

© КУЗИНА О.В., СОСНОВА Е.А., 2019

Кузина О.В., Соснова Е.А.**ЗНАЧЕНИЕ ИНСУЛИНОПОДОБНОГО И СОСУДИСТО-ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРОВ РОСТА В ПАТОГЕНЕЗЕ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, г. Москва, Россия

Для корреспонденции: Кузина Ольга Владимировна, студентка VI курса ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва; e-mail: olga.kuzina.95@mail.ru

Изучение различных механизмов патогенеза синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) показывает многофакторность его развития с вовлечением многих органов и систем, а также факторов роста, которые принимают активное участие в процессах роста и пролиферации как нормальных, так и патологически изменённых биологических тканей, в том числе и яичников, не только при СПКЯ, но и при эндометриозе и опухолевых образованиях. В статье обсуждаются новые данные об участии инсулиноподобного и сосудистого эндотелиального факторов роста в патогенезе СПКЯ. Изучение их роли является актуальной и перспективной задачей.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников; бесплодие; гиперандрогения; инсулиноподобный фактор роста; сосудистый эндотелиальный фактор роста.

Для цитирования: Кузина О.В., Соснова Е.А. Значение инсулиноподобного и сосудисто-эндотелиального факторов роста в патогенезе синдрома поликистозных яичников (обзор литературы). *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва*. 2019; 6(2): 80-84. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2019-6-2-80-84>

Kuzina O.V., Sosnova E.A.**IMPORTANCE OF INSULIN-LIKE AND VASCULAR AND ENDOTHELIAL GROWTH FACTORS IN THE PATHOGENESIS OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME (REVIEW OF LITERATURE)**

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation

The study of various mechanisms of the pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS) shows the multifactorial nature of its development with the involvement of many organs and systems, as well as growth factors that are actively involved in the growth and proliferation processes of both normal and pathologically altered biological tissues, including the ovaries, not only with PCOS, but also with endometriosis and tumor formations.

The article discusses new data on the involvement of insulin-like and vascular endothelial growth factors in the pathogenesis of PCOS. The study of their role is relevant and promising task.

Keywords: polycystic ovary syndrome; infertility; hyperandrogenism; insulin-like growth factor; vascular endothelial growth factor.

For citation: Kuzina O.V., Sosnova E.A. Importance of insulin-like and vascular and endothelial growth factors in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome (review of literature). *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal*. 2019; 6(2): 80-84. (in Russ.). DOI <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2019-6-2-80-84>

For correspondence: Olga V. Kuzina, 6th year student of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation, e-mail: olga.kuzina.95@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 25.03.2019

Accepted 24.04.2019

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) до настоящего времени является наиболее актуальной проблемой гинекологической эндокринологии. Частота встречаемости СПКЯ составляет примерно 11–16% среди женщин репродуктивного возраста, а в структуре эндокринного бесплодия достигает до 75% [1].

В течение последних десятилетий не утихают дискуссии по вопросам патогенеза, диагностики и лечения СПКЯ. Несмотря на постоянно проводимые исследования, многие вопросы этиопатогенеза данного синдрома до настоящего времени остаются спорными. Изучение различных механизмов патогенеза показало многофакторность развития СПКЯ с вовлечением многих органов и систем, в частности гипоталамо-ги-

пофизарного комплекса, овариальных и экстраовариальных факторов.

Суммируя основные современные представления об этой патологии, можно выделить основные положения патогенеза. Но сначала напомним основы стероидогенеза в яичниках. Синтез андрогенов происходит в клетках теки фолликулов определённой стадии зрелости диаметром 5–8 мм и в строме. Регулируют синтез андрогенов лютеинизирующий гормон (ЛГ), инсулиноподобный фактор роста I типа (ИПФР-I) и энзим цитохром P450c17. В превращении андрогенов (тестостерона и андростендиона) в эстрогены (эстрадиол и эстрон), так называемом процессе ароматизации андрогенов, участвует цитохром P450c17 [2]. Син-

тез энзима регулируется фолликулостимулирующим гормоном (ФСГ).

В поликистозных яичниках гиперандрогения является следствием повышения уровня ЛГ в результате нарушения цирхорального ритма выделения гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) и гонадотропинов, формирующегося в пубертатном возрасте, в период становления гормональной функции репродуктивной системы. Возможной причиной являются генетические факторы. Гиперстимуляция ЛГ нарушает фолликулогенез в яичниках, формируется кистозная атрезия фолликулов с гиперплазией тека-клеток, стромы и увеличением синтеза андрогенов. В результате дефицита ФСГ, необходимого для синтеза энзимов, ароматизирующих андрогены в эстрогены, происходит накопление андрогенов и дефицит эстрадиола [3].

Важным механизмом гиперандрогении является характерная для СПКЯ инсулинорезистентность. В результате возникает компенсаторная гиперинсулинемия, которая увеличивает количество рецепторов ИПФР-I в яичниках. Увеличение количества рецепторов ИПФР-I в свою очередь приводит к усилению действия ЛГ и ИПФР-I на тека-клетки, следствием этого является повышение выработки андрогенов [3, 4]. У пациенток с СПКЯ и нормальной массой тела относительное увеличение количества гормона роста стимулирует ИПФР-I в гранулёзных клетках, что в свою очередь паракринным путём осуществляет эффект ИПФР-I на тека-клетки. Это, а также относительное увеличение содержания ЛГ способствует увеличению эффекта ЛГ и ИПФР-I на тека-клетки. Всё это приводит к увеличению секреции андрогенов. Андрогены переходят в эстрогены, а это ведёт к нарушению цикличности ГнРГ, что является причиной СПКЯ [3, 4]. Таким образом, возникает замкнутый круг.

Система ИПФР тесно связана с нарушением развития фолликула при СПКЯ. В фолликулярной жидкости нестимулированных яичников у женщин с СПКЯ наблюдается достоверно большее содержание ИПФР-I по сравнению с таковым в группе контроля. Кроме того, концентрация общего и свободного ИПФР-I в сыворотке женщин с СПКЯ увеличена в сравнении с сывороткой здоровых женщин. Было предположено, что повышенный уровень ЛГ, часто наблюдаемый при данной патологии, может увеличивать продукцию ИПФР-I тека-клетками в поликистозных яичниках и продукцию андрогенов [2, 4].

В экспериментах с гранулёзными клетками поликистозных яичников *in vitro* показано, что физиологическая концентрация ИПФР-I по эффективности стимуляции продукции эстрадиола не уступает ФСГ. Таким образом, ИПФР-I и ФСГ действуют как синергисты на увеличение продукции эстрадиола [5–8].

Итак, ИПФР-I и ИПФР-II тесно связаны с развитием фолликулов, стероидогенезом и функцией жёлтого тела. Эта сложная система каскадных эффектов включает гонадотропины, факторы роста, инсулин и семей-

ство связывающих белков ИПФР, её изучение будет способствовать открытию новых перспектив в лечении таких патологических состояний, как ановуляция и гиперандрогения, а также подборе методов адекватного лечения.

Нарушение процесса селекции доминантного фолликула из антральных вследствие относительного дефицита ФСГ, торможения апоптоза, персистенции атретических фолликулов, нарушения ангиогенеза сейчас очень активно изучается.

В основе патогенеза целого ряда заболеваний, в том числе и СПКЯ, лежит дисбаланс между факторами, регулирующими процессы пролиферации клеток. Один из этих факторов — сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР, или VEGF), который продуцируется в основном клетками эндотелия, является медиатором неоангиогенеза и играет важную роль в фолликулогенезе и развитии синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ).

В настоящее время СЭФР рассматривают как мультифункциональный цитокин, который представляет собой гомодимерный гликопротеин, содержащий 26 аминокислот. СЭФР обнаружен в яичниках женщины, плаценте, почках, печени и мозге эмбриона, в сыворотке крови и в синовиальной жидкости. Этот цитокин продуцируется клетками различных типов — макрофагами, фибробластами, лимфоцитами, полиморфно-ядерными клетками, остеобластами, эндотелиальными клетками, гладкомышечными клетками, мезангиальными клетками клубочков почек, тромбоцитами и кератиноцитами [9–15].

Идентифицированы четыре вида молекул СЭФР — СЭФР 121, СЭФР 165, СЭФР 189, СЭФР 206, которые образуются за счёт альтернативного мРНК-сплайсинга одного гена. Пятый сплайсинговый вариант — СЭФР 145, выявлен в эндометрии недавно. Оба известных рецептора СЭФР, присутствующих в организме человека, — *flt* и *KDR* — являются тирозинкиназами клеточной поверхности и экспрессированы преимущественно на эндотелиальных клетках [13–15].

Сам ангиогенез — это сложный многоклеточный феномен, включающий пролиферацию капиллярных эндотелиальных клеток, инвазию их в сосудистый матрикс и образование капиллярных трубок. Способность эндотелиальных клеток формировать капилляроподобные структуры регулируется внеклеточным матриксом, состоящим из базальных мембран и интерстициальной соединительной ткани. Значительную роль при этом играют интегрины — адгезивные рецепторы внеклеточного матрикса, регулирующие клеточно-матриксную связь, а также адгезию эндотелиальных клеток, их дифференцировку и миграцию. Они же ответственны за организацию цитоскелета и поддержание стабильности ткани.

Переход эндотелиальных клеток в сосуды требует активации на их поверхности рецепторов СЭФР (VEGF). Активированные VEGF эндотелиальные клет-

Таблица 1

Содержание СЭФР в сыворотке крови больных с СПКЯ и практически здоровых женщин

Группа обследованных	Число пациенток	СЭФР, пг/мл	Min	Max
Пациентки с I типом ПКЯ*	38	246,3 ± 25,9	94,9	461,9
Пациентки со II типом ПКЯ*	42	167,2 ± 31,4	40,8	320,9
Контроль	20	92,5 ± 27,9	30,5	149,4

Примечание.* — поликистозные яичники.

ки секретируют металлопротеиназы, расщепляющие матрикс оболочки сосуда, состоящий из белков и полисахаридов. В результате эндотелиальные клетки получают возможность мигрировать и делиться [11–13].

Недавно СЭФР, а также лептин — белок, участвующий в различных видах регулярной деятельности, включая гемопоэз, отложение жира, жировой обмен и репродукцию, и присутствующий в относительно высоких концентрациях в фолликулярной жидкости человека, были идентифицированы как секреторные продукты клеток гранулёзы и яйценосного бугорка. Эти клетки демонстрируют выраженную активность, связанную с накоплением СЭФР и лептина, и образуют множественные баллонообразные структуры, соединяющиеся с их апикальными поверхностями посредством тонкого стебелька, образованного плазматической мембраной. Этот необычный апокриноподобный механизм наблюдался в свежeweделенных массах человеческого яйценосного бугорка и клетках гранулёзы; данный феномен сохранялся и в культуре. Предполагается, что формирование присоединённой структуры представляет собой новый механизм накопления и секвестрации фактов роста, имеющий место в пре- и постовуляторных фолликулах человека; можно предположить, что данный механизм поддерживает уникальный порядок направленной секреции, который, возможно, играет роль в обеспечении быстрых подъёмов клеточного роста и дифференцировки во время роста фолликула и формирования жёлтого тела [14].

Проводилось исследование, в рамках которого оценивалось содержание СЭФР в сыворотке крови у пациенток с СПКЯ и влияние его на развитие СГЯ. Повышенный уровень СЭФР при поликистозе яичников, возможно, объясняет наличие плотной высокоvascularизированной стромы яичников, что подтверждается данными цветового доплеровского картирования и является важным фактором риска развития СГЯ у пациенток с СПКЯ [13–15]. В результате проведённых исследований выявлено, что максимальный уровень

СЭФР в сыворотке крови отмечался у пациенток с I типом поликистозных яичников — в среднем $246,3 \pm 25,9$ пг/мл, что достоверно отличается от показателей СЭФР у пациенток со II типом поликистозных яичников и здоровых женщин — $167,2 \pm 31,4$ и $92,5 \pm 27,9$ пг/мл соответственно (табл. 1).

Отмечено достоверное увеличение показателей СЭФР с увеличением объёма яичников. Наибольшее содержание СЭФР в сыворотке крови — в среднем $315,6 \pm 26,4$ пг/мл, отмечалось у пациенток с объёмом яичников более 20 см^3 (табл. 2).

Также отмечено достоверное увеличение показателей СЭФР с ростом числа фолликулов у исследуемых пациенток ($p < 0,05$). Наибольшее содержание СЭФР в сыворотке крови — в среднем $354,5 \pm 26,3$ пг/мл, отмечалось у пациенток с количеством фолликулов более 15 (табл. 3).

Кроме того, высокие уровни СЭФР в крови у пациенток с I типом поликистозных яичников положительно коррелировали с пиковой систолической скоростью (ПСС) по данным цветового доплеровского картирования. При объёме поликистозных яичников более 20 см^3 и количестве фолликулов более 15 независимо от типа поликистозных яичников концентрации СЭФР также были высокими — в среднем $315,6 \pm 26,4$ пг/мл и $354,5 \pm 26,3$ соответственно (табл. 4).

У пациенток с СПКЯ и высокими уровнями ЛГ (более 15 МЕ/л), а также гиперинсулинемией содержание в крови СЭФР оказалось достоверно выше, независимо от типа поликистозных яичников (табл. 5).

Суммируя все эти результаты, можно выделить ряд факторов риска развития СГЯ:

- высокая концентрация СЭФР (более 240 пг/мл);
- I тип поликистозных яичников (диффузное расположение фолликулов по отношению к строме);
- объём поликистозных яичников более 20 см^3 , независимо от их типа;
- количество антральных фолликулов более 15;
- пиковая систолическая скорость выше 70 см/с;

Таблица 2

Уровень СЭФР в зависимости от объёма яичников

Показатель	Объём яичников			
	менее 10 см^3	10–15 см^3	15–20 см^3	более 20 см^3
Число пациенток	20	9	23	48
Содержание СЭФР, пг/мл	$96,3 \pm 15,7$	$136,4 \pm 24,3$	$246,7 \pm 28,3$	$315,6 \pm 26,4$

Таблица 3

Уровень СЭФР в зависимости от количества антральных фолликулов

Показатель	Количество фолликулов		
	менее 10	10–15	более 15
Число пациенток	20	59	21
Содержание СЭФР, пг/мл	148,4 ± 19,6	293,7 ± 24,8	354,5 ± 26,3

Таблица 4

Средние показатели СЭФР и пиковой систолической скорости у исследуемых пациенток

Показатель	1-я группа	2-я группа	Контроль
СЭФР, пг/мл	246,2 ± 25,9	167,4 ± 31,4	92,1 ± 27,9
ПСС, см/с	82 ± 36	64 ± 33	42 ± 19

Таблица 5

Взаимосвязь уровней СЭФР и ЛГ в сыворотке крови пациенток с поликистозными яичниками (ПКЯ)

Показатель	Пациентки с I типом поликистозных яичников		Пациентки со II типом поликистозных яичников		Пациентки с СПКЯ	
	ЛГ < 15 МЕ/л	ЛГ > 15 МЕ/л	ЛГ < 15 МЕ/л	ЛГ > 15 МЕ/л	ЛГ < 15 МЕ/л	ЛГ > 15
Количество пациенток	6	32	7	35	13	67
СЭФР, пг/мл	125,6 ± 19,8	229,6 ± 17,8	109,4 ± 15,7	202,5 ± 21,3	112,9 ± 23,1	213,7 ± 19,5

- уровень ЛГ более 15 МЕ/л;
- инсулинорезистентность, независимо от типа поликистозных яичников.

При всех вышеперечисленных факторах содержание СЭФР в сыворотке крови составляло 240 пг/мл [12–15].

Интерес к СЭФР за последнее время особенно возрос в связи с повышенным интересом к проблеме ангиогенеза не только при СПКЯ, но и при других гинекологических заболеваниях, таких как эндометриоз и опухолевые образования яичников.

Ангиогенез, вероятно, играет роль в патогенезе эндометриоза, поскольку для успешной имплантации и роста эндометриальной ткани требуется новообразование сосудов. Имплантаты эндометрия имеют склонность сопровождаться повышенным кровоснабжением, а экстрагенитальный эндометриоз обнаруживается в местах, имеющих хорошую васкуляризацию, например в лёгких, коже и мышцах. Перитонеальная жидкость, полученная у женщин, страдающих эндометриозом, имеет повышенную ангиогенную активность по сравнению с перитонеальной жидкостью, полученной у женщин, не имеющих данного заболевания. Уровень ангиогенной активности эндометрия, возможно, является одной из детерминант, определяющих вероятность имплантации и прогрессирования эндометриоза [12].

При метастазах рака яичника происходит обильная выработка асцитической жидкости. Это говорит о возможном участии СЭФР в патогенезе раковых опухолей яичников. Экспрессия СЭФР присутствует в здоровых яичниках приматов и человека; его экспрессия повышается во многих опухолях человека (включая рак

яичника) по сравнению с нормальными тканями. В исследованиях с использованием полимеразной цепной реакции выявили присутствие транскриптов, кодирующих FLT и KDR в клеточных линиях рака яичника, которые также имели экспрессию мРНК СЭФР. Этот неожиданный результат позволил предположить, что СЭФР может действовать не только как ангиогенный фактор, но и более основательно — как аутокринный или паракринный регулятор роста, действующий через рецепторы, экспрессируемые опухолевыми клетками.

Помимо стимуляции митогенной активности, СЭФР оказывает ещё несколько воздействий на эндотелиальные клетки, в том числе стимулирует синтез и высвобождение протеаз и фактора Виллебранда — посредника адгезии тромбоцитов, участвующего в коагуляции белков плазмы, высвобождающихся из кровеносных сосудов, имеющих повышенную проницаемость.

В заключение необходимо отметить, что факторы роста принимают активное участие в процессах роста и пролиферации как нормальных, так и патологически изменённых биологических тканей, в том числе и яичников. Поэтому их изучение при такой гинекологической проблеме, как СПКЯ, является актуальным и перспективным с клинической и научно-исследовательской точки зрения, тем более что роль этих факторов и их соотношение при данном синдроме изучены пока ещё недостаточно.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М.И. *Эндокринология*. М.: Медицина; 1989.
2. Жмакин К.Н. *Гинекологическая эндокринология*. М.: Медицина; 1980: 75-7.
3. Barbieri R.L., Makris A., Randall R.W. et al. Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of ovarian stroma obtained from women with hyperandrogenism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1986; 62 (5): 904-9.
4. Barbieri R.L., Ryan K.J. Hyperandrogenism, insulin resistance, and acanthosis nigricans syndrome: a common endocrinopathy with distinct pathophysiologic features. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1983; 147 (1): 90-101.
5. Barbieri R.L., Smith S., Ryan K.J. The role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of ovarian hyperandrogenism. *Fertil. Steril.* 1988; 50 (2):197-212.
6. Baserga R. *The biology of cell reproduction*. Cambridge (MA): Harvard University Press; 1985: 46-58.
7. Bergh C., Carlsson B., Olsson J.H., Sellskog U., Hillensjo T. Regulation of androgen production in cultured human thecal cells by insulin-like growth factor-I and insulin. *Fertil. Steril.* 1993; 52: 323-31.
8. Berkman R.A., Merrill M.J., Reinhold W.C. et al. Expression of the vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor gene in central nervous system neoplasms. *J. Clin. Invest.* 1993; 91:153-9.
9. Berse B., Brown L.F., Van De Water L. et al. Vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) gene is expressed differentially in normal tissues, macrophages, and tumors. *Mol. Biol. Cell.* 1992; 3: 211-20.
10. Brannstrom M., Norman R., Seamark R., Robertson S. Rat ovary produces cytokines during ovulation. *Biol. Reprod.* 1994; 50: 88-94.
11. Brock T.A., Dvorak H.F., Senger D.R. Tumor-secreted permeability factor increased cytosolic Ca²⁺ and von Willebrand factor release in human endothelial cells. *Am. J. Pathol.* 1991; 138: 213-21.
12. Бурлев В.А., Гаспаров А.С., Аванесян Н.С., Волков Н.И., Стыгар Д.А. Факторы роста и их роль в регуляции репродуктивной функции у больных с синдромом поликистозных яичников. *Пробл. репрод.* 1998; (3): 17-25.
13. Agrawal R., Chimusoro K., Payne N. et al. Severe ovarian hyperstimulation syndrome: serum and ascitic fluid concentrations of vascular endothelial growth factor. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 1997; 9(2): 141-4.
14. Agrawal R., Tan S.L., Wild S., Sladkevicius P. et al. Serum vascular endothelial growth factor concentrations in vitro fertilization cycles predict the risk of ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil. Steril.* 1999; 71(2): 287-93.
15. Zalel Y., Orvieto R., Ben-Rafael Z., Homburg R., Fisher O., Insler V. Recurrent spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome associated with polycystic ovary syndrome. *Gynecol. Endocrinol.* 1995; 9: 313-5.

REFERENCES

1. Balabolkin M.I. *Endocrinology. [Endokrinologiya]*. Moscow: Meditsina; 1989. (in Russian)
2. Zhmakin K.N. *Gynecological Endocrinology. [Ginekologicheskaya endokrinologiya]*. Moscow: Meditsina; 1980: 75-7. (in Russian)
3. Barbieri R.L., Makris A., Randall R.W. et al. Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of ovarian stroma obtained from women with hyperandrogenism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1986; 62 (5): 904-9.
4. Barbieri R.L., Ryan K.J. Hyperandrogenism, insulin resistance, and acanthosis nigricans syndrome: a common endocrinopathy with distinct pathophysiologic features. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1983; 147 (1): 90-101.
5. Barbieri R.L., Smith S., Ryan K.J. The role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of ovarian hyperandrogenism. *Fertil. Steril.* 1988; 50 (2):197-212.
6. Baserga R. *The biology of cell reproduction*. Cambridge (MA): Harvard University Press; 1985: 46-58.
7. Bergh C., Carlsson B., Olsson J.H., Sellskog U., Hillensjo T. Regulation of androgen production in cultured human thecal cells by insulin-like growth factor-I and insulin. *Fertil. Steril.* 1993; 52: 323-31.
8. Berkman R.A., Merrill M.J., Reinhold W.C. et al. Expression of the vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor gene in central nervous system neoplasms. *J. Clin. Invest.* 1993; 91:153-9.
9. Berse B., Brown L.F., Van De Water L. et al. Vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) gene is expressed differentially in normal tissues, macrophages, and tumors. *Mol. Biol. Cell.* 1992; 3: 211-20.
10. Brannstrom M., Norman R., Seamark R., Robertson S. Rat ovary produces cytokines during ovulation. *Biol. Reprod.* 1994; 50: 88-94.
11. Brock T.A., Dvorak H.F., Senger D.R. Tumor-secreted permeability factor increased cytosolic Ca²⁺ and von Willebrand factor release in human endothelial cells. *Am. J. Pathol.* 1991; 138: 213-21.
12. Burlev V.A., Gasparov A.S., Avanesyan N.S., Volkov N.I., Stygar D.A. Growth factors and their role in the regulation of reproductive function in patients with polycystic ovary syndrome. *Problemy reprodtsii.* 1998; (3): 17-25. (in Russian)
13. Agrawal R., Chimusoro K., Payne N. et al. Severe ovarian hyperstimulation syndrome: serum and ascitic fluid concentrations of vascular endothelial growth factor. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 1997; 9(2): 141-4.
14. Agrawal R., Tan S.L., Wild S., Sladkevicius P. et al. Serum vascular endothelial growth factor concentrations in vitro fertilization cycles predict the risk of ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil. Steril.* 1999; 71(2): 287-93.
15. Zalel Y., Orvieto R., Ben-Rafael Z., Homburg R., Fisher O., Insler V. Recurrent spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome associated with polycystic ovary syndrome. *Gynecol. Endocrinol.* 1995; 9: 313-5.