

УДК 618.11-008.64:577.175.328

DOI: 10.12737/article\_59acd99e659491.06031226

**АНГИОГЕННЫЙ ДИСБАЛАНС В ПАТОГЕНЕЗЕ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЛУТЕИНОВОЙ ФАЗЫ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ПЕРВИЧНОЙ ОЛИГОМЕННОРЕЕЙ В ПУБЕРТАТНОМ ПЕРИОДЕ****Д.С.Лысяк, Т.С.Быстрицкая, К.Ю.Стокоз**

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95*

**РЕЗЮМЕ**

Цель исследования – изучить роль ангиогенной системы в патогенезе недостаточности лютеиновой фазы у женщин репродуктивного возраста с первичной олигоменореей в пубертатном периоде. В сравнительном аспекте со здоровыми женщинами (контрольная группа) изучено состояние гемодинамики в яичниковых артериях и в артериях стромы яичников у 30 женщин репродуктивного возраста с первичной олигоменореей в пубертатном периоде (основная группа). Состояние ангиогенной системы изучено по показателям сосудисто-эндотелиального фактора роста (СЭФР) и его рецептора (СЭФР-Р1) в сыворотке крови. Установлено, что у 10 женщин основной группы овуляторный менструальный цикл сопровождался недостаточностью лютеиновой фазы, концентрация прогестерона в сыворотке крови была в 1,7 раза ниже ( $27,41 \pm 3,10$  нмоль/л), чем у женщин контрольной группы ( $47,64 \pm 4,19$  нмоль/л;  $p < 0,001$ ). У женщин с недостаточностью лютеиновой фазы концентрация СЭФР ( $11,17 \pm 6,18$  пг/мл) и ангиогенный коэффициент СЭФР/СЭФР-Р1 (0,76) были в 2 раза ниже, чем у женщин контрольной группы ( $209,06 \pm 20,41$  пг/мл; 1,52) и у женщин с первичной олигоменореей в пубертатном периоде с полноценной лютеиновой фазой ( $237,98 \pm 24,67$  пг/мл; 1,44). Скорости кровотока в яичниковой артерии и в сосудах стромы яичника с доминантным фолликулом не отличались от показателей противоположного яичника и были ниже по сравнению с показателями у женщин контрольной группы. Разработана модель прогнозирования формирования функционально активного желтого тела. Таким образом, снижение ангиогенного потенциала и дисбаланс в ангиогенной системе яичника с доминантным фолликулом является одним из звеньев в патогенезе недостаточности лютеиновой фазы у женщин репродуктивного возраста с первичной олигоменореей в пубертатном периоде. Увеличение концентрации СЭФР в 2 раза и ангиогенного коэффициента более 1,0 обеспечивает адекватный ангиогенез в доминантном фолликуле и формирование полноценного желтого тела.

*Ключевые слова: лютеиновая недостаточность, ангиогенный коэффициент, доплерометрия.*

**SUMMARY****ANGIOGENIC IMBALANCE IN THE****PATHOGENESIS OF THE LUTEAL PHASE INSUFFICIENCY IN WOMEN IN A REPRODUCTIVE AGE WITH PRIMARY OLIGOMENORRHEA IN PUBERTY****D.S.Lysyak, T.S.Bystritskaya, K.Yu.Stokoz**

*Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation*

The purpose of the research was to study the role of the angiogenic system in the pathogenesis of the luteal phase insufficiency in women in reproductive age with primary oligomenorrhea in the pubertal period. In a comparative aspect with healthy women (the control group), the hemodynamics in the ovarian arteries and in the arteries of the ovarian stroma in 30 women in reproductive age with primary oligomenorrhea in the pubertal period (the study group) was studied. The angiogenic system was studied by the indices of the vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor (VEGFR1) in the blood serum. It was found out that in 10 women of the studied group the ovulatory menstrual cycle was accompanied by luteal phase insufficiency; the serum progesterone concentration was 1.7 times lower ( $27.41 \pm 3.10$  nmol/L) than in the control group ( $47.64 \pm 4.19$  nmol/L,  $p < 0.001$ ). In women with luteal phase insufficiency, the VEGF concentration ( $11.17 \pm 6.18$  pg/ml) and the angiogenic coefficient of VEGF/VEGFR1 (0.76) were 2 times lower than in the control group ( $209.06 \pm 20.41$  pg/ml; 1.52) and in women with primary oligomenorrhea in the pubertal period with a full luteal phase ( $237.98 \pm 24.67$  pg/mL; 1.44). The blood flow velocities in the ovarian artery and in the vessels of the ovarian stroma with the dominant follicle did not differ from the parameters of the opposite ovary and were lower in comparison with those of the control group. A model for predicting the formation of a functionally active yellow body has been developed. Thus, the reduction of the angiogenic potential and imbalance in the angiogenic ovary system with a dominant follicle is one of the links in the pathogenesis of luteal phase insufficiency in women in reproductive age with primary oligomenorrhea in the pubertal period. 2 times increase of the VEGF concentration and of angiogenic coefficient by more than 1.0 provides adequate angiogenesis in the dominant follicle and the formation of a full-valued yellow body.

*Key words: luteal insufficiency, angiogenic coefficient, dopplerometry.*

Демографическая политика в Российской Федерации направлена на увеличение рождаемости за счет численности женщин репродуктивного возраста, укрепления репродуктивного здоровья, снижения материнской и младенческой смертности. В этой связи состояние репродуктивного здоровья женского населения является основной медико-социальной проблемой. Гинекологические заболевания у женщин формируются в пубертатном периоде, который характеризуется становлением репродуктивной системы, и наиболее уязвим со стороны эндогенных и экзогенных факторов. В структуре гинекологической патологии у подростков в Российской Федерации первое место занимают расстройства менструации, которые составляют 4925,2 на 100000 девочек-подростков [5].

В первые годы после менархе ановуляцию можно выявить у 40-50% девушек, что отражает особенности формирования репродуктивной системы девушки и не является патологией. Формирование устойчивого регулярного менструального цикла происходит в течение 1,5-2 лет [1]. У женщин репродуктивного возраста с расстройствами менструации в пубертатном периоде выявлено снижение овариального резерва [3], синдром поликистозных яичников, бесплодие [1].

Анализ современной литературы свидетельствует о том, что сосудисто-эндотелиальный фактор роста (СЭФР) и его рецепторы играют важную роль в циклических изменениях яичников. Стимулируя ангиогенез, васкулогенез и увеличивая проницаемость сосудистой стенки, СЭФР и его рецепторы обеспечивают нормальный фолликулогенез, образование и развитие желтого тела [4, 6]. Концентрация СЭФР в сыворотке крови является индикатором патологического фолликулогенеза у женщин с различными формами бесплодия [2].

В фолликулах яичника и в желтом теле образуется несколько ангиогенных факторов. Первостепенное значение ангиогенеза в яичнике придается СЭФР. Экспрессия СЭФР в фолликуле зависит от его размера. Ингибирование данного фактора приводит к замедлению ангиогенеза и сопровождается отсутствием в яичнике зрелых антральных фолликулов. Высокая экспрессия СЭФР в начале лютеиновой фазы имеет важное значение для развития капиллярной сети с высокой плотностью в желтом теле и повышения сосудистой проницаемости в середине фазы. Достоверно изучив роль СЭФР, можно будет понять феномен лютеиновой недостаточности, а манипулируя ангиогенезом – лечить бесплодие или контролировать рождаемость [9].

Цель исследования – изучить роль ангиогенной системы в патогенезе недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ) у женщин репродуктивного возраста с первичной олигоменореей в пубертатном периоде.

#### Материалы и методы исследования

Проведено комплексное обследование 30 женщин репродуктивного возраста с первичной олигоменореей в пубертатном периоде (основная группа). Контрольную группу составили 30 женщин репродуктивного

возраста с правильным ритмом менструации.

Критерии исключения: избыточная масса тела, гиперандрогения, болезни органов репродуктивной системы (синдром поликистозных яичников, эндометриоз, лейомиома матки, опухоли яичников, острый или обострение хронического воспалительного процесса, злокачественные новообразования), прием комбинированных оральных контрацептивов в течение последних трех месяцев до проводимого исследования.

Концентрация антимюллера гормона (АМГ) определялась в сыворотке крови на 2-5 день менструального цикла, прогестерона – на 20-24 день. Определение концентрации СЭФР и рецептора СЭФР-Р1 проводилось в преовуляторный период на 11-14 день менструального цикла с помощью наборов «Human VEGF-A. Platinum ELISA» и «Human sVEGF R1/Flt-1». Ультразвуковое исследование органов малого таза с доплерометрией яичниковой артерии и сосудов стромы яичника проводилось на 11-14 и 20-24 дни менструального цикла на ультразвуковом аппарате Voluson 730 Expert с доплерометрической приставкой (General Electric, США).

Математическая и статистическая обработка проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica 6.0. Все данные представлены как среднее арифметическое и ошибка средней арифметической ( $M \pm m$ ). Оценку статистической значимости различий производили с использованием параметрического t-критерия Стьюдента для независимых выборок. При анализе меры зависимости между показателями использовался коэффициент корреляции Пирсона. Различия во всех случаях оценивали как статистически значимые при  $p < 0,05$ . При построении ROC-кривой рассчитывались чувствительность (%), специфичность (%) и площадь под кривой (AUC).

#### Результаты исследования и их обсуждение

Средний возраст пациенток основной группы составил  $22,57 \pm 0,32$  года, контрольной –  $22,34 \pm 0,31$  года (от 19 до 32 лет) и достоверно не отличался.

У женщин основной группы средний возраст менархе составил  $12,82 \pm 0,13$  года. Менструальная функция в пубертатном периоде характеризовалась умеренными кровяными выделениями в течение  $4,86 \pm 0,12$  дней, средний интервал между менструациями составил  $61,57 \pm 4,69$  дней (45-120 дней). У всех женщин к началу проводимого исследования установился правильный ритм менструации, по ультразвуковой эхографии регистрировался овуляторный менструальный цикл.

Концентрация прогестерона в сыворотке крови у женщин основной группы была статистически значимо ниже ( $27,41 \pm 3,10$  нмоль/л), чем у женщин контрольной группы ( $47,64 \pm 4,19$  нмоль/л;  $p < 0,001$ ). У 10 (33,3%) женщин основной группы концентрация прогестерона была ниже референсных значений (10-89 нмоль/л). Следует отметить, что концентрация АМГ в сыворотке крови у женщин основной группы была выше ( $6,07 \pm 0,45$  пг/мл), чем в контрольной группе ( $4,70 \pm 0,28$

пг/мл;  $p < 0,05$ ), но в пределах референсных значений (2,9-8,2 пг/мл).

Концентрация СЭФР в сыворотке крови у женщин основной (227,36±20,55 пг/мл) и контрольной (209,06±20,41 пг/мл) групп достоверно не отличалась. Экспрессия рецептора СЭФР-Р1 у женщин основной группы была статистически значимо выше (182,48±15,56 пг/мл), чем в контрольной группе (141,84±5,09 пг/мл;  $p < 0,05$ ). Наилучшим образом баланс в системе ангиогенных/антиангиогенных факторов представляет коэффициент отношения СЭФР/СЭФР-Р1 – ангиогенный коэффициент, который в контрольной группе составил 1,52.

В преовуляторный период суммарный объем обоих яичников у женщин с основной группы был достоверно больше (17,24±1,54 см<sup>3</sup>), чем в контрольной

группе (12,98±0,72 см<sup>3</sup>;  $p < 0,05$ ). Число фолликулов в обоих яичниках также превышало показатели контрольной группы (19,73±1,17 против 15,45±0,75;  $p < 0,01$ ), но их средний диаметр был меньше (5,47±0,21 против 6,42±0,24 мм;  $p < 0,01$ ).

Как видно из таблицы, у женщин контрольной группы скорости кровотока в яичниковой артерии и в сосудах стромы яичника с доминантным фолликулом выше, чем на противоположной стороне ( $p < 0,05$ ). У женщин основной группы скорости кровотока в аналогичных сосудах достоверно ниже, чем в контрольной группе ( $p < 0,05$ ), и с противоположной стороной значимо не отличались. Индексы сосудистого сопротивления в яичниковой артерии и сосудах стромы яичника в преовуляторный период у женщин обследуемых групп достоверно не отличались.

Таблица

**Скорости кровотока и индексы сосудистого сопротивления в сосудах яичника в преовуляторный период у женщин обследуемых групп**

Показатели		Контрольная группа (n=30)	Основная группа (n=30)
Яичниковая артерия			
На стороне яичника с доминантным фолликулом	Vmax (см/сек)	40,29±3,62	29,32±2,03; $p < 0,05$
	Vmin (см/сек)	7,85±0,86	6,05±0,48
	ИР (усл.ед.)	1,16±0,36	0,79±0,02
	ПИ	1,33±0,05	1,31±0,05
На стороне яичника без доминантного фолликула	Vmax (см/сек)	31,47±2,23; $p_1 < 0,05$	28,15±2,08
	Vmin (см/сек)	5,51±0,46; $p_1 < 0,05$	5,42±0,61
	ИР (усл.ед.)	0,81±0,01	0,80±0,02
	ПИ	1,40±0,04	1,36±0,04
Сосуды стромы яичника			
На стороне яичника с доминантным фолликулом	Vmax (см/сек)	19,34±1,33	14,87±0,98; $p < 0,05$
	Vmin (см/сек)	7,78±0,41	5,82±0,50; $p < 0,01$
	ИР (усл.ед.)	0,58±0,02	0,58±0,02
	ПИ	0,83±0,05	0,88±0,04
На стороне яичника без доминантного фолликула	Vmax (см/сек)	16,38±1,37	12,70±0,72
	Vmin (см/сек)	5,84±0,49; $p_1 < 0,01$	4,98±0,37
	ИР (усл.ед.)	0,61±0,02	0,60±0,02
	ПИ	0,93±0,05	0,88±0,03

*Примечание:*  $p$  – степень достоверности различий показателей основной группы и контрольной группы;  $p_1$  – между яичником с доминантным фолликулом с противоположной стороной. Vmax – максимальная систолическая скорость кровотока, Vmin – минимальная диастолическая скорость кровотока, ИР – индекс резистентности, ПИ – пульсационный индекс.

При интегральной оценке межсистемных взаимоотношений регуляции кровотока в яичнике между СЭФР-Р1 и гемодинамическими показателями в сосудах стромы яичника на стороне доминантного фолликула у женщин основной группы установлена хорошая обратная корреляционная зависимость с индексом резистентности ( $r = -0,738$ ;  $p = 0,023$ ) и средняя обратная

мера зависимости с пульсационным индексом ( $r = 0,697$ ;  $p = 0,037$ ).

Наличие корреляционных взаимоотношений между ангиогенными факторами роста, показателями гемодинамики и наступлением беременности установлено и другими авторами [7, 10].

Мы разделили основную группу на две когорты: 20

женщин с полноценной лютеиновой фазой (ПФЛ) и 10 женщин с недостаточностью лютеиновой фазы (НЛФ), у которых концентрация прогестерона в сыворотке крови была менее 10 нмоль/л (рис. 1). У женщин с НЛФ концентрация СЭФР в сыворотке крови была в 2 раза ниже, чем у женщин с ПФЛ ( $p < 0,001$ ) и контрольной группы ( $p < 0,01$ ). Концентрация СЭФР-Р1 у жен-

щин с ПФЛ превышала показатели контрольной группы ( $p < 0,01$ ) и женщин с НЛФ ( $p < 0,05$ ) в 1,5 раза. Ангиогенный коэффициент у женщин с НЛФ составил 0,76, что статистически значимо меньше, по сравнению с контрольной группой (1,52;  $p < 0,01$ ) и женщин с ПФЛ (1,44;  $p < 0,05$ ).

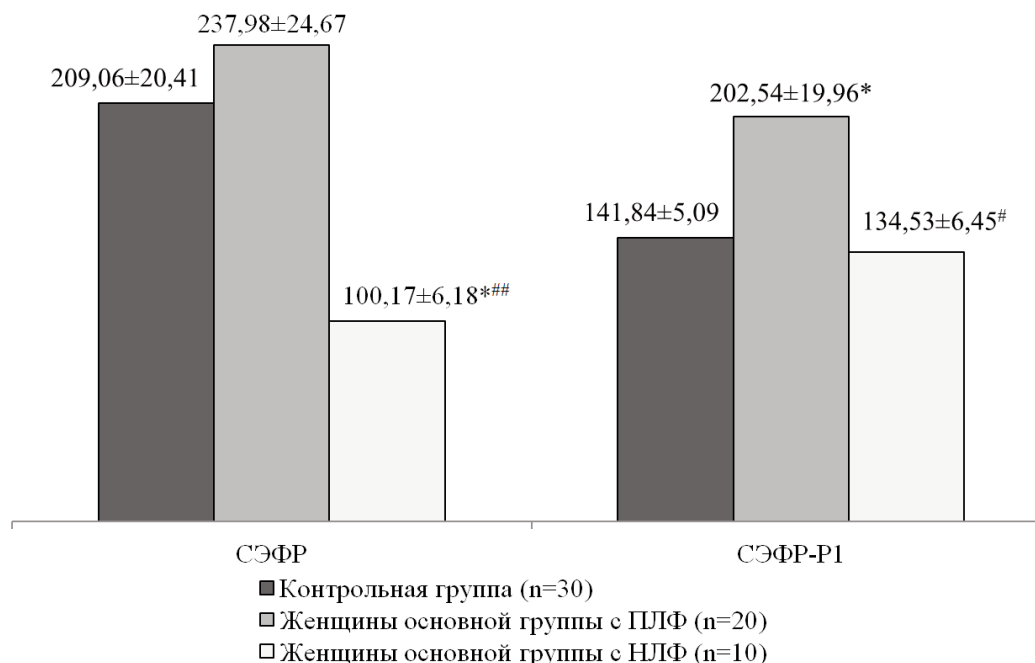


Рис. 1. Концентрация ангиогенных факторов роста в сыворотке у женщин обследуемых групп (пг/мл).

Примечание: \* – разница достоверна по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,01$ ), # – разница достоверна между подгруппами основной группы (# –  $p < 0,05$ ; ## –  $p < 0,001$ ).

Распределение основной группы женщин на две когорты в зависимости от концентрации прогестерона позволило нам установить значимость ангиогенных факторов роста и ангиогенного коэффициента в патогенезе лютеиновой недостаточности (рис. 2).

У женщин репродуктивного возраста с первичной олигоменореей в пубертатном периоде овуляторный менструальный цикл сопровождался снижением концентрации прогестерона в сыворотке крови. При ультразвуковом исследовании яичников визуализировалось большее число фолликулов с меньшим средним диаметром по сравнению с контрольной группой. Это проявлялось увеличением концентрации АМГ в сыворотке крови. При увеличении объема яичников возникают гемодинамические нарушения: скорости кровотока в яичниковой артерии и сосудах стромы яичника с растущим доминантным фолликулом статистически значимо ниже, чем в контрольной группе и не отличаются от скоростей кровотока в противоположном яичнике без доминантного фолликула. Снижение скоростей кровотока в яичнике с доминантным фолликулом обуславливает ухудшение перфузии тканей и уменьшение насыщения кислородом, что требует формирования нового капиллярного русла.

Это возможно за счет СЭФР и его рецепторов, которые стимулируют ангиогенез, васкулогенез и увеличивая проницаемость сосудистой стенки, обеспечивают

нормальный фолликулогенез [6].

Улучшение яичниковой гемодинамики обусловлено усиленной экспрессией СЭФР-Р1, который статистически значимо выше, чем в контрольной группе и имеет обратную корреляционную зависимость с индексом резистентности и пульсационным индексом в сосудах стромы яичника, т.е. способствует снижению сосудистого сопротивления и усилению кровоснабжения яичниковой ткани.

Для нормального ангиогенеза необходим и сам СЭФР, который взаимодействовал бы с рецептором. У женщин с первичной олигоменореей в пубертатном периоде концентрация СЭФР не отличалась от женщин контрольной группы. Однако в подгруппе пациенток с ПФЛ уровень СЭФР был статистически значимо выше, чем у женщин с НЛФ и соотношение СЭФР/СЭФР-Р1 было близким к контрольной группе, что способствовало нормальному ангиогенезу. У женщин с НЛФ концентрация СЭФР и соотношение СЭФР/СЭФР-Р1 были статистически значимо ниже, чем у женщин с ПФЛ, что указывает на дисбаланс в ангиогенной системе яичника. В такой ситуации не происходит достаточного взаимодействия СЭФР с его рецептором, что приводит к нарушению ангиогенеза в яичнике с доминантным фолликулом и в дальнейшем проявляется НЛФ.



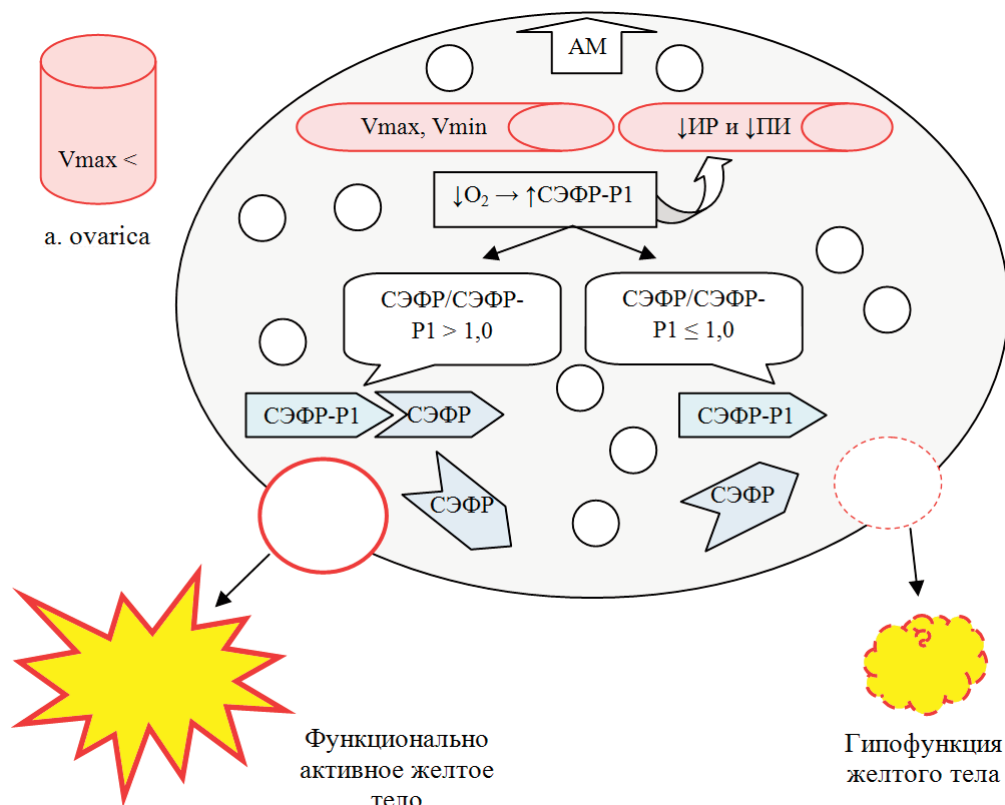


Рис. 2. Патогенез недостаточности лютеиновой фазы у женщин репродуктивного возраста с первичной олигоменореей в пубертатном периоде.

В эксперименте установлено, что введение СЭФР-Р1 в фолликул приводило к ановуляции либо к формированию желтого тела со сниженной секрецией прогестерона [8].

Коэффициент СЭФР/СЭФР-Р1 использовали в прогнозировании формирования функционально активного желтого тела у женщин с первичной олигоменореей в пубертатном периоде. Эффективность модели прогнозирования оценивалась при помощи ROC-анализа. Площадь под ROC-кривой  $AUC=0,744$  ( $p=0,013$ ), чувствительность 100%, специфичность 56,2%. Оптимальное соотношение чувствительности и специфичности при значении СЭФР/СЭФР-Р1  $\leq 1,0$ . Адекватный ангиогенез в яичнике с доминантным фолликулом возможен при ангиогенном коэффициенте более 1,0.

Таким образом, одним из патогенетических механизмов НЛФ у женщин репродуктивного возраста с первичной олигоменореей в пубертатном периоде является снижение ангиогенного потенциала и дисбаланс в ангиогенной системе яичника с доминантным фолликулом. Увеличение концентрации СЭФР в 2 раза и ангиогенного коэффициента более 1,0 обеспечивает адекватный ангиогенез в доминантном фолликуле яичника и формирование полноценного желтого тела.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Буралкина Н.А., Уварова Е.В. Параметры овариального резерва у девочек-подростков с нарушением ритма менструаций // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2013. Т.50, №3. С.42.

2. Герилевич Л.А., Салмина А.Б., Егорова А.Т., Базина М.И., Моргун А.В., Сыромятникова С.А. Роль маркеров ангиогенеза у пациенток с различными формами бесплодия в программах вспомогательных репродуктивных технологий // Проблемы репродукции. 2013. №5. С.60–63.

3. Гурьева В.А., Куракина В.А., Волощенко Л.Г. Оценка овариального резерва и прогностической значимости повреждающих факторов у девочек-подростков с вторичной аменореей // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2012. №3. С.33–41.

4. Стрижаков А.Н., Пирогова М.Н., Шахламова М.Н., Волощук И.Н., Смирнов А.А. Роль сосудисто-эндотелиального фактора роста и его рецепторов в овариальном ангиогенезе и апоплексии яичника // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2014. Т.13, №5. С.40–47.

5. Сухих Г.Т., Шувалова М.П., Фролова О.Г., Ратушняк С.С., Гребенник Т.К., Рябинкина И.Н., Долгушина Н.В. Государственная политика в области охраны здоровья матери и ребенка: долгосрочные перспективы развития // Акушерство и гинекология. 2013. №5. С.4–9.

6. Fisher T.E., Molskness T.A., Villeda A., Zelinski M.B., Stouffer R.L., Xu J. Vascular endothelial growth factor and angiopoietin production by primate follicles during culture is a function of growth rate, gonadotrophin exposure and oxygen milieu // Hum. Reprod. 2013. Vol.28, №12. P.3263–3270.

7. Gad Al-Rab M.T., Mohammed A.-B.F., Hassan M.M., Razeq M.A. Three-dimensional power Doppler in-

dices of ovarian stromal blood flow and serum vascular endothelial growth factor after laparoscopic ovarian drilling in women with polycystic ovary syndrome // *Middle East Fertility Society Journal*. 2015. Vol.20, №3. P.138–143.

8. Hazzard T.M., Xu F., Stouffer R.L. Injection of soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 into the preovulatory follicle disrupts ovulation and subsequent luteal function in rhesus monkeys // *Endocrine*. 2002. Vol.67, №4. P.1305–1312.

9. Kaczmarek M.M., Schams D., Ziecik A.J. Role of vascular endothelial growth factor in ovarian physiology – an overview // *Reprod. Biol*. 2005. Vol.5, №2. P.111–136.

10. Orief Y.I., Elzaher Karkor T.A., Saleh H.A., El Hadidy A.S., Badr N. Comparative evaluation of vascular endothelial growth factor-A expression in pre-ovulatory follicular fluid in normogonadotrophic and endometriotic patients undergoing assisted reproductive techniques // *Middle East Fertility Society Journal*. 2014. Vol.19, №4. P.248–261.

#### REFERENCES

1. Buralkina N.A., Uvarova E.V. Parameters of the ovarian reserve in adolescent girls with menstrual disorders. *Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov* 2013; 50(3):42 (in Russian).

2. Gerilovich L.A., Salmina A.B., Egorova A.T., Bazina M.I., Morgun A.V., Syromiatnikova S.A. The role of angiogenesis markers in assisted reproductive technology programs in patients with different forms of infertility. *Problemy reproduktivnoy meditsiny* 2013; 5:60–63 (in Russian).

3. Gurieva V.A., Kurakina V.A., Voloshchenko L.G. Ovarian reserve assessment and prognostic significance of damaging factors in adolescent girls with secondary amenorrhea. *Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov* 2012; 3:33–41 (in Russian).

4. Strizhakov A.N., Pirogova M.N., Shakhlamova

M.N., Voloshchuk I.N. The role of the vascular endothelial growth factor and its receptors in ovarian angiogenesis and ovarian apoplexy. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii* 2014; 13(5):40–47 (in Russian).

5. Sukhikh G.T., Shuvalova M.P., Frolova O.G., Ratushnyak S.S., Grebennik T.K., Ryabinkina I.N., Dolgushina N.V. National maternal and child health care policy: Long-term development prospects. *Akusherstvo i ginekologiya* 2013; 5:4–9 (in Russian).

6. Fisher T.E., Molskness T.A., Villeda A., Zelinski M.B., Stouffer R.L., Xu J. Vascular endothelial growth factor and angiopoietin production by primate follicles during culture is a function of growth rate, gonadotrophin exposure and oxygen milieu. *Hum. Reprod.* 2013; 28(12):3263–3270.

7. Gad Al-Rab M.T., Mohammed A.-B.F., Hassan M.M., Razek M.A. Three-dimensional power Doppler indices of ovarian stromal blood flow and serum vascular endothelial growth factor after laparoscopic ovarian drilling in women with polycystic ovary syndrome. *Middle East Fertility Society Journal* 2015; 20(3):138–143.

8. Hazzard T.M., Xu F., Stouffer R.L. Injection of soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 into the preovulatory follicle disrupts ovulation and subsequent luteal function in rhesus monkeys. *Endocrine* 2002; 67(4):1305–1312.

9. Kaczmarek M.M., Schams D., Ziecik A.J. Role of vascular endothelial growth factor in ovarian physiology – an overview. *Reprod. Biol*. 2005; 5(2):111–136.

10. Orief Y.I., Elzaher Karkor T.A., Saleh H.A., El Hadidy A.S., Badr N. Comparative evaluation of vascular endothelial growth factor-A expression in pre-ovulatory follicular fluid in normogonadotrophic and endometriotic patients undergoing assisted reproductive techniques. *Middle East Fertility Society Journal* 2014; 19(4):248–261.

Поступила 05.04.2017

Контактная информация

Денис Сергеевич Лысяк,

кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета,

Амурская государственная медицинская академия,

675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95.

E-mail: denis\_lysyak@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Denis S. Lysyak,

MD, PhD, Associate Professor of Department of Obstetrics and Gynecology,

Amur State Medical Academy,

95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: denis\_lysyak@mail.ru