

ОГЛЯДИ

РОЛЬ СУДИННО-ЕНДОТЕЛІАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТУ В ПАТОГЕНЕЗІ СИНДРОМУ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ (огляд літератури та власні спостереження)*

Архипкіна Т. Л.¹, Караченцев Ю. І.¹, Любимова Л. П.¹, Абдуллаєв Р. Я.², Бондаренко В. О.¹

¹ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків;

²Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, м. Харків

tanya_arhipkina@hotmail.com

Сьогодні в умовах демографічної кризи на Україні особливого медико-соціального значення набуває проблема безпліддя жінок репродуктивного віку [1]. Сучасні класифікації виділяють декілька форм жіночого безпліддя, серед яких ендокринне спостерігається в 35–40% випадків [2]. Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) є одним з поширених ендокринних порушень у жінок репродуктивного віку [3]. Незважаючи на багатофакторність розвитку СПКЯ з залученням різних органів і систем, зокрема гіпоталамо-гіпофізарного комплексу, оваріальних та екстраоваріальних факторів, ця патологія супроводжується насамперед зміною структури і функції яєчників. Останнім часом в якості однієї з причин порушення фолікулогенезу розглядається неадекватний ангіогенез. Вважається, що вивчення особливостей ангіогенезу і факторів, які

впливають на процеси росту і дозрівання фолікулів дозволить краще зрозуміти причини репродуктивної дисфункції жінок зі СПКЯ і виявити додаткові резерви для підвищення ефективності сучасних методів відновлення фертильності.

Для формування і розвитку повноцінного домінуючого фолікула, необхідним є забезпечення його достатньою кількістю біологічно активних речовин і кисню, які надходять шляхом пасивної дифузії зі стромальних судин. Кровоносні судини розвиваються з мезодерми, а їх стінки, в більшості своїй, складаються з декількох шарів: внутрішня оболонка — інтима, сформована шаром ендотеліальних клітин; середній шар — медіа, складається з декількох шарів парієтальних клітин, гладком'язових клітин в великих судинах та тонкого шару періцитів і мікросудин; зовнішній шар великих судин —

*Роботу виконано в межах планової наукової тематики ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» «Визначення ролі ендотеліальної дисфункції в розвитку порушень системи репродукції та обґрунтування підходів до їх терапії» (державний реєстраційний № 0114U001201).

Установою, що фінансує дослідження, є НАМН України.

Автори гарантують повну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 20.09.2016.

адвентиція, складається з вільної сполучної тканини, містить в собі дрібні кровonosні судини і нерви [4]. Необхідно зазначити, що в процесі вивчення фолікулогенезу найбільша увага приділяється вивченню функції ендотелію судин. Це можна пояснити тим, що ендотелій є активним ендокринним органом, який дифузно розсіяний по всіх тканинах. Одна з основних функцій ендотелію полягає в збалансованому виділенні регуляторних субстанцій, які визначають цілісну роботу системи кровообігу [5].

Ендотелій є відповідальним за все, що відбувається в середині судини: регулювання тонуусу судинної стінки, підтримання суспензійної стабільності крові, забезпечення балансу локальних запальних, вільнорадикальних, метаболічних і проліферативних реакцій, але найцікавіше й найважливіше полягає в його саморегуляції. Так, для забезпечення кожного процесу ендотелій виробляє речовини, що відповідають за діаметрально протилежні ефекти, наприклад фактори росту та інгібітори факторів росту судин, прозапальні та протизапальні цитокіни [6].

Розвиток судинної системи здійснюється в результаті двох процесів — васкулогенезу та ангиогенезу. Васкулогенез являє собою процес формування кровотворних судин з ендотеліальних клітин-попередників *in situ*, які мігрують і зливаються з іншими клітинами-попередниками у капіляри та диференціюються в клітини ендотелію, формуючи нові судини [7, 8].

Ангиогенез являє собою процес подовження вже сформованих судин за рахунок проростання нових капілярів, що включає в себе активацію ендотеліальних клітин, деградацію міжклітинного матриксу, проліферацію та міграцію ендотеліоцитів і створення первинних судинних структур з підвищеною проникністю. Наступним етапом відбувається стабілізація та «дорослішання» первинних судинних структур за рахунок залучення клітин другого типу: перицитів та гладком'язових клітин, в наслідок чого створюється складна тривимірна судинна мережа [7]. В нормі в організмі людини процеси ангиогенезу відбуваються з помірною інтенсивністю і активуються лише при реге-

нерації пошкоджених тканин, реканалізації тромбів, ліквідації вогнищ запалення та при інших подібних процесах відновлення, а також при рості та розвитку організму [9].

Окрема галузь вивчення фізіологічного ангиогенезу — це гінекологія, так як ангиогенез є невід'ємною частиною циклічних перетворень в яєчниках. Ангиогенез необхідний для нормального росту ембріональних і постнатальних тканин, проліферації ендометрія, дозрівання фолікула і жовтого тіла в яєчнику, загоєння ран, коллатералізації, викликані ішемією [10]. На сьогодні виділено понад 20 факторів, які стимулюють або пригнічують процеси ангиогенезу, причому, деякі з них, в залежності від рівня, можуть бути як індукторами так і інгібіторами одночасно [7, 11]. До стимуляторів ангиогенезу належать: судинний ендотеліальний фактор росту (Vascular endothelial growth factor, VEGF), фактор росту фібробластів, ангиогенін, епідермальний фактор росту, тромбоцитарний фактор росту, трансформуючі фактори росту α та β , інсулін подібний фактор росту-1, оксид азоту, інтерлейкін-8 та неспецифічні фактори, такі як матриксні металопротеїнази. До інгібіторів ангиогенезу відносять ендостатин, розчинні рецептори VEGF, тромбоспондин, ангиостатин, вазостатин, рестін, інгібітори матриксних металопротеїназ. Безпосередній контроль процесу утворення нових капілярів здійснюється завдяки скоординованій дії індукторів та інгібіторів ангиогенезу [12]. В нормальних умовах секреція тканинних інгібіторів ангиогенезу домінує над секрецією індукторів [13].

Основним стимулюючим фактором ангиогенезу при фізіологічних та патологічних станах є нестача кисню. Гіпоксія стимулює утворення більшості ангиогенних факторів і, перш за все, основного регулятора ангиогенезу як в ембріональному, так і в постнатальному періоді розвитку організму — VEGF та його рецепторів [14]. VEGF розглядається як мультифункціональний цитокін, що являє собою гомодімерний глікопротеїн з молекулярною масою 45 кДа та складається з 26 амінокислот. Сімейство VEGF має декілька підгруп і містить як мінімум 9 ізоформ VEGF-A, 4 ізоформи PlGF (placental growth factor),

2 ізоформи VEGF-B та інші білки. Члени сімейства VEGF мають схожу біологічну активність, але істотно відрізняються за біологічною доступністю [15]. Найбільше значення для ангіогенезу має група факторів VEGF-A, по іншому звана як VPF (vascular permeability factor), а точніше — ізоформа VEGF-A165 [16]. Однією з особливостей VEGF-A165 вважається посилення проникності судин, що є додатковим механізмом неоангіогенезу [17].

VEGF виявлено в яєчниках, плаценті, нирках, печінці та мозку ембріона, в сироватці крові й синовіальній рідині. Цей цитокін продукується різними типами клітин — макрофагами, фібробластами, лімфоцитами, поліморфноядерними ендотеліальними і гладком'язовими клітинами, остеобластами, мезенгіальними клітинами клубочків нирок, тромбоцитами і кератиноцитами [18]. Рівень експресії VEGF прогресивно зменшується після народження та є мінімальним в більшості тканин дорослих, за винятком місць активного ангіогенезу, таких як яєчники, матка і шкіряний покрив (ріст волосся). Однак експресія VEGF реіндукується під час патологічного ангіогенезу (ішемія міокарда, запалення, атеросклеротичні бляшки і пухлини) [19].

Роль VEGF в організмі людини подвійна. З одного боку, він необхідний для стабільності ендотелію і фізіологічного неоангіогенезу. З іншого боку, VEGF грає провідну роль в патологічному ангіогенезі при пухлинних захворюваннях і є протизапальним цитокіном, що індукує активність макрофагів та ендотелію [20, 21]. Результати наукових досліджень останніх років виявили тісний взаємозв'язок між процесами ангіогенезу і активністю факторів росту при нормальних і патологічних станах жіночої репродуктивної системи [22, 23]. Показано, що VEGF є одним з найважливіших факторів, які стимулюють судинний ріст в яєчниках і забезпечують швидке зростання капілярної мережі під час росту та селекції фолікулів, формування і функціонування жовтого тіла [24, 25]. Формування індивідуальної капілярної системи відбувається навколо кожного фолікула і в залежності від ступеня розвитку і проникності судин, шляхом

пасивної дифузії з клітин стромы фолікули отримують необхідні біологічно активні речовини, воду, кисень. Кожен зрілий фолікул володіє розгалуженою системою кровопостачання. Вибір лідируючого фолікула залежить від якості його кровопостачання і функціонування капілярів. Таким чином, домінуючий фолікул характеризується виразною васкуляризацією і високою концентрацією VEGF. Проте, стан кровопостачання фолікула на кожній окремій стадії розвитку багато в чому залежить не лише від VEGF та його рецепторів, а також від властивостей ендотелію та балансу ендотеліальних факторів, що контролюють тонус судин [26].

Основним джерелом вироблення VEGF в репродуктивній системі жінки є гранульозні клітини, тека-клітини фолікулів та фолікулярна рідина [27]. Його експресія в клітинах гранульози і прилеглої до неї теки починається на стадії преантральних фолікулів і збігається з початком гормонально-чутливої фази фолікулогенезу, а особливу роль набуває під час зростання домінуючого фолікула і жовтого тіла [28, 29]. У жінок відбуваються циклічні зміни в рівнях VEGF в різні фази менструального циклу, що вказує на значення ангіогенезу в фізіології яєчника. Припускають, що експресія VEGF регулюється лютеїнізуючим гормоном (ЛГ) та саме це сприяє циклічним змінам овариального ангіогенезу [30]. Однак, крім цього ЛГ може мати безпосередній вплив і на ангіогенез. В дослідженнях *in vitro*, показано, що ЛГ стимулює продукцію VEGF гранулезними клітинами приматів та корів [31, 32]. У той же час дані отримані *in vivo* були менш переконливими й вказували на те, що ЛГ призводить до незначного та короткочасного підвищення VEGF або взагалі не робить ніякого впливу [33]. Хоча взаємозв'язок між ЛГ і VEGF до кінця не вивчено, було відмічено підвищення інтрафолікулярного рівня VEGF під час овуляції, а пік концентрації сягав безпосередньо на початку лютеїнової фази [34].

Фактори росту є медіаторами як естрогенів, так і прогестерону за рахунок ауто- та паракринної дії, що сприяє регуляції процесів проліферації і диференціації в ендомет-

рії. Ендометрій під впливом факторів росту трансформується не тільки за рахунок змін його структури, а й завдяки особливостям васкуляризації, що дуже важливо для повноцінної інвазії трофобласта. Значення VEGF в ендометрії встановлено в дослідженнях, як на моделях тварин, так і у людини [35].

VEGF має значення для репродуктивної системи, а дефекти ангиогенезу можуть сприяти виникненню різних дисфункцій, в тому числі ановуляції та безпліддя, невиношування вагітності, синдрому гіперстимуляції та розвитку новоутворень в яєчнику [36].

Нещодавні дослідження показали наявність підвищеного рівня VEGF в сироватці крові і фолікулярній рідині у хворих зі СПКЯ [37]. VEGF в фолікулярній рідині грає важливу роль в дозріванні фолікулів і впливає на якість ооцитів, а це в свою чергу відображається на ефективності запліднення і якості розвитку ембріонів у хворих зі СПКЯ [38]. Висловлюється припущення, що збільшення концентрації циркулюючого VEGF у жінок зі СПКЯ може бути не тільки через збільшення числа клітин гранульози, які активно його секретують, а також через підвищення секреторного потенціалу кожної клітини гранульози [39]. У своїй роботі N. Ferrara показав, що при СПКЯ VEGF відіграє допоміжну роль в ангиогенезі та, можливо, бере участь у формуванні кіст [40]. E. J. Lee і співавт. пояснили високі рівні VEGF поліморфізмом гена VEGF і дійшли до висновку, що експресія та активність VEGF може бути істотно пов'язана з патогенезом СПКЯ [41].

В даний час не викликає сумніву, що VEGF відіграє значну роль в процесі патогенезу у хворих зі СПКЯ. Однак у вітчизняній літературі публікації на цю тему практично відсутні, а наявні дані зарубіжних авторів нечисленні та суперечливі [42, 43].

Тому метою нашої роботи було дослідити вміст VEGF в сироватці крові молодих жінок хворих на СПКЯ і визначити його зв'язок з гормональними і ультразвуковими показниками та маркерами ендотеліальної дисфункції.

У клініці ДУ ІПЕП обстежено 100 жінок — у віці від 18 до 24 років (середній

вік $21,4 \pm 0,2$ років). Основну групу склали 80 жінок, яким, на підставі критеріїв Роттердамського консенсусу 2003 року (хронічна ановуляція, гіперандрогенія, ехографічні ознаки полікістозних яєчників), встановлено діагноз СПКЯ [44]. Контрольну групу склали 20 здорових жінок з нормальною менструальною та дітородною функцією.

У всіх обстежених було виключено наявність соматичної патології: захворювання печінки, легенів, патологію щитоподібної залози, гіперпролактинемію, вроджену дисфункцію кори наднирників, ознаки серцево-судинної патології.

Індекс маси тіла (ІМТ) по G. Brey розраховували за формулою: маса тіла (кг)/довжина тіла (m^2) [45]. Для дослідження гормонального стану за допомогою наборів для імуноферментного аналізу визначали базальні рівні ЛГ та фолікулостимулюючого (ФСГ) гормонів, загального тестостерону (Т) (набори фірми «Алкор Био», Росія), естрадіолу (E_2), імунореактивного інсуліну (ІІ), (набори фірми DRG, США), антимюллерового гормону (АМГ) (фірма DSL, США). Вимірювання рівня секреції гормонів проводили в сироватці крові на 2–3 день менструального циклу на аналізаторі «Stat Fax 3100» виробництва США.

Для визначення в сироватці крові рівня ендотеліну (ЕТ-1) використовували імуноферментний набір для кількісного визначення ендотеліну (1–21) («БиоХимМак», Росія), рівня гомоцистеїну (ГЦ) — набір «Architect system» (Німеччина). Для визначення в сироватці крові рівня VEGF використовували імуноферментний набір «Human VEGF» фірми Invitrogen (США).

Біофізичні методи вивчення яєчників були представлені трансвагінальним ультрасонографічним дослідженням (УЗД) з доплерометричним визначенням яєчникового кровотоку на 5–7 день менструального циклу за допомогою апарату Philips HD-11 з використанням вагінальних датчиків які працюють в частотному діапазоні від 4 до 9 МГц у тріплексному режимі. Об'єм яєчників розраховували на підставі трьох вимірювань за формулою: $V = 0,523 \cdot L \cdot W \cdot T$, де L — довжина, W — ширина, T — товщина. СПКЯ

діагностували за умов збільшення обсягу яєчників понад 9 см³ та наявність периферичних гіпоехогенних структур (фолікулів) діаметром 6–10 мм (в одному зрізі мало бути понад 8 фолікулів, що не розвиваються, за відсутності ознак росту домінантного фолікула) [46].

При доплерометричному дослідженні оцінювали такі показники як максимальна систолічна швидкість кровотоку (МСШК) та індекс резистентності (ІР).

Хворі зі СПКЯ були розподілені на дві групи: першу групу склали 40 жінок з нормальною масою тіла (ІМТ $21,4 \pm 0,3$ кг/м²), другу групу — 40 пацієток з надмірною вагою та ожирінням І-ІІ ст. (ІМТ $28,9 \pm 0,7$ кг/м²).

Проведені дослідження відповідають морально-етичним нормам та принципам Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи та відповідних законів України щодо дотримання прав людини.

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням пакета статистичних розрахунків «STATISTICA». Аналіз передбачав оцінку нормальності розпо-

ділу досліджуваних змінних за допомогою тесту Колмогорова-Смірнова, розраховувалися основні статистичні параметри ряду: Me, Q₂₅, Q₇₅. Значимість відмінностей визначали з використанням U-критерія Вілкінсона-Манна-Уїтні. Для виявлення зв'язку між показниками використовували рангову кореляцію Спірмена та регресійний аналіз. Розбіжності вважалися статистично значущими при $p < 0,05$.

При проведенні аналізу гормонального гомеостазу у хворих зі СПКЯ встановлено суттєво більш високу концентрацію ЛГ ($p < 0,01$), Т ($p < 0,01$), ІРІ ($p < 0,001$), ЕТ-1 ($p < 0,01$), ГЦ ($p < 0,001$) та знижену ФСГ ($p < 0,01$), Е₂ ($p < 0,001$), АМГ ($p < 0,001$) порівняно зі здоровими жінками (табл. 1). Подібні зміни спостерігались у пацієток зі СПКЯ незалежно від маси тіла (табл. 2).

Оцінка ультразвукових параметрів яєчників у жінок зі СПКЯ вказувала на значне збільшення їх об'єму ($p < 0,001$) та кількості антральних фолікулів ($p < 0,001$) відносно показників контрольної групи та не виявила вірогідних розбіжностей між даними показ-

Т а б л и ц я 1

Гормональні, біохімічні та ультразвукові показники хворих зі СПКЯ

Показник	Хворі зі СПКЯ (n = 80)			Група контролю (n = 20)			p
	Me	Q ₂₅	Q ₇₅	Me	Q ₂₅	Q ₇₅	
VEGF, пг/мл	206,9	163,2	260,4	73,0	60,4	100,7	< 0,001
ЕТ-1, фмоль/мл	1,31	0,99	2,43	0,83	0,64	1,02	< 0,05
Гомоцістеїн, мкмоль/л	10,8	9,3	12,5	8,9	7,2	9,6	< 0,001
АМГ, нг/мл	13,3	10,5	15,8	4,3	3,9	5,4	< 0,001
ЛГ, МО/л	14,9	11,4	18,1	8,7	5,8	14,9	< 0,01
ФСГ, МО/л	5,2	4,5	6,9	8,0	6,6	10,1	< 0,01
Т, нмоль/л	3,6	3,0	4,2	2,8	1,9	3,5	< 0,01
Е ₂ , нмоль/л	0,21	0,19	0,25	0,30	0,20	0,33	< 0,001
ІРІ, мКОД/мл	16,5	13,1	22,4	11,9	9,3	13,3	< 0,001
Об'єм яєчників, см ³	14,5	12,9	18,6	6,4	5,5	7,2	< 0,001
Кількість фолікулів	14,0	12,0	17,0	6,0	5,5	7,0	< 0,001
МСШ, см/с	18,9	15,1	23,0	9,9	8,4	11,6	< 0,001
ІР	0,60	0,54	0,69	0,56	0,53	0,61	< 0,05

Примітка. p — значущість відмінностей між жінками зі СПКЯ та групою контролю.

никами в обох групах жінок зі СПКЯ (див. табл. 2).

Під час дослідження кровопосточання яєчників в першу фазу менструального циклу кровоток вдалося візуалізувати у 77 (96,3%) хворих зі СПКЯ та 11 (55%) здорових. У пацієток зі СПКЯ спостерігалось підвищення МСШК ($p < 0,001$) та ІР ($p < 0,05$) відносно показників обстежених контрольної групи (див. табл. 1, 2).

В результаті проведеної роботи встановлено статистично значуще підвищення рівня VEGF ($p < 0,001$) в сироватці крові молодих пацієток хворих на СПКЯ в порівнянні з показниками здорових жінок (див.

табл. 1). При цьому не виявлено відмінностей ($p > 0,05$) в концентрації VEGF у обстежених зі СПКЯ з нормальною масою тіла та з надмірною вагою і ожирінням (див. табл. 2). Беручи до уваги отримані результати, можна припустити, що ожиріння є не єдиним фактором, який призводить до підвищення VEGF у жінок зі СПКЯ.

В літературі висловлюється припущення, що збільшення експресії VEGF у пацієнтів зі СПКЯ є вторинним відносно високих рівнів ЛГ в сироватці крові [47], оскільки саме підвищення ЛГ при СПКЯ, може призводити до активації факторів ангіогенезу, зокрема VEGF, та, відповідно, до збільшен-

Т а б л и ц я 2

Гормональні, біохімічні та ультразвукові показники хворих зі СПКЯ з нормальною та надлишковою вагою, (Me, Q_{25} , Q_{75})

Показник	Перша група (n = 40)	Друга група (n = 40)	Група контролю (n = 20)	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
VEGF, пг/мл	210,0 152,2–257,1	206,9 188,1–275,1	73,0 60,4–100,7	> 0,05	< 0,001	< 0,001
ЕТ-1, фмоль/мл	1,08 1,01–2,37	1,57 0,98–3,09	0,83 0,64–1,02	> 0,05	< 0,05	< 0,05
Гомоцистеїн, мкмоль/л	10,4 8,9–11,7	10,9 9,5–12,9	8,18 7,2–9,6	> 0,05	< 0,001	< 0,001
АМГ, нг/мл	12,7 10,2–16,6	13,3 10,5–15,7	4,34 3,9–5,4	> 0,05	< 0,001	< 0,001
ЛГ, МО/л	13,7 11,5–17,5	15,0 10,9–18,7	8,7 5,8–14,9	> 0,05	< 0,01	< 0,001
ФСГ, МО/л	5,6 3,6–7,2	5,2 4,6–6,7	8,02 6,6–10,1	> 0,05	< 0,001	< 0,001
Т, нмоль/л	3,5 2,5–4,3	3,6 3,2–4,2	2,8 1,9–3,5	> 0,05	< 0,05	< 0,001
Е ₂ , нмоль/л	0,2 0,18–0,25	0,23 0,2–0,26	0,3 0,2–0,33	< 0,05	< 0,01	< 0,01
ІРІ, мкОД/мл	14,6 12,4–18,8	18,4 16,2–27,3	11,9 9,3–13,3	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Об'єм яєчників, см ³	14,5 12,9–18,0	14,5 12,8–19,1	6,4 5,5–7,2	> 0,05	< 0,001	< 0,001
Кількість фолікулів	14,0 12,0–16,5	15,0 13,0–17,5	6,0 5,5–7,0	> 0,05	< 0,001	< 0,001
МСШ, см/с	19,0 14,7–23,0	18,2 15,0–22,0	9,9 8,4–11,6	> 0,05	< 0,001	< 0,001
ІР	0,6 0,54–0,69	0,59 0,55–0,63	0,56 0,53–0,60	> 0,05	< 0,05	< 0,05

Примітка. p_{1-2} — значущість відмінностей між першою та другою групами; p_{1-3} — значущість відмінностей між першою групою та групою контролю; p_{2-3} — значущість відмінностей між другою групою та групою контролю.

ня васкуляризації строми [48]. У той же час питання щодо впливу ЛГ на швидкість кровотоку залишається суперечливим. Отримані нами данні не відрізняються від існуючих у літературі та вказують на те, що при СПКЯ концентрація ЛГ в сироватці крові збільшена [38]. Однак, на відміну від інших дослідників [49], ми не виявили кореляційної залежності між високими рівнями ЛГ та VEGF ($p > 0,05$). Отримані результати узгоджуються з даними тих науковців, які вважають, що ЛГ є важливою патофізіологічною характеристикою СПКЯ, але збільшення VEGF на пряму не пов'язане з підвищеною секрецією ЛГ, оскільки ЛГ схильний до значних коливань за часом і кількістю. Крім

того підвищена концентрація ЛГ спостерігається лише у 40 % хворих зі СПКЯ [50].

R. Agrawal стверджує, що підвищений рівень VEGF може бути також пов'язаний з гіперінсулінемією, оскільки виробництво VEGF лотейнзалежними клітинами гранулози посилюється в результаті синергічної взаємодії між ЛГ і ІРІ [39]. Зважаючи на те, що багато жінок зі СПКЯ мають гіперінсулінемію, то підвищена секреція VEGF у них може бути її наслідком [42]. У обстежених нами пацієнток компенсаторна гіперінсулінемія мала місце в 55 % випадків в першій групі та в 92,5 % в другій групі, а прямий кореляційний зв'язок між ІРІ та VEGF ($p < 0,05$) виявлено лише в групі

Т а б л и ц я 3

Кореляція VEGF з різними показниками у обстежених жінок зі СПКЯ в залежності від кількості антральних фолікулів

Показник	Перша група ($n = 40$)					
	< 15 фолікулів ($n = 21$)			> 15 фолікулів ($n = 19$)		
	R^2	r	p	R^2	r	p
ЕТ-1, фмоль/мл	0,312	0,541	< 0,05	0,359	0,578	< 0,05
Гомоцистеїн, мкмоль/л	0,431	0,518	< 0,05	0,484	0,632	< 0,05
АМГ, нг/мл	0,070	0,221	> 0,05	0,397	0,676	< 0,05
ЛГ, МО/л	0,011	0,241	> 0,05	0,012	0,161	> 0,05
Е ₂ , нмоль/л	0,001	0,183	> 0,05	0,064	0,171	> 0,05
Т, нмоль/л	0,094	0,397	> 0,05	0,317	0,464	< 0,05
ІРІ, мкОД/мл	0,323	0,382	> 0,05	0,051	0,324	> 0,05
	Друга група ($n = 40$)					
	< 15 фолікулів ($n = 21$)			> 15 фолікулів ($n = 19$)		
	R^2	r	p	R^2	r	p
ЕТ-1, фмоль/мл	0,387	0,621	< 0,05	0,476	0,688	< 0,05
Гомоцистеїн, мкмоль/л	0,355	0,528	< 0,05	0,392	0,612	< 0,05
АМГ, нг/мл	0,129	0,398	> 0,05	0,348	0,545	< 0,05
ЛГ, МО/л	0,013	0,085	> 0,05	0,031	0,281	> 0,05
Е ₂ , нмоль/л	0,001	0,120	> 0,05	0,004	0,061	> 0,05
Т, нмоль/л	0,027	0,141	> 0,05	0,169	0,534	< 0,05
ІРІ, мкОД/мл	0,293	0,492	< 0,05	0,098	0,476	< 0,05

П р и м і т к а. R^2 — коефіцієнт детермінації; r — коефіцієнт кореляції Спірмена.

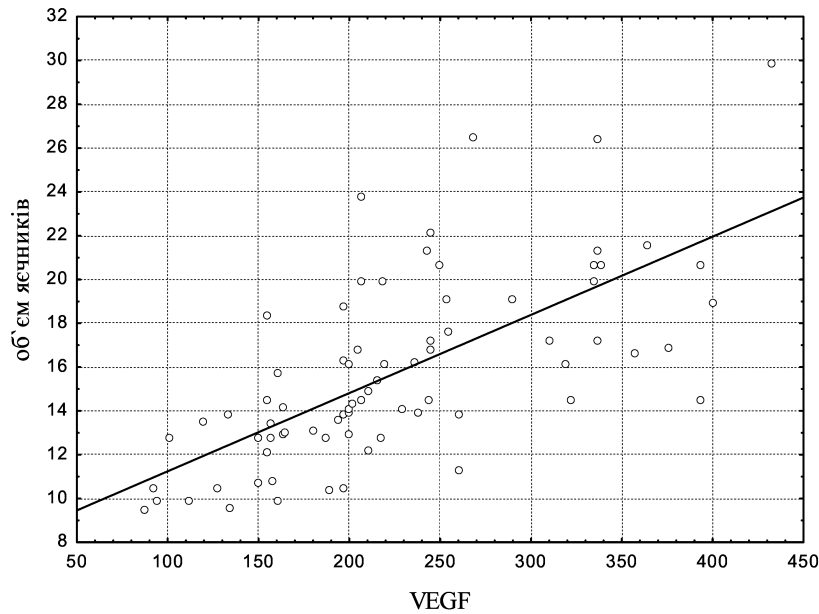


Рис. 1. Взаємозв'язок рівня VEGF в сироватці крові та об'єму яєчників в групі хворих зі СПКЯ ($R^2 = 0,46$; $r = 0,74$; $p < 0,05$).

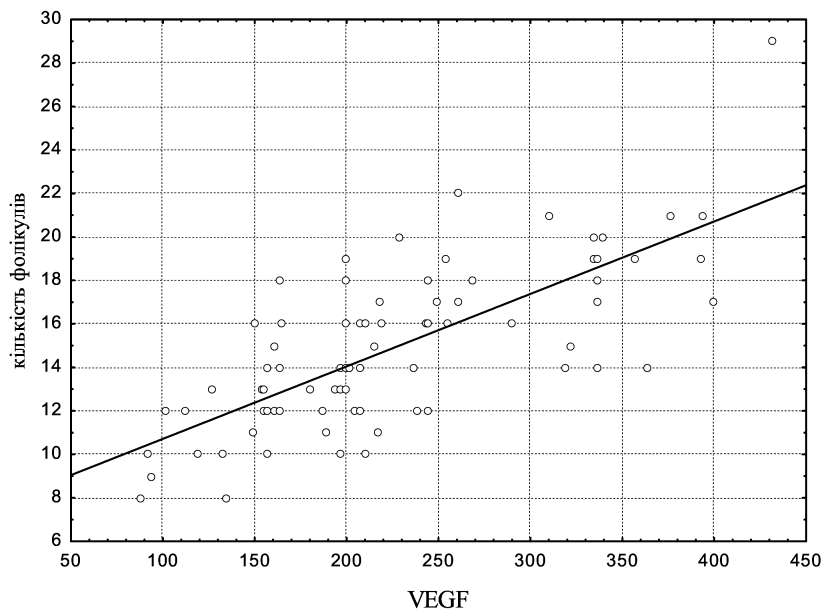


Рис. 2. Взаємозв'язок рівня VEGF в сироватці крові та кількості фолікулів в яєчниках хворих зі СПКЯ ($R^2 = 0,53$; $r = 0,72$; $p < 0,05$).

хворих з ожирінням (табл. 3). Отримані дані свідчать про те, що підвищений рівень VEGF і гіперінсулінемія при СПКЯ мають різне патогенетичне підґрунтя, незважаючи на наявність спільних клінічних проявів та підтверджують припущення [51], що гіперінсулінемія може бути додатковим чинником, який призводить до підвищення секреції VEGF.

Відомо, що ключовою патофізіологічною ознакою СПКЯ є порушення фолікулогенезу, відсутність домінантного фолікула, збільшення обсягу яєчників. В ході нашого дослідження встановлено позитивний кореляційний зв'язок між рівнем VEGF в сироватці крові та об'ємом яєчників (рис. 1) і кількістю антральних фолікулів у хворих зі СПКЯ (рис. 2).

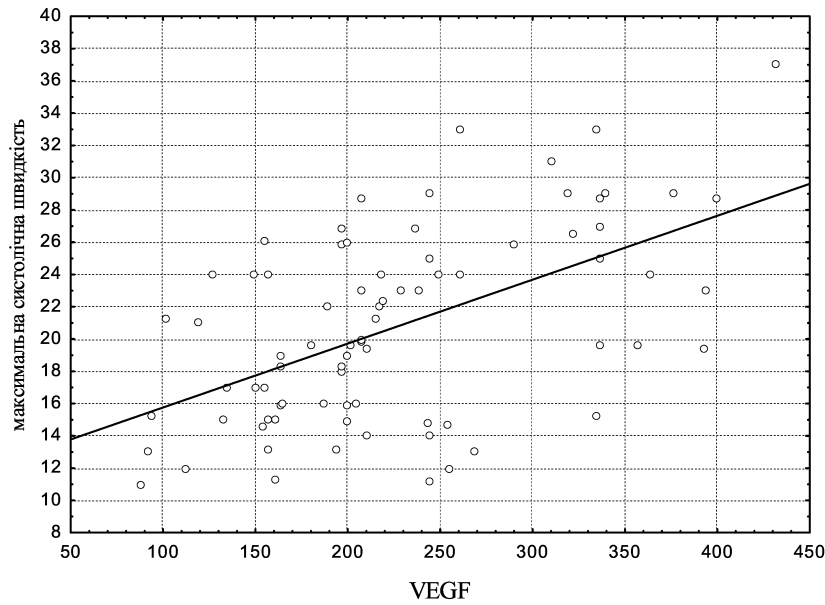


Рис. 3. Взаємозв'язок рівня VEGF в сироватці крові та пікової систолічної швидкості кровотоку в судинах яєчників у групі хворих зі СПКЯ ($R^2 = 0,29$; $r = 0,48$; $p < 0,05$).

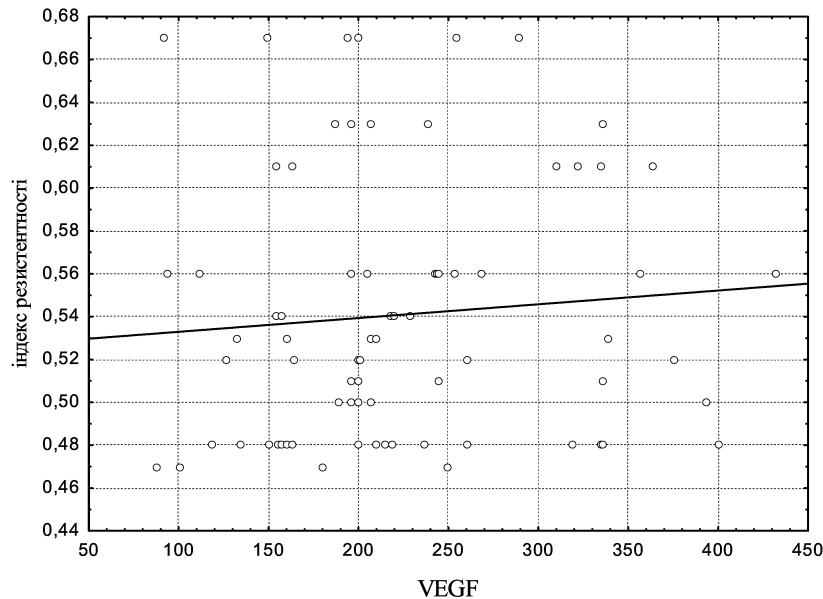


Рис. 4. Взаємозв'язок рівня VEGF в сироватці крові та індексу резистентності в групі хворих зі СПКЯ ($R^2 = 0,01$; $r = 0,13$; $p < 0,05$).

Ангіогенез — це важливий процес, необхідний для формування і розвитку повноцінного домінантного фолікула [52]. В даний час різними авторами підтримується думка, що VEGF відіграє першорядну роль в регуляції ангіогенезу в яєчниках та є надійним маркером оваріального стромального кровотоку [53, 54]. Отримані нами результати в цілому підтверджують існуючі дані [55] щодо значного підвищення циркулюючих рів-

нів VEGF в сироватці крові та збільшення швидкості кровотоку в яєчникових судинах у хворих зі СПКЯ. З'ясувалося, що у жінок зі СПКЯ існує суттєвий позитивний кореляційний зв'язок між рівнем VEGF та МСШК ($p < 0,05$) кровотоку (рис. 3). Проте, на відміну від інших авторів [56], ми спостерігали збільшення ІР яєчникових судин відносно показників здорових жінок та не виявили взаємозв'язку між ІР і VEGF (рис. 4).

В процесі фолікулогенезу постійним «супутником» VEGF є ET-1 [57]. У пацієток зі СПКЯ нами виявлена статистично значуща кореляційна залежність між VEGF та ET-1 ($p < 0,05$). Крім того у обстежених хворих виявлена гіпергомоцистеїнемія, яка в свою чергу також вважається незалежним маркером формування ендотеліальної дисфункції [58] та встановлено наявність прямого кореляційного зв'язку між рівнями VEGF і ГЦ ($p < 0,05$). Взаємозв'язок цих маркерів спостерігався в групах хворих незалежно від кількості фолікулів в яєчниках (табл. 3), що вказує на формування ендотеліальної дисфункції у хворих зі СПКЯ навіть на етапі незначних змін фолікулярного апарату.

Нещодавно було встановлено, що хворі зі СПКЯ мають підвищений рівень АМГ, який розглядається як діагностичний критерій СПКЯ і відображає ступінь важкості захворювання [59]. Концентрація АМГ підвищується внаслідок збільшення вироблення його гранульозними клітинами преантральних і малих антральних фолікулів [60]. З огляду на, те що для преантрального фолікула також характерна значна експресія матричної РНК VEGF в гранульозних і тека клітинах, ми проаналізували взаємозв'язок між VEGF та АМГ і встановили наявність прямої кореляційної залежності ($p < 0,05$) між ними у хворих зі СПКЯ, однак лише при збільшенні кількості фолікулів в яєчниках понад 15 (табл. 3). Таким чином, отримані результати цілком підтверджують гіпоте-

зу, що VEGF, як і АМГ, відображає ступінь тяжкості захворювання.

На сьогодні висловлюється припущення, що в підвищенні VEGF і АМГ певну роль відіграють андрогени, так як надлишок їх продукції призводить до порушення секреції гранульозних клітин при СПКЯ [61]. Однак проведений нами кореляційний аналіз не виявив залежності між VEGF та Т, тоді як між Т та АМГ прямий кореляційний зв'язок існував ($p < 0,05$).

Крім цього ряд дослідників стверджують про наявність кореляційного зв'язку між VEGF та E_2 в фолікулярній рідині та припускають, що при підвищенні рівня VEGF фолікули повинні рости ефективніше та мають досягати преовуляторних розмірів [62]. Інші дослідники вважають, що E_2 може безпосередньо стимулювати експресію VEGF [63]. Нам не вдалося встановити статистично вірогідного зв'язку між рівнем E_2 та VEGF ($p > 0,05$).

Таким чином, пацієтки зі СПКЯ мають значно збільшений рівень VEGF ніж здорові жінки та за даними деяких авторів це підвищення є конститутивною ознакою СПКЯ [43]. Підвищення рівня VEGF в сироватці крові пов'язано з посиленою васкуляризацією яєчників, що відіграє важливу роль в патогенезі СПКЯ.

Подальші дослідження, спрямовані на виявлення зв'язку VEGF з основними ланками патогенезу СПКЯ, дозволять з нових позицій підійти до його лікування.

ВИСНОВКИ

1. Наше дослідження свідчить про те, що рівні VEGF в крові у молодих пацієток зі СПКЯ вищі, ніж у здорових жінок та не залежать від рівнів ЛГ, Т, E_2 . Це збільшення можна розглядати як конститутивну ознаку полікістозу яєчників.
2. Підвищення VEGF в сироватці крові має місце у жінок зі СПКЯ як з нормальною, так і надлишковою масою тіла, а при наявності ожиріння виявляється ще й прямий кореляційний зв'язок між VEGF та інсуліном.
3. Високі рівні VEGF у жінок зі СПКЯ позитивно корелюють з об'ємом яєчників, кількістю антральних фолікулів та піковою систолічною швидкістю кровотоку в судинах яєчників.
4. У пацієток зі СПКЯ виявлена позитивна статистично значуща кореляційна залежність між VEGF та ET-1 і ГЦ. Зв'язок VEGF з цими показниками спостерігається незалежно від кількості фолікулів, що свідчить про формування ендотеліальної дисфункції у хворих зі СПКЯ на етапі

- ще початкових змін у фолікулярному апараті.
5. У жінок зі СПКЯ незалежно від маси тіла існує прямий кореляційний зв'язок між VEGF та АМГ, однак лише при збільшенні кількості фолікулів в яєчниках понад 15. Це підтверджує гіпотезу, що VEGF як і АМГ, відображає ступінь тяжкості захворювання.
 6. Отримані данні дозволяють розглядати VEGF як один з ключових патофізіологічних чинників, що обумовлює розвиток СПКЯ, а в поєднанні з такими показниками як об'єм яєчників, кількість антральних фолікулів, швидкість кровотоку в судинах яєчників та АМГ — як маркер СПКЯ.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Juz'ko OM, Juz'ko TA, Rudenko NG. *Neonatologija, Hirurgija ta Perynatal'na Medycyna* 2012; 11(4):26-30.
2. Avramenko NV, Barkovskij DE. *Zaporozh Med Zhurn* 2010; 12(3):71-72.
3. Podzolkova NM, Koloda JuA. *Farmateka* 2016; 3:8-14.
4. Gariano RF, Gardner TW. *Nature* 2005; 438:960-966. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/nature04482>
5. Gamazkov OA. *Priroda* 2000; 5:38-46.
6. Malaja LT, Korzh AN, Balkovaja LB. Jendotelial'naja disfunkcija pri patologii serdečno-sosudistoj sistemy, *Har'kov*, 2000: 432 p.
7. Madeddu P. *Experim Physiol* 2004; 90(3):315-326. doi: <http://dx.doi.org/10.1113/expphysiol.2004.028571>
8. Potente M, Gerhardt H, Carmeliet P. *Cell* 2011; 146(6):873-887. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2011.08.039>
9. Spryndzhuk MV. *Morfologija* 2010; 4(3):4-135.
10. Lam P, Haines C. *Fertil Steril* 2005; 84(6):1775-1778. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.05.059>
11. Mäkinen K. *Acta Chir Belg* 2003; 103:470-474. doi: <http://dx.doi.org/10.1080/00015458.2003.11679469>
12. Burlev V, AZajdieva ZS, Il'jasova NA. *Problemy Reprodukcii* 2008; 3:18-22.
13. Muller K, Ellenberger C, Schoon C. *Res Veterinary Sci* 2009; 87(3):421-431. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rvsc.2009.04.011>
14. Zhang Z, Luo Q, Cheng Y, Wang Z. *J Veterinary Med Animal Health* 2012; 4(8):97-104.
15. Shibuya M. *J Biochem Mol Biol* 2006; 39(5):469-478. doi: <http://dx.doi.org/10.5483/BMBRep.2006.39.5.469>
16. Arutjunjan IV, Kananyhina EJu, Makarov AV. *Kle-tochnaja Transplantologija i Tkanevaja Inzhenerija* 2013; 8(1):12-18.
17. Suhij GT, Shurshalina AV. Hronicheskij jendometrit: rukovodstvo, *Moskva*, 2013: 64 p.
18. Gavrilenko TI, Ryzhkova NA, Parhomenko AN. *Ukr Kardiolog Zhurn* 2011; 4:87-95.
19. Zaharova NB, Durnov DA, Mihajlov VJu, et al. *Fundamental'nye Issledovanija* 2011; 11:215-220.
20. Stannard AK, Khurana R, Evans IM, et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27:494-502. doi: <http://dx.doi.org/10.1161/01.ATV.0000255309.38699.6c>
21. Robinson R, Woad KJ, Hammond A, et al. *Reproduction* 2009; 138:869-881. doi: <http://dx.doi.org/10.1530/REP-09-0283>
22. Kaczmarek MM, Schams D, Ziecik AJ. *Reprod Biol* 2005; 5(2):111-136.
23. Tepljashina EA, Pozhilenkova EA, Ekimova MV, Salmina AB. *Ros Vestn Akushera-ginekologa* 2011; 3:5-9.
24. Bozhenko OJu. *Mezhdunar Zhurn Pediatrii, Akusherstva i Ginekologii* 2013; 3(2):88-94.
25. Strizhakov AN, Pirogova MI, Shahlamova MN, et al. *Voprosy Ginekologii, Akusherstva i Perinatologii* 2014; 13(5):40-47.
26. Douglas NC, Nakhuda GS, Sauer MV, Zimmermann RC. *J Fertil Reprod* 2005; 13(4):7-15.
27. Artini RG, Monti M, Fasciani A, et al. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 101(2):169-174.
28. Lam PM, Haines C. *Fertil Steril* 2005; 84(6):1775-1778. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.05.059>
29. Bojarskij KJu, Gajdukov SN. *Problemy Reprodukcii* 2010; 5:13-23.
30. Sweiki D, Itin A, Neufeld J, et al. *J Clin Invest* 1993; 91:2235-2243. doi: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI116450>
31. Driesche S, Myers M, Gay E, et al. *Mol Hum Reprod* 2008; 14(8):455-464. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/molehr/gan040>
32. Schams D, Kosmann M, Berisha B, et al. *Exp Clin Endocrinol Diab* 2001; 109(3):155-162. doi: <http://dx.doi.org/10.1055/s-2001-14839>
33. Berisha B, Steffl M, Welter H, et al. *Reprod Fertil Develop* 2008; 20(2):258-268. doi: <http://dx.doi.org/10.1071/RD07125>

34. Hannan NJ, Paiva P, Meehan KL, et al. *Endocrinology* 2011; 152(12):4948-4956. doi: <http://dx.doi.org/10.1210/en.2011-1248>
35. Binder NK, Evans J, Gardner DK, et al. *Hum Reprod Embryol* 2014; 29(10):2278-2286. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/deu211>
36. Kudsy M, Alhalabi M, Al-Quobaili F. *Middle East Fertil Soc J* 2016; 21(1):52-56. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mefs.2015.11.001>
37. Artini PG, Monti M, Matteucci C, et al. *Gynecol Endocrinol* 2006; 22(8):465-470. doi: <http://dx.doi.org/10.1080/09513590600906607>
38. Qiao J, Feng HL. *Hum Reprod Update* 2011; 17(1):17-33. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmq032>
39. Agrawal R, Jacobs H, Payne N, Conway G. *Fertil Steril* 2011; 78(6):1164-1169. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282\(02\)04242-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282(02)04242-5)
40. Ferrara N. *EXS* 2005; 94:209-231. doi: http://dx.doi.org/10.1007/3-7643-7311-3_15
41. Lee EJ, Oh B, Lee JY, et al. *Fertil Steril* 2008; 89(6):1751-1759. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.06.049>
42. Peitsidis P, Agrawal R. *Reprod Bio Med* 2010; 20(4):444-452.
43. Samy N, Afify M, Hassan A, et al. *J Toxicol Pharmacol Res* 2010; 6(4):123-127.
44. Azziz R, Carmini E, Dewailly D, et al. *Guideline* 2006; 9(11):4237-4245.
45. Khaodhlar L, Mc Cowen KC, Blackburn GL. *Clin Cornerstone* 1999; 2(1):17-31. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S1098-3597\(99\)90002-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1098-3597(99)90002-9)
46. Dedov II. Sindrom polikistoznyh jaichnikov: rukovodstvo dlja vrachej, Moskva, 2007: 368 p.
47. El Behery MM, Diab AE, Mowafy H, et al. *Intern J Gynecol Obstet* 2011; 112(2):119-121.
48. Meldrum D. *Fertil Steril* 2002; 78(6):1170-1171. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282\(02\)04244-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282(02)04244-9)
49. Makarishhev AJa. Klinicheskoe znachenie sosudistogo jendotelial'nogo faktora rosta pri sindrome polikistoznyh jaichnikov, Moskva, 2007: 27 p.
50. Balen AH, Conway GS, Kaltsas G, et al. *Hum Reprod* 1995; 10(8):2107-2111.
51. Aal Abdel, Mohamed DE, Amine SA, et al. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 118(2):219-224. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2004.07.024>
52. Specca S, Napolitano C, Tagliaferri G. *J Ultrasound* 2007; 10(4):153-160. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jus.2007.09.006>
53. Al-Rab MTG, Mohammed ABF, Hassanb MM, et al. *Meddle East Fertil Soc J* 2015; 20(3):138-143. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mefs.2014.04.007>
54. Adali E, Kulusari A, Adali F, et al. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 105:154-157. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2008.12.023>
55. Agrawal R, Conway G, Sladkevicius P, et al. *Fertil Steril* 1998; 70(4):651-658. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282\(98\)00249-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282(98)00249-0)
56. Dickey R. *Hum Reprod Update* 1997; 3(5):467-503. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/humupd/3.5.467>
57. Clapp C, Thebault S, Jeziorski M, Gonzolo E. *Physiol Rev* 2009; 89(4):1177-1215. doi: <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00024.2009>
58. Lonn E, Yusuf S, Arnold M J, Sheridan P. *N Engl J Med* 2006; 354(5):1567-1577.
59. Voronenko NJu. *Eksperym i Klinich Medycyna* 2013; 59(2):136-149.
60. Catteau-Jonard S, Jamin SP, Leclerc A, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(11):4456-4461. doi: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2008-1231>
61. Dumont A, Robin G, Catteau-Jonard S, Dewailly D. *Reprod Biol Endocrinol* 2015; 13(1):137-147. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/s12958-015-0134-9>
62. Danforth DR, Arbogast LK, Ghosh S, Friedman CI. *Biol Reorod* 2003; 68(5):1736-1741. doi: <http://dx.doi.org/10.1095/biolreprod.101.000679>
63. Kaczmarek MM, Schams D, Ziecik AJ. *Reprod Biol* 2005; 5(2):111-136.

РОЛЬ СУДИННО-ЕНДОТЕЛІАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТУ В ПАТОГЕНЕЗІ СИНДРОМУ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ (огляд літератури та власні спостереження)

Архипкіна Т. Л.¹, Караченцев Ю. І.¹, Любимова Л. П.¹, Абдуллаєв Р. Я.²,
Бондаренко В. О.¹

¹ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків;

²Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, м. Харків
tanya_arhipkina@hotmail.com

У 80 хворих зі СПКЯ встановлено підвищення рівня VEGF в крові відносно здорових одноліток, яке не залежить від рівнів ЛГ, Т та Е₂. Доведено наявність позитивного кореляційного зв'язку між VEGF і об'ємом яєчників, кількістю антральних фолікулів та швидкістю кровотоку. Виявлено існування зв'язку між VEGF та ЕТ-1, ГЦ на початкових етапах захворювання, що свідчить про наявність ендотеліальної дисфункції. При більш виразних порушеннях фолікулярного апарату встановлено існування зв'язку між VEGF та АМГ. Зроблено припущення, що VEGF, як і АМГ, відображає ступінь важкості захворювання. Отримані данні дозволяють розглядати VEGF як один з ключових патофізіологічних чинників, що обумовлює розвиток СПКЯ, а у поєднанні з такими показниками як об'єм яєчників, кількість антральних фолікулів, швидкість кровотоку в артеріях яєчників та підвищення рівня АМГ — як маркер СПКЯ.

К л ю ч о в і с л о в а: синдром полікістозних яєчників, судинний ендотеліальний фактор росту, ендотеліальна дисфункція, доплерографія.

РОЛЬ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА В ПАТОГЕНЕЗЕ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ (обзор литературы и собственные результаты)

Архипкина Т. Л.¹, Караченцев Ю. И.¹, Любимова Л. П.¹, Абдуллаев Р. Я.²,
Бондаренко В. А.¹

¹ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины»,
г. Харьков;

²Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков
tanya_arhipkina@hotmail.com

У 80 больных с СПКЯ установлено повышение уровня VEGF в крови относительно здоровых сверстниц, которое не зависит от уровней ЛГ, Т и Е₂. Доказано наличие положительной корреляционной связи между VEGF и объемом яичников, количеством антральных фолликулов и скоростью кровотока. Обнаружено существование связи между VEGF и ЕТ-1, ГЦ на начальных этапах заболевания, что свидетельствует о наличии эндотелиальной дисфункции. При более выраженных нарушениях фолликулярного аппарата установлено существование связи между VEGF и АМГ. Сделано предположение, что VEGF, как и АМГ, отражает степень тяжести заболевания. Полученные данные позволяют рассматривать VEGF как один из ключевых патофизиологических факторов, обуславливающий развитие СПКЯ, а в сочетании с такими показателями как объем яичников, количество антральных фолликулов, скорость кровотока в артериях яичников и повышение уровня АМГ — как маркер СПКЯ.

К л ю ч е в ы е с л о в а: синдром поликистозных яичников, сосудистый эндотелиальный фактор роста, эндотелиальная дисфункция, доплерография.

**THE ROLE OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR
IN THE PATHOGENESIS OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME
(literature review and own results)**

**T. L. Arkhypkina¹, Y. I. Karachentsev¹, L. P. Lyubimova¹, R. Ya. Abdullaev²,
V. A. Bondarenko¹**

¹*SI «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine», Kharkiv;*

²*Kharkiv Postgraduate Medical Academy, Kharkiv*

tanya_arhipkina@hotmail.com

The increase of VEGF which is not dependent on the levels of LH, T and E2 was found at 80 patients with PCOS. The existence of a positive correlation between the VEGF and the ovarian volume, the number of antral follicles and the blood flow velocity it was proved. The existence of the connection between the VEGF and the ET-1, the HC at the early stages of the disease that indicates the presence of endothelial dysfunction has been established. The presence of interconnection between the VEGF and the AMH at more severe disturbances of follicular structures of ovarian was established. It is suggested that the VEGF, as the AMH indicates the severity of the disease. The data allow to consider the VEGF as one of the key pathophysiological factors that contribute to the development of PCOS, and with such parameters as the volume of the ovaries, the number of antral follicles, blood flow in the arteries of the ovaries and the increase of the level of AMH — as a marker of PCOS.

Key words: polycystic ovary syndrome, vascular endothelial growth factor, endothelial dysfunction, doppler.