vasoconstriction and endothelial dysfunction. Studies have shown that ET-1 may contribute to the development of insulin resistance, which is a key pathogenic mechanism of gestational diabetes. Additionally, inflammation and activation of pro-inflammatory cytokines occur. Women with GDM exhibit elevated levels of inflammatory factors (IL-6, TNF- α), which contribute to endothelial damage and vascular dysfunction.

Conclusion. Thus, gestational diabetes not only increases the risk of complications during pregnancy but also has long-term consequences due to endothelial dysfunction. This pressing issue holds significant clinical relevance and warrants comprehensive, in-depth research to better understand its underlying mechanisms and potential therapeutic approaches.

Key words: pregnancy, gestational diabetes mellitus, endothelial dysfunction, nitric oxide, endothelin-1.

Вступ. Гестаційний діабет (далі – ГД) характеризується порушенням толерантності до глюкози, що вперше діагностується саме під час вагітності. Він є одним із найпоширеніших перинатальних ускладнень, а недостатньо ефективне лікування може призвести до серйозних негативних наслідків для здоров'я матері та плода [1, с. 31–32; 2, с. 115].

За останній період частота виявлення ГД в окремих європейських країнах сягнула 20,7 %, а за прогнозами до 2030 року цей показник може зрости до 49,3 % серед вагітних.

У дітей із великою вагою, народжених від матерів з ГД, спостерігається дуже висока частота пологових травм. Фіксуються травми шийного відділу хребта (42 %), гострі порушення мозкового кровообігу (20 %), дисточія плечиків (2,8–5,6 %), переломи ключиці (6–19 %) та параліч Ерба (2,4–7,8 %). Серед новонароджених від жінок із ГД часто діагностують важку асфіксію (1,4–5,3 %), респіраторний дистрес-синдром (5 %), неонатальну гіпоглікемію та метаболічну кардіоміопатію. Одним із найпоширеніших і небезпечних для життя ускладнень є діабетична фетопатія, яка трапляється в 30–60 % випадків. Крім того, перинатальна смертність при гестаційному діабеті в п'ять разів перевищує показники серед загальної популяції [3, с. 6].

Проблема ГД не обмежується лише періодом вагітності: жінки, які перенесли це захворювання, а також їхні нащадки, мають підвищений ризик розвитку серйозних патологій у майбутньому.

Останніми роками з'являються нові дослідження, які пов'язують виникнення ГД й ендотеліальною дисфункцією (далі – ЕД), що може покращити менеджмент даної нозології і корегувати можливі негативні перинатальні наслідки.

Мета і завдання – провести комплексний аналіз та узагальнити літературні джерела для виявлення основних механізмів розвитку гестаційного діабету за умов ендотеліальної дисфункції.

Методи дослідження. Для підготовки оглядової статті здійснено систематичний пошук нау-

кової літератури у базах даних PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar. Після первинного відбору статей за назвою та анотацією проведено повнотекстовий аналіз вибраних джерел. Усі релевантні дані були згруповані за тематичними напрямками та проаналізовані для узагальнення поточного стану знань.

Результати дослідження. Як відомо, ендотелій – це тонкий шар клітин, які вистеляють зсередини судини кровоносного та лімфатичного русла. Відповідно, ці клітини називають ендотеліоцитами й розміщуються в судинній сітці всіх органів, маючи загальну масу приблизно 1,5–1,8 кг і займають площу 6000–7000 м² [4, с. 420; 5]. Ендотелій в організмі людини виконує низку важливих функцій. Ендотелій відіграє важливу роль у взаємодії між різними рідинними компартментами організму, зокрема між кров'ю та міжклітинною рідиною тканин, сприяючи підтримці гомеостазу. Крім того, він виконує функції ендокринного органа, впливаючи на тонус судин, механізми гемостазу, ангиогенез, імунні реакції та міграцію лейкоцитів через судинну стінку. У судинах мікроциркуляторного русла домінує обмінна функція, тоді як у магістральних судинах – метаболічна та синтетична. Окрім безперервного транспорту речовин між кров'ю та тканинами, ендотеліальні клітини також беруть участь у синтезі складників базальної мембрани судин [6]. Ендотелій безперервно зазнає впливу різноманітних факторів, виконуючи роль посередника та регулятора реакції судин на ці стимули [7, с. 908; 8, с. 30], виділяючи як судинозвужувальні агенти (ендотелін-1 (ЕТ-1), ангиотензинперетворювальний фермент, ендопероксидази, ангиотензин II, уротензин II, тромбосан А2, серотонін, арахідонову кислоту, тромбін), так і речовини, що спричиняють їх дилатацію (оксид азоту, простагліцин, брадікінін, гістамін, ацетилхолін, серотонін, ендотеліопохідний гіперполяризовувальний фактор) [9, с. 10–11; 10; 11; 12; с. 35]. Порушення співвідношення цих речовин є ознакою ЕД як етіологічного чинника багатьох пато-

логічних процесів, включно з гіпертензивними розладами, прееклампсією, гестаційним діабетом та ін. [13, с. 743–745]. За тривалого впливі різних пошкоджувальних факторів, як-от гіпоксія, гемодинамічне перевантаження, інтоксикація чи запалення, компенсаторна здатність ендотелію до розширення судин поступово виснажується та зазнає змін. Ці речовини, які за нормальних умов сприяють вазодилатації (взаємодіючи зі специфічними рецепторами ендотелію та стимулюючи вироблення NO), в умовах порушеної функції ендотелію втрачають свою здатність до розслаблення судин або навіть можуть провокувати їх спазм [14, с. 68–74; 15, с. 87–99].

Ендотеліальна дисфункція може виникати як під впливом природних факторів (вік, надмірна маса тіла), так і внаслідок штучних чинників, як-от куріння. Вони здатні порушувати баланс між синтезом й інактивацією ендотеліозалежних факторів, зміщуючи його в бік гіперкоагуляції, яка підвищує ризик переривання вагітності або виникнення прееклампсії [16, с. 81–84].

ЕД часто виявляється при системних хронічних захворюваннях, що супроводжуються ангіопатією, як-от цукровий діабет і гіпертонічна хвороба. Вона також спостерігається при ендотоксикозах, зокрема при гестозі, а також у разі інтоксикацій як ендогенного (ниркова та печінкова недостатність, панкреатит тощо), так й екзогенного походження (куріння, зловживання алкоголем тощо) [17, с. 270].

Нашу увагу привернув ГД і значення ЕД у його маніфестуванні. Не варто забувати, що під час вагітності організм матері характеризується зниженням чутливості тканин до інсуліну. Це явище зумовлено дією плацентарного лактогену разом із гормонами, як-от прогестерон, кортизол і гормон росту. Якщо підшлункова залоза не може адекватно збільшити продукцію інсуліну для подолання цієї природної інсулінорезистентності, розвивається гестаційний діабет. Підвищена інсулінорезистентність призводить до гіперглікемії в матері, що, своєю чергою, стимулює підвищену секрецію інсуліну в плода. З прогресуванням вагітності й збільшенням тижнів гестації чутливість до інсуліну поступово знижується [18, с. 263–275].

Щоб краще зрозуміти етіопатогенетичне підґрунтя зв'язку між ГД і ЕД, можна оцінити таку залежність стосовно цукрового діабету (далі – ЦД). ЦД є одним із досить складних захворювань, за якого значно страждає функція ендотелію, що відіграє важливу роль у його патогенезі. Це захворювання характеризується патологічною гіперваскуляризацією тканин [19, с. 560].

Сучасні наукові погляди на розвиток ендотеліопатії при цукровому діабеті поділяються на дві основні гіпотези. Згідно з першою, ЕД є вторинним явищем, що виникає внаслідок інсулінорезистентності. Вона розвивається під впливом факторів, характерних для цього стану, зокрема гіперглікемії, артеріальної гіпертензії та дисліпідемії.

Інші науковці вважають, що саме порушення функції ендотелію є початковим механізмом, який призводить до розвитку інсулінорезистентності та її ускладнень. Оскільки для зв'язування з рецепторами інсулін має пройти крізь ендотелій і потрапити в міжклітинний простір, первинний дефект ендотеліальних клітин може порушувати цей процес. У такому разі інсулінорезистентність розвивається як вторинний наслідок ЕД [20, с. 2040].

При цьому вважається, що ключовим механізмом розвитку гестаційного діабету є все ж таки ушкодження ендотелію, яке зумовлене двома основними факторами: легким хронічним запаленням та гіперглікемією [21, с. 120].

Монооксид азоту NO та ендотелін -1 є широко відомими маркерами ендотеліальної дисфункції, оскільки вони володіють протилежними ефектами: NO є найсильнішим фактором релаксації, а ET-1 є найсильнішим фактором скорочення, обидва відіграють важливу роль у підтримці вазодилатації та вазоконстрикції мікросудин [22, с. 3342]. Дослідження їх впливу на виникнення гестаційного діабету є досить перспективними й заслуговують на увагу, тому важливо знати властивості цих субстанцій.

При зв'язуванні інсуліну з рецепторами на поверхні судинного ендотелію активується ендотеліальна синтаза оксиду азоту, що стимулює підвищене виділення NO та знижує секрецію (ET-1). Проте за ГД високі рівні глюкози, окислювальний стрес та аномальна адгезія клітин ушкоджують ендотеліальні клітини, що веде до зниження виробництва та вивільнення NO. Унаслідок цього організм відчуває відносну недостатність секреції інсуліну. Крім того, патологічно високі рівні інсуліну безпосередньо впливають на клітини ендотелію, змінюючи їх здатність синтезувати та виділяти як вазодилаторні, так і вазоконстрикторні фактори, а також регулюючи проліферацію та апоптоз. При хронічному запаленні низького ступеня ендотеліоцити зазнають структурних змін, що призводить до підвищення проникності мікросудин, витоку плазми та білків малих молекул, зниження транспорту інсуліну й посилення інсулінорезистентності. Порушення функцій ендотелію також сприяють виникненню гіпертензії, яка, діючи через ренін-ангіотензинову систему, знижує синтез NO і посилює виділення ET-1.

Ці взаємопов'язані процеси поглиблюють ушкодження ендотеліальних клітин і прогресивно посилюють інсулінорезистентність [23, с. 990].

Також важливими маркерами, які вказують на наявність ЕД, є фактор фон Віллебранда (vWF) і антитромбін. Збільшення вивільнення інсуліну при ГД призводить до пошкодження ендотеліоцитів, тому значення vWF та антитромбіну є аномальними – підвищені й знижені відповідно [24, с. 36–40; 25, с. 1330–1334].

Іншою важливою субстанцією можна назвати молекулу адгезії судинних клітин-1 (МАСК-1), головною функцією якої є опосередкування адгезії лімфоцитів, моноцитів, еозинофілів і базофілів до ендотеліального шару судин. Вона також бере участь в ангіогенезі, пошкодженні ендотелію та ін. [26, с. 78–82]. У здорових вагітних жінок рівень МАСК-1 у плазмі значно нижчий, порівняно з вагітними, що мають ГД, що свідчить про його можливу роль у розвитку цього стану. Дослідження також показали, що в плаценті здорових жінок експресія МАСК-1 значно менша, ніж у жінок із ГД, а рівень його експресії в групі ГД має позитивну кореляцію з концентрацією МАСК-1 у плазмі [27, с. 527–528].

Туморнекротичний фактор- α (TNF- α) є активатором ендотеліальних клітин і призводить до збільшення проникності судин та запуску запаль-

ної реакції, що шкодить функції ендотелію. Так, TNF- α виконує роль запального цитокіну, який сприяє розвитку та прогресуванню гестаційного діабету. Доведено, що експресія TNF- α у плацентарній тканині жінок із ГД була значно вищою порівняно з групою фізіологічної вагітності, і ця експресія позитивно корелювала з рівнями TNF- α в плазмі. Збільшення концентрації TNF- α в плаценті може призводити до пошкодження ендотелію плацентарних судин, що в результаті спричиняє плацентарну дисфункцію та погіршує внутрішньоутробний стан плода.

Висновки. У патогенезі гестаційного діабету ендотеліальні клітини судин зазнають пошкоджень через різноманітні фактори, зокрема запальні процеси та окислювальний стрес. Пошкодження ендотеліального шару призводить до розвитку інсулінорезистентності, що сприяє прогресуванню ГД. Проте й виникнення ГД також погіршує стан ендотеліальних клітин судин.

Наведені в статті дані можуть стати важливими для клінічної практики при профілактиці та лікуванні ГД. Однак зміни в цих показниках та їх роль у патогенезі гестаційного діабету ще не повністю вивчені, що вимагає додаткових досліджень і дає змогу науковцям детальніше дослідити цю проблему.

ЛІТЕРАТУРА:

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes care*. 2022. Т. 45, № 1. С. S17–S38.
2. Kautzky-Willer A., Winhofer Y., Kiss H., Falcone V., Berger A., Lechleitner M. Gestationsdiabetes (GDM). *Wien Klin Wochenschr*. 2023. Т. 135, № 1. С. 115–128.
3. Авраменко Т.В., Мелліна І.М., Бикова Л.М. Гестаційний діабет: надання медичної допомоги під час вагітності. *Медичні аспекти здоров'я жінки*. 2019. № 6 (127). С. 5–13.
4. Krüger-Genge A., Block A., Franke R.P., Jung F. Vascular Endothelial Cell Biology: An Update. *Int J Mol Sci*. 2019. Т. 20, № 18. С. 4411–33.
5. Маруніч Р. Ю., Горницька О. В., Гудзенко А. В., Сальник О. О., Грабовський О. О., Березницький Г. К., Макогоненко Є. М. Роль ендотелію в регуляції агрегатного стану крові в нормі, при атеросклерозі та артеріальній гіпертензії. *Фізіол. журн*. 2021. Т. 67, № 3.
6. Kitchens C.S., Konkle B.A., Kessler C.M. Consultative hemostasis and thrombosis. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders. 2013. 840 с.
7. Vita J.A., Keaney J.F. Endothelial function. *Circulation*. 2011. Т. 124, № 25. С. 906–12.
8. Dignat-George F., Boulanger C.M. The many faces of endothelial microparticles. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011. Т. 31, № 1. С. 27–33.
9. Khan A. A., Thomas G. N., Lip G. Y. H., Shantsila A. Endothelial function in patients with atrial fibrillation. *Annals of Medicine*. 2020. Т. 52, № 1–2. С. 1–11. DOI:10.1080/07853890.2019.1711158.
10. Атаман О. В. Патологія: у 2-х т. Вінниця : Нова книга, 2018. URL: nk.in.ua/pdf/1621.pdf
11. Шевчук В. Г., Мороз В. М., Белан С. М. та ін. Фізіологія. Вінниця : Нова книга, 2012. URL: chmnu.edu.ua/wp-content/uploads/2016/07/za-red.-V.G.Shevchuka-Fiziologiya.pdf
12. Chhabra N. Endothelial dysfunction – A predictor of atherosclerosis. *Internet Journal of Medical Update*. 2009. Т. 4, № 1. С. 33–41. URL: <http://www.geocities.com/agnihotrimed>
13. Dubyk L. V., Yuzko O. M., Chernetska N. V., Kolotylo T. R. Early pregnancy and endothelial dysfunction. *Wiadomości Lekarskie*. 2020. Т. LXXIII, № 4. С. 743–745.
14. Madonna R., De Caterina R. Cellular and molecular mechanisms of vascular injury in diabetes. Part I: Pathways of vascular disease in diabetes. *Vasc Pharmacol*. 2011. Т. 54. С. 68–74.
15. Маруніч Р. Ю., Горницька О. В., Гудзенко А. В., Сальник О. О., Грабовський О. О., Березницький Г. К., Макогоненко Є. М. Роль ендотелію в регуляції агрегатного стану крові в нормі, при атеросклерозі та артеріальній гіпертензії. *Фізіол. журн*. 2021. Т. 67, № 3. С. 87–99.

16. Дубик Л. В. Роль системи гемостазу у патогенезі репродуктивних втрат. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2019. № 1. С. 81–84.
17. Colbert J.F., Schmidt E.P. Endothelial and microcirculatory function and dysfunction in sepsis. *Clin Chest Med*. 2016. T. 37, № 2. С. 263–75.
18. Plows J.F., Stanley J.L., Baker P.N., Reynolds C.M., Vickers M.H. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2018. T. 19, № 11. С. 3342.
19. Faber D.R., de Groot P.G., Visseren F.L. Role of adipose tissue in haemostasis, coagulation and fibrinolysis. *Obesity Rev*. 2009. T. 10. С. 554–63.
20. Carcamo-Orive I., Huang N.F., Quertermous T., Knowles J.W. Induced pluripotent stem cell derived endothelial cells in insulin resistance and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017. T. 37, № 11. С. 2038–42.
21. Ristovska E.C., Genadijeva-Dimitrova M., Todorovska B., et al. The Role of Endothelial Dysfunction in the Pathogenesis of Pregnancy-Related Pathological Conditions: A Review. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)*. 2023. 44(2). p. 113–137.
22. Plows J. F., Stanley J. L., Baker P. N., Reynolds C. M., Vickers M. H. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, 2018. 19(11). 3342.
23. He Y., Wu N. Progress in research on gestational diabetes mellitus and endothelial dysfunction markers. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2021. 14. P. 983–999. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S295737>
24. Malyszko J., Tymcio J. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and other hemostatic parameters in patients with essential arterial hypertension. *Pol Arch Med Wewn*. 2008. 118(1–2). P. 36–41.
25. Zhang X., Halvorsen K., Zhang C.Z., Wong W.P., Springer T.A. Mechanoenzymatic cleavage of the ultralarge vascular protein von Willebrand factor. *Science*. 2009. 324(5932). P. 1330–1334. doi:10.1126/science.1170905
26. Zhao L.L., Yang X.Q. Expression and correlation of TNF- α and VCAM-1 in gestational diabetes mellitus. *J Med Res*. 2019. 48(04). P. 78–82.
27. Zhu T.S., Huang D.P. Diagnostic value of combined detection of HbA1c, GA and vascular endothelial injury biomarkers for gestational diabetes mellitus. *Clin Med Eng*. 2017. 24(04). 527–528.

REFERENCES:

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. (2022). Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*, 45(Suppl. 1), S17–S38 [in English].
2. Kautzky-Willer, A., Winhofer, Y., Kiss, H., Falcone, V., Berger, A., & Lechleitner, M. (2023). Gestationsdiabetes (GDM). *Wiener Klinische Wochenschrift*, 135(1), 115–128 [in English].
3. Avramenko, T. V., Mellina, I. M., & Bykova, L. M. (2019). Hestatsiynnyy diabet: nadannya medychnoyi dopomohy pid chas khvoroby [Gestational diabetes: Providing medical care during illness]. *Medychni aspekty zdorov'ya zhinky*, (6)127, 5–13. [in Ukrainian]
4. Krüger-Genge, A., Block, A., Franke, R. P., & Jung, F. (2019). Vascular endothelial cell biology: An update. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(18), 4411–4433 [in English].
5. Marunych, R. YU., Hornyts'ka, O. V., Hudzenko, A. V., Sal'nyk, O. O., Hrabovs'kyi, O. O., Bereznys'kyi, H. K., & Makohonenko, YE. M. (2021). Rol' endoteliyu v rehulyatsiyi ahrehatnoho stanu krovi v normi, pry aterosklerozi ta arterial'niy hipertenzii [The role of the endothelium in the regulation of the aggregation state of blood in normal conditions, in atherosclerosis and arterial hypertension]. *Fiziologichnyi Zhurnal*, 67(3). [in Ukrainian]
6. Kitchens, C. S., Konkle, B. A., & Kessler, C. M. (2013). Consultative hemostasis and thrombosis (3rd ed.). Philadelphia: Elsevier/Saunders [in English].
7. Vita, J. A., & Keaney, J. F. (2011). Endothelial function. *Circulation*, 124(25), 906–912 [in English].
8. Dignat-George, F., & Boulanger, C. M. (2011). The many faces of endothelial microparticles. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 31(1), 27–33 [in English].
9. Khan, A. A., Thomas, G. N., Lip, G. Y. H., & Shantsila, A. (2020). Endothelial function in patients with atrial fibrillation. *Annals of Medicine*, 52(1–2), 1–11. <https://doi.org/10.1080/07853890.2019.1711158> [in English].
10. Ataman, O. V. (2018). Patofiziologiya: u 2-kh t [Pathophysiology: In 2 volumes]. Vinnytsya: Nova knyha. <http://nk.in.ua/pdf/1621.pdf> [in Ukrainian]
11. Shevchuk, V. H., Moroz, V. M., Belan, S. M., ta in. (2012). Fiziologiya [Physiology]. Vinnytsya: Nova knyha. <http://chmnu.edu.ua/wp-content/uploads/2016/07/za-red.-V.G.Shevchuka-Fiziologiya.pdf> [in Ukrainian]
12. Chhabra, N. (2009). Endothelial dysfunction – A predictor of atherosclerosis. *Internet Journal of Medical Update*, 4(1), 33–41. <http://www.geocities.com/agnihotrimed> [in English].
13. Dubyk, L. V., Yuzko, O. M., Chernetska, N. V., & Kolotylo, T. R. (2020). Early pregnancy and endothelial dysfunction. *Wiadomości Lekarskie*, 73(4), 743–745 [in English].
14. Madonna, R., & De Caterina, R. (2011). Cellular and molecular mechanisms of vascular injury in diabetes. Part I: Pathways of vascular disease in diabetes. *Vascular Pharmacology*, 54, 68–74 [in English].
15. Marunych, R. YU., Hornyts'ka, O. V., Hudzenko, A. V., Sal'nyk, O. O., Hrabovs'kyi, O. O., Bereznys'kyi, H. K., & Makohonenko, YE. M. (2021). Rol' endoteliyu v rehulyatsiyi ahrehatnoho stanu krovi v normi, pry aterosklerozi ta arterial'niy hipertenzii [The role of the endothelium in the regulation of the aggregation state of blood in normal conditions, in atherosclerosis and arterial hypertension]. *Fiziologichnyi Zhurnal*, 67(3), 87–99. [in Ukrainian]
16. Dubyk, L. V. (2019). Rol' systemy hemostazu u patogenezi reproductyvnykh vtrat [The role of the hemostasis system in the pathogenesis of reproductive losses]. *Aktual'ni pytannya pediatriyi, akusherstva ta hinekolohiyi*, (1), 81–84. [in Ukrainian]

17. Colbert, J. F., & Schmidt, E. P. (2016). Endothelial and microcirculatory function and dysfunction in sepsis. *Clinics in Chest Medicine*, 37(2), 263–275 [in English].
18. Plows, J. F., Stanley, J. L., Baker, P. N., Reynolds, C. M., & Vickers, M. H. (2018). The pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(11), 3342 [in English].
19. Faber, D. R., de Groot, P. G., & Visseren, F. L. (2009). Role of adipose tissue in haemostasis, coagulation and fibrinolysis. *Obesity Reviews*, 10, 554–563 [in English].
20. Carcamo-Orive, I., Huang, N. F., Quertermous, T., & Knowles, J. W. (2017). Induced pluripotent stem cell derived endothelial cells in insulin resistance and metabolic syndrome. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 37(11), 2038–2042 [in English].
21. Ristovska, E. C., Genadieva-Dimitrova, M., & Todorovska, B., et al. (2023). The role of endothelial dysfunction in the pathogenesis of pregnancy-related pathological conditions: A review. *Prilozi (Makedonska Akademija na Naukite i Umetnostite. Oddelenie za Medicinski Nauki)*, 44(2), 113–137 [in English].
22. Plows, J. F., Stanley, J. L., Baker, P. N., Reynolds, C. M., & Vickers, M. H. (2018). The pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(11), 3342 [in English].
23. He, Y., & Wu, N. (2021). Progress in research on gestational diabetes mellitus and endothelial dysfunction markers. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, 14, 983–999. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S295737> [in English].
24. Malyszko, J., & Tymcio, J. (2008). Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and other hemostatic parameters in patients with essential arterial hypertension. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*, 118(1–2), 36–41 [in English].
25. Zhang, X., Halvorsen, K., Zhang, C. Z., Wong, W. P., & Springer, T. A. (2009). Mechanoenzymatic cleavage of the ultralarge vascular protein von Willebrand factor. *Science*, 324(5932), 1330–1334. <https://doi.org/10.1126/science.1170905> [in English].
26. Zhao, L. L., & Yang, X. Q. (2019). Expression and correlation of TNF- α and VCAM-1 in gestational diabetes mellitus. *Journal of Medical Research*, 48(4), 78–82 [in English].
27. Zhu, T. S., & Huang, D. P. (2017). Diagnostic value of combined detection of HbA1c, GA and vascular endothelial injury biomarkers for gestational diabetes mellitus. *Clinical Medical Engineering*, 24(4), 527–528 [in English].