

РОЛЬ ФАКТОРОВ РОСТА В ПАТОГЕНЕЗЕ БЕСПЛОДИЯ И НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Козырева Е.В., Давидян Л.Ю.

ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, Россия (432017, Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42), e-mail: contact@ulsu.ru

За последние годы в литературе появились многочисленные исследования, посвященные изучению роли факторов роста в диагностике различных заболеваний. В статье рассмотрено клиническое влияние факторов роста на патогенез бесплодия и невынашивания беременности. У здоровых женщин выявлено увеличение экспрессии сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) в клетках эпителия и стромы эндометрия в фазу секреции. При хроническом эндометрите экспрессия VEGF еще более выражена. В эндометрии пациенток, страдающих бесплодием, экспрессия VEGF снижена. Это же и является причиной ранних репродуктивных потерь. Хотя экспрессия генов плацентарного фактора роста увеличена. Определена взаимосвязь между уровнем VEGF в сыворотке крови и толщиной эндометрия у женщин с привычной потерей беременности: чем выше уровень сосудисто-эндотелиального фактора роста, тем толще эндометрий. У таких пациенток отмечены повышенная продукция тромбоцитарного и сосудисто-эндотелиального факторов роста и снижение уровня плацентарного фактора роста в сыворотке крови. При трубно-перитонеальной, эндокринной формах бесплодия определен повышенный уровень сосудисто-эндотелиального фактора роста в сыворотке крови. Причем, чем выше уровень, тем более благоприятен прогноз при лечении методом ЭКО. Также повышен уровень VEGF в сыворотке крови и в перитонеальной жидкости у женщин с бесплодием, связанным с эндометриозом. Некоторые авторы отмечают выше уровень VEGF в перитонеальной жидкости, чем в сыворотке крови, а некоторые достоверных отличий не видят. Положительный эффект от лечения бесплодия методом ЭКО связан с повышением уровня сосудисто-эндотелиального фактора роста в цервикальной слизи и антральных фолликулах, а также с повышением уровня VEGFA в строме и эпителиальном слое эндометрия и в эндотелии сосудов. При наличии у пациенток полиморфизма генов ангиогенеза гораздо чаще выявляется нарушение внутриматочной перфузии.

Ключевые слова: сосудисто-эндотелиальный фактор роста, бесплодие, невынашивание беременности, хронический эндометрит

THE ROLE OF GROWTH FACTORS IN THE PATHOGENESIS OF INFERTILITY AND MISCARRIAGE (LITERATURE REVIEW)

Kozyreva E.V., Davidian L.J.

FSBEI HPE «Ulyanovsk State University», Ulyanovsk, Russia (432017, Ulyanovsk, st. Lev Tolstoy 42), e-mail: contact@ulsu.ru

In recent years, numerous researches on the role of growth factors in the diagnosis of various diseases have appeared in the literature. The clinical effect of growth factors on the pathogenesis of infertility and miscarriage is reviewed in the article. It is identified that healthy women have an increased expression of vascular - endothelial growth factor (VEGF) in epithelial cells and endometrial stroma during the phase of secretion. In chronic endometritis VEGF expression is more pronounced. In the endometrium of patients with infertility, the expression of VEGF is decreased. This is also the cause of early reproductive losses. Although the expression of the genes of placental growth factor is increased. It is determined the correlation between the level of VEGF in the blood serum and the endometrial thickness of the women with habitual pregnancy loss: the higher the level of vascular-endothelial growth factor, the thicker the endometrium. Such patients have an increased production of platelet and vascular-endothelial growth factor and reducing placental growth factor in the blood serum. It is determined an increased level of vascular-endothelial growth factor in the blood serum in the case of the tubal-peritoneal and the endocrine infertility. Moreover, the higher the level, the more favorable prognosis for IVF treatment. Also the level of VEGF is increased in the blood serum and in the peritoneal fluid of the women with infertility related to the endometriosis. Some authors point that the level of VEGF in the peritoneal fluid is higher than in the blood serum but others don't discern the authentic distinction. The positive effect of the treatment of infertility by IVF is associated with the increase of the level of vascular - endothelial growth factor in the cervical mucus and in the antral follicles and also with the increase of the level of VEGFA in the stroma and epithelial

layer of the endometrium and in the vascular endothelium. If patients have an angiogenesis' gene polymorphism they have also the disturbance of endometrial perfusion much more often.

Keywords: vascular endothelial growth factor, infertility miscarriage, chronic endometritis

Наступление беременности сопряжено с важнейшим биологическим процессом ангиогенеза, с которым связано нормальное развитие сосудистой сети плаценты, опосредующей формирование маточно-плацентарной циркуляции. С недавнего времени главным фокусом исследований специалистов в области репродуктологии стала оценка адекватной васкуляризации, начиная с периимплантационного периода [9]. В данный процесс вовлечено большое количество клеток разных типов и их продуктов, основными участниками являются клетки трофобласта и натуральные киллеры. Поскольку плацента – это орган, осуществляющий транспорт питательных веществ, респираторных газов и продуктов жизнедеятельности между организмами матери и плода, адекватный плацентарный кровоток и васкуляризация являются главными компонентами нормальной плацентарной функции и ключевыми для роста и развития плода, во многом определяющими состояние здоровья человека в последующие периоды жизни. Изменения в становлении полноценной сосудистой системы наряду с нарушением процессов пролиферации трофобласта, его миграции и инвазии, очевидно, являются универсальными пусковыми механизмами для большинства отклонений в нормальном течении гестации. На многочисленных моделях с использованием животных, где фетальный рост и/или плацентарное развитие были нарушены, показаны редукция маточно-плацентарного кровотока и нарушение васкуляризации плаценты. Исследованиями как отечественных, так и зарубежных авторов установлено, что терапия, направленная на усиление плацентарного кровотока, может способствовать нормализации фетального роста, редуцированного вследствие неполноценного питания матери.

Ангиогенез является одним из иммуноопосредованных процессов, поскольку напрямую связан с активацией клеток — продуцентов факторов роста, в том числе и иммунокомпетентных клеток, что необходимо для осуществления ключевых механизмов образования и роста сосудов. Среди регуляторов, контролирующих неоваскуляризацию, важное место занимают биологически активные полипептиды – факторы роста, стимулирующие или ингибирующие ангиогенез, а также другие клеточные процессы, включая митогенные эффекты [14, 35].

Факторы роста – полипептиды с молекулярной массой 5–50 кДа, объединенные в группу трофических регуляторных субстанций. Подобно гормонам, эти факторы обладают

широким спектром биологического действия на многие клетки – стимулируют или ингибируют митогенез, хемотаксис, дифференцировку.

Васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF) – гетеродимерный гликопротеиновый ростовой фактор, продуцируемый различными типами клеток. Это потенциальный митоген для эпителиальных клеток сосудов. Он оказывает сильное влияние на проницаемость сосудов, является мощным ангиогенным белком в различных экспериментальных системах, принимает участие в процессах неоваскуляризации в патологических ситуациях [20]. Известно, что ингибирование функции VEGFA может привести к бесплодию из-за блокировки функции желтого тела. Инактивация одиночного VEGF аллеля ведет к связанной с гапло-недостаточностью гибели эмбрионов из-за аномалий развития кровеносных сосудов примерно на 9-й день беременности. Дифференцировка ангиобластов не нарушена, но нарушены образование просветов сосудов, ответвлений и ангиогенез. Инактивация VEGF во время постнатального развития ведет к нарушению постнатального развития сосудов и жизнеспособности эндотелия, увеличивает смертность, задерживает рост и нарушает развитие печени, сердца и почек.

Уровень экспрессии VEGF прогрессивно уменьшается после рождения и минимален в большинстве тканей взрослых, за исключением мест активного ангиогенеза, таких как яичники, матка и кожа (рост волос). Однако экспрессия VEGF реиндуцируется во время патологического ангиогенеза (ишемия миокарда, сетчатки, воспаление, атеросклеротические бляшки и опухоли) [10]. Научно доказано усиление экспрессии VEGF при хроническом эндометрите [15].

Факторы роста являются медиаторами как эстрогенов, так и прогестерона за счет ауто- и паракринного действия, способствующего регуляции процессов пролиферации и дифференцировки в эндометрии. Эндометрий под воздействием факторов роста трансформируется за счет не только изменения его структуры, но и особенностей васкуляризации, что очень важно для полноценной инвазии трофобласта. Значение VEGF в эндометрии установлено в исследованиях как на моделях животных, так и у человека [26]. Сосудисто-эндотелиальный фактор роста и мРНК VEGF выявлены в биоптатах эндометрия человека во все фазы менструального цикла и обнаруживаются в клетках эпителия и строме. Трехкратное увеличение СЭРФ (сосудисто-эндотелиального фактора роста) в секреторную фазу у здоровых женщин происходит главным образом за счет его продукции эпителиальными клетками эндометриальных желез. У пациенток, страдающих бесплодием, доказано снижение VEGF в секреторную фазу менструального цикла [30]. Показано, что СЭРФ является одним из важнейших факторов, стимулирующих сосудистый рост в яичнике

и обеспечивающих быстрый рост капиллярной сети в процессе созревания и селекции фолликулов, формирование и функционирование желтого тела.

З.С. Ходжаевой и иными выявлена значимая прямая связь между уровнем VEGF и толщиной эндометрия у женщин с привычным невынашиванием беременности. Чем выше сывороточный уровень СЭРФ, тем больше толщина эндометрия, и наоборот. В периоде предполагаемой имплантации у женщин с привычной потерей беременности в анамнезе отмечаются взаимосвязанные нарушения: активация CD56+ — клеток в иммунном статусе, низкая секреция проангиогенного фактора СЭРФ и нарушение гемодинамики матки, которые, вероятно, играют решающую роль в патогенезе ранних потерь беременности. На основании исследований авторами предложено исследовать СЭРФ у всех женщин с привычной потерей беременности в секреторную фазу менструального цикла в сыворотке крови. При его низком уровне целесообразно в состав комплексной предгестационной подготовки вводить метилпреднизолон в дозировке 8 мг в сутки с 1-го по 25-й день менструального цикла, что ведет к увеличению уровня СЭРФ и соответственно, толщины эндометрия [23].

Тромбоцитарный фактор роста (PDGF) — один из потенциальных митогенных полипептидов, содержащихся в крови человека. Он участвует в регуляции процессов острого воспаления, заживления ран и образования рубца. Является сильным стимулятором репарации тканей. При потере беременности наблюдается тенденция к усилению продукции тромбоцитарного фактора роста, что может являться дополнительным фактором развития микроциркуляторных и гемодинамических нарушений и вносить собственный вклад в увеличение коагуляционного потенциала, обуславливающего в том числе и нарушение процессов плацентации.

Плацентарный фактор роста (PIGF) — гликопротеин с молекулярной массой 46–50 кДа, относящийся к семейству VEGF (42% гомологии с VEGF). PIGF также гомологичен, хотя и более отдаленно, семейству факторов роста PDGF. Он тоже повышается при различных патологических состояниях. По сравнению с VEGF роль PIGF в образовании новых сосудов менее понятна. Отсутствие плацентарного фактора у трансгенных мышей не ведет к нарушению ангиогенеза во время эмбрионального и постнатального развития, но нарушает ангиогенез во время различных патологических условий. Он может увеличивать продолжительность жизни, рост и миграцию эндотелиальных клеток *in vitro* и содействовать образованию сосудов на некоторых моделях *in vivo*. PIGF может синергично усиливать VEGF-индуцированный ангиогенез и проницаемость сосудов. Концентрация PIGF возрастает в 4 раза от конца первого к концу второго триместра физиологически протекающей беременности.

Биологическая функция VEGF и PlGF регулируется одним из основных ингибиторов ангиогенеза – растворимым рецептором 1 васкуло-эндотелиального фактора роста (sVEGF-R1). Этот эндогенный протеин плацентарного происхождения способен связывать проангиогенные факторы VEGF и PlGF в сыворотке крови, блокировать их биологические эффекты, редуцируя биодоступность этих соединений, поэтому считается антиангиогенным фактором, играющим роль не только в развитии гестационных осложнений, но и в репродуктивных потерях [36].

В литературе отсутствуют данные, доказывающие вовлеченность PlGF в патогенез ранних выкидышей, в то же время дефицит данного фактора ассоциируется с формированием перинатальной патологии, манифестирующей во второй половине гестации.

И.С. Липатов предложил прогнозировать исход беременности по уровню некоторых показателей в сыворотке крови, в том числе и по уровню плацентарного фактора роста. По его мнению, это дает своевременную возможность суждения о глубоких повреждениях плодного яйца и его сосудистой оболочки; может быть использовано для контроля эффективности профилактических мероприятий и результативности периконцепционной подготовки у женщин группы высокого риска по реализации неразвивающейся беременности [16]. Уровень PlGF рассматривается в качестве раннего прогностического маркера, характеризующего начальные признаки нарушений в функционировании системы «мать—плацента—плод», возникающие на доклиническом этапе осложнений [3, 12]. В своих исследованиях И.А. Газиева установила, что при потере настоящей беременности имеет место снижение на несколько порядков уровня плацентарного фактора роста и растворимого рецептора васкуло-эндотелиального фактора роста на фоне повышения содержания сосудисто-эндотелиального фактора роста в сыворотке крови [5, 11].

Согласно современным исследованиям VEGF является одним из ключевых факторов в сосудистой дисфункции при привычном невынашивании беременности [25]. Снижение его экспрессии связано с нарушением перфузии в эндометрии, что делает эндометрий невосприимчивым, что в конечном итоге приводит к ранней потере беременности [21]. В эндометрии пациенток с неполноценной секреторной фазой (в период неполноценного окна имплантации), как с привычной потерей беременности, так и у здоровых, отмечаются снижение экспрессии генов VEGF, повышение экспрессии гена PlGF в сравнении с уровнем экспрессии этих генов в эндометрии женщин с нормальной морфологической картиной. Таким образом, уровень VEGF является основным индикатором хронической эндометриальной недостаточности [19, 24].

При иммуногистологической оценке соскобов с использованием VEGF антител, полученных после выскабливания полости матки у женщин при самопроизвольном

выкидыше и при нежеланной беременности во время аборта, выявлена корреляция между изменениями сосудов плаценты и появлением выкидыша. В соскобах при самопроизвольном выкидыше обнаружена задержка в развитии трофобласта в соответствии с гестационным сроком. Кроме этого, позитивная экспрессия VEGF была обнаружена в 88% случаев при нежеланной беременности и в 31% случаев — при самопроизвольном выкидыше [33]. Во время сравнения уровня экспрессии VEGF в сыворотке крови выявлено его достоверное повышение при спонтанном прерывании беременности в сравнении с группой контроля, что еще раз подчеркивает обязательную роль сосудистого фактора в патогенезе привычного невынашивания беременности.

По мнению Col-Madendag et al. [28], в основе ранней потери беременности лежит нарушение взаимодействия сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) с его рецепторами в системе «мать—плод» (VEGFR1 и VEGFR2): происходит значительное снижение экспрессии рецепторов. Однако отсутствует объяснение данным процессам [8].

Проведены также исследования эндометрия у женщин с эффективным лечением бесплодия методом ЭКО и ПЭ. Для эндометрия таких пациенток характерны более высокий уровень клеток, содержащих зрелые пиноподии, более высокая экспрессия VEGF – А в строме и эпителиальном слое. В эндотелии сосудов эндометрия также отмечено повышенное содержание VEGF – А [17].

На основании многофакторной оценки генотипа пациенток с неудачными попытками ЭКО и фертильных женщин выявлена прямая взаимосвязь между носительством мутантных аллелей в гене ангиогенеза (VEGF) и нарушением внутриматочной перфузии [2]. При наличии у пациенток полиморфизма генов ангиогенеза чаще выявляются нарушения внутриматочной перфузии на уровне базальных и спиральных артерий. Наличие определенных комбинаций генотипов гена VEGF позволяет отнести пациентку к группе без риска к пересадке одного эмбриона или рекомендовать ей пересадку двух и более эмбрионов [27].

Кроме этого, группой исследователей установлено значительное увеличение сосудисто-эндотелиального фактора роста в цервикальной слизи, полученной в день трансвагинальной пункции и в день переноса эмбриона у женщин с наступившей беременностью в сравнении с пациентками, у которых беременность не наступила. Это позволило предположить, что уровень VEGF в цервикальной слизи в день переноса эмбрионов был достоверно сопряжен с наступлением беременности в циклах ЭКО и позволяет прогнозировать ее наступление с вероятностью 69% [18, 30].

Изучен уровень VEGF в сыворотке крови и фолликулярной жидкости при трубно-перитонеальном и эндокринном факторах бесплодия в программах ЭКО. У пациенток с

отсутствием беременности при трубно-перитонеальном факторе бесплодия отмечалось 1,5-кратное увеличение содержания VEGF в сыворотке крови в сравнении с женщинами, имеющими положительные результаты лечения методом ЭКО. В категории пациенток с эндокринным фактором бесплодия при подтверждении беременности наблюдались достоверно более высокие значения сывороточного VEGF, которые в 2,3 раза превышали аналогичный показатель в группе с трубно-перитонеальным фактором бесплодия и в 2,2 раза — в контрольной группе. Данные изменения позволяют предположить наличие патологического фолликулогенеза у пациенток с эндокринным бесплодием, что в свою очередь приводит к патологическому ангиогенезу и стероидогенезу и, вероятно, может влиять на качество ооцитов и эмбрионов в программах ЭКО [7]. Таким образом, разнонаправленные изменения уровня VEGF у женщин с наступившей беременностью в группах с трубно-перитонеальным и эндокринным факторами свидетельствуют о том, что при эндокринном факторе бесплодия наступление беременности может осуществляться только на фоне значительной стимуляции ангиогенеза. Кроме этого, научно доказан повышенный уровень VEGF в сыворотке крови у женщин с бесплодием неясного генеза [4]. Таким образом, высокий уровень СЭРФ может способствовать неудачной имплантации плодного яйца и являться ранним маркером неудач ЭКО.

Е.А. Тепляшина отводит значительную роль СЭРФ в регуляции фолликулярного ангиогенеза. Отмечает его способность к иницированию данного процесса и пролиферации клеток фолликула. Он способствует секреции и аккумуляции антральной жидкости. Существует прямая взаимосвязь между объемом фолликула и концентрацией СЭРФ в фолликулярной жидкости [34]. Измерение овариального объема или антральных фолликулов и сосудисто-эндотелиального фактора роста дает возможность прогнозировать результат лечебных циклов ЭКО [22]. Zhao M. и соавторами доказано, что содержание СЭРФ и оксида азота в фолликулярной жидкости антральных фолликулов через 36 ч после введения хорионического гонадотропина значительно увеличивалось у женщин с наступившей беременностью по сравнению с таковыми у женщин, у которых беременность не наступила [37].

Нельзя не отметить значимость процессов неоангиогенеза как одного из ключевых звеньев формирования и развития различных форм эндометриоза. С целью оценки его пролиферативной активности можно использовать исследование уровня VEGF [31]. До сих пор не ясен источник чрезмерного продуцирования этого фактора. По-видимому, не только эндометриозные очаги, но и перитонеальные макрофаги обладают способностью синтезировать и секретировать СЭРФ [1]. Помимо ангиогенеза как такового, новые сосуды могут развиваться также из циркулирующих эндотелиальных прогениторных клеток, которые

рекрутируются и инкорпорируются в местах усиленной васкуляризации. Таким образом, у больных с эндометриозом воспалительные и иммунные ответы, ангиогенез и апоптоз изменены в сторону воспроизводства эндометриоидной ткани. Доказано, что у женщин, бесплодие которых ассоциировано с наружным генитальным эндометриозом, повышен уровень VEGF. В перитонеальной жидкости его величина намного выше, чем в сыворотке в обе фазы менструального цикла [6, 32]. Хотя, по мнению А.Р. Ибрагимовой, уровень сосудисто-эндотелиального фактора роста в сыворотке крови у женщин с эндометриоидной болезнью в начале менструального цикла достоверно ниже, чем в его второй фазе [13]. Мнение Gogacz M. et al. абсолютно противоположно. В своих исследованиях они не нашли существенных различий уровня VEGF в сыворотке крови и перитонеальной жидкости у женщин с эндометриозом [29].

Большой интерес представляет роль PIGF и PDGF в патогенезе бесплодия и невынашивания беременности. Однако их роль в процессе ангиогенеза и имплантации при вышеуказанных патологических состояниях еще до конца не изучена.

Возрастающее число исследований в области ангиогенеза как такового и ангиогенных факторов роста, в частности, подтверждает, что физиологический ангиогенез является одним из ключевых процессов в репродукции человека. В настоящее время можно считать доказанным, что дисфункция процесса ангиогенеза может рассматриваться как один из ключевых патофизиологических факторов, обуславливающих развитие заболеваний репродуктивной системы человека. Понимание этого аспекта открывает новые перспективы в разработке методов диагностики и лечения репродуктивных расстройств и позволит определить новые направления терапевтических воздействий в будущем.

Список литературы

1. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Аполихина И.А., Беженарь В.Ф., Гаворкян М.А. и др. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных. – М. – 2013. – 65 с.
2. Белокурова М.В. Аллельный полиморфизм генов в генезе нарушения имплантации у пациенток с неудачными попытками ЭКО: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. – М. – 2013. – С. 6.
3. Бурлев В.А. Инверсия ангиогенеза у беременных // Проблемы репродукции. – 2013. – № 3. – С. 55–62.

4. Волкова Л.В., Аляутдина О.С. Клинико-диагностическое значение сосудисто-эндотелиального фактора роста при неудачных попытках ЭКО //Акушерство и гинекология. – 2011. — № 4. – С. 126–129.
5. Газиева И.А. Иммунопатогенетические механизмы формирования плацентарной недостаточности и ранних репродуктивных потерь: дис...док. биолог. наук. – Екатеринбург. – 2014. – С. 199.
6. Гаспаров А.С., Дубинская Е.Д. Эндометриоз и бесплодие: инновационные решения. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство». – 2013. – 128 с.
7. Герилович Л.А., Салмина А.Б. и др. Роль маркеров ангиогенеза у пациенток с различными формами бесплодия в программах репродуктивных технологий // Проблемы репродукции. – 2013. — № 5. – С. 60–63.
8. Гурбангельдиева Д.Ч. Реабилитация женщин на этапе прегравидарной подготовки после неразвивающейся беременности: дис...канд. мед. наук. – М. – 2015. – С. 18.
9. Демченко Н.С., Башмакова Н.В., Третьякова Т.Б. Патогенез невынашивания беременности: роль сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF – А) (Обзор литературы) // Уральский медицинский журнал. – 2012. — № 11. – С. 26–30.
10. Захарова Н.Б., Дурнов Д.А., Михайлов В.Ю., Понукалин А.Н., Никитина В.В., Занкина О.В., Леонова М.Л. Диагностическое значение исследования фактора роста эндотелия сосудов в сыворотке крови //Фундаментальные исследования. – 2011. — № 11. – С. 215–220.
11. Зиганшина М.М., Кречетова Л.В., Ванько Л.В., Ходжаева З.С., Мусиенко Е.В., Сухих Г.Т. Про- и антиангиогенные факторы в патогенезе ранних потерь беременности. Часть I. Особенности содержания про- и антиангиогенных сывороточных факторов в ранние сроки беременности //Акушерство и гинекология. – 2012. — № 3. – С. 14–19.
12. Зиганшина М.М., Кречетова Л.В., Ванько Л.В., Ходжаева З.С., Мусиенко Е.В., Сухих Г.Т. Про- и антиангиогенные факторы в патогенезе ранних потерь беременности. Часть II. Соотношение про- и антиангиогенных сывороточных факторов в ранние сроки беременности // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 4/1. – С. 4–9.
13. Ибрагимова А.Р. Оценка содержания факторов роста и альфа-2-микроглобулина фертильности в диагностике и лечении эндометриозной болезни: дис...канд. мед. наук. – Самара. – 2014. – С. 18.
14. Коваль С.Н., Снегурская И.А., Мысниченко О.В. Семейство васкуло-эндотелиального фактора роста и его возможная роль в патогенезе артериальных гипертензий. //Артериальная гипертензия. — № 4(24). – 2012. – С. 85–93.
15. Краснопольский В.И. Логутова Л.С. и др. Прегравидарная подготовка женщин с невынашиванием беременности и хроническим эндометритом. – СПб. – 2014. — 31 с.

16. Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Агаркова И.А., Плошкина С.Ю., Иванова И.В. Способ прогнозирования неразвивающейся беременности // Патент России №2465589.2011. Бюл. № 30.
17. Мартынова А.Е., Смольникова В.Ю., Демура Т.А., Коган Е.А. Эффективность программы ЭКО у женщин с миомой матки с учетом маркеров рецептивности эндометрия – пиноподий, LIF, VEGF – А, клаудина – 5 //Акушерство и гинекология. – 2013. — № 8. – С. 40–45.
18. Ниаури Д.А., Гзгзян А.М., Коган И.Ю., Джемлиханова Л.Х., Крихели И.О., Федорова И.Д., Лесик Е.А., Шарфи Ю.Н., Шильникова Е.М., Селютин А.В., Сельков С.А. Факторы роста как прогностические критерии наступления беременности в циклах ЭКО //Акушерство и гинекология. — 2014. — № 10. – С. 41–47.
19. Рашидов Т.И. Генетические детерминанты привычного невынашивания беременности: факторы ангиогенеза, гемостаза, ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса в эндометрии с синдромом привычной потери беременности I триместра: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. –М. — 2012. – С. 18–19.
20. Сухих Г.Т., Шуршалина А.В. Хронический эндометрит: руководство. – М.: ГЭОТАР – Медиа. — 2013. – 64 с.
21. Таболова В.К., Корнеева И.Е., Донников А.Е., Бурменская О.В., Маслова М.А., Смольникова В.Ю. Профиль локальной экспрессии генов ростовых факторов и цитокинов в эндометрии периода «имплантационного окна» при хроническом эндометрите //Акушерство и гинекология. – 2014. — № 12.
22. Тепляшина Е.А., Пожиленкова Е.А., Екимова М.В. и др. Роль эндотелина и сосудисто-эндотелиального фактора роста в процессе фолликулогенеза //Рос. Вестн. Акуш.-гин. – 2011. — № 3. – С. 4–8.
23. Ходжаева З.С., Мусиенко Е.В. Клинико-патогенетическое обоснование исследования секреции ангиогенных факторов в лютеиновую фазу менструального цикла у женщин с повторными потерями беременности в анамнезе //Акушерство и гинекология. – 2011. — № 8.
24. Amirchaghmaghi E., Rezaei A., Moini A., Roghaei M.A., Hafezi M., Aflatoonian R. Gene expression analysis of VEGF and its receptors and assessment of its serum level in unexplained recurrent spontaneous abortion. //Cell. J. 2015. № 16. Vol. 4. P. 538–545.
25. Banerjee P., Ghosh S., Dutta M., Subramani E., Khalpada J., Roychoudhury S., Chakravarty B., Chaudhury K. Identification of key contributory factors responsible for vascular dysfunction in idiopathic recurrent spontaneous miscarriage //PLoS One. 2013. Vol.8. №11: e80940. — Doi: 10.1371/journal.pone.0080940.

26. Binder N.K., Evans J., Gardner D.K., Salamonsen L.A., Hannan N.J. Endometrial signals improve embryo outcome: functional role of vascular endothelial growth factor isoforms on embryo development and implantation in mice //Human Reproduction and Embryology. 2014. Vol. 29. № 10. P. 2278–2286.
27. Boudjenah R., Molina-Gomes D. et al. Associations between Individual and combined polymorphisms of the TNF and VEGF genes and the embryo implantation rate in patients undergoing in vitro fertilization (IVF) programs //PLoS One. 2014. Vol. 9. № 9: e108287. — Doi: 10.1371/journal.pone.0108287.
28. Cöl-Madendag I., Madendag Y., Altinkaya S.Ö., Bayramoglu H., Danisman N. The role of VEGF and its receptors in the etiology of early pregnancy loss //Gynecol. Endocrinol. — 2014. Vol. 30. № 2. P. 153–156.
29. Gogacz M., Galczynski K., Romanek – Piva K., Winkler I., Rechberger T., Adamiak – Godlewska A. Concentration of selected angiogenic factors in serum and peritoneal fluid of women with endometriosis //Ginecol. Pol. 2015. Vol. 86. № 3. P. 188–192.
30. Hannan N.J., Paiva P., Meehan K.L., Rombauts L.J., Gardner D.K., Salamonsen L.A. Analysis of fertility – related soluble mediators in human uterine fluid identifies VEGF as a key regulator of embryo implantation //Endocrinology. 2011. Vol. 152. № 12. P. 4948–4956.
31. Huang T.S., Chen Y.J., Chen C.Y., Li H.Y., Huang B.S., Tsai H.W., Lan H.Y., Chang C.H., Twu N.F., Yen M.S., Wang P.H., Chao K.C., Lee C.C., Yang M.H. Oestrogen – induced angiogenesis promotes adenomyosis by activating the Slug – VEGF axis in endometrial epithelial cells //Journal of Cellular and Molecular Medicine. 2014. Vol. 18. № 7. P. 1358 – 1371.
32. Kianpour M., Nematbakhsh M. et al. Serum and peritoneal fluid levels of vascular endothelial growth factor in women with endometriosis //International Journal Fertility Sterility. 2013. Vol. 7. № 2. P. 96–99.
33. Manolea M.M., Dijmarescu A.L. et al. Evaluation of the implantation site morphology in spontaneous abortion //Rom Journal Morphology Embryology. 2015. Vol. 56. № 1. P. 125–131.
34. Nishigaki A., Okada H., Okamoto R., Sugiyama S., Miyazaki K., Yasuda K., Kanzaki H. Concentrations of stromal cell – derived factor – 1 and vascular endothelial growth factor in relation to the diameter of human follicles //Fertil. Steril. 2011. Vol. 95. № 2. P. 742–746.
35. Okada H., Tsuzuki T., Shindoh H., Nishigaki A., Yasuda K., Kanzaki H. Regulation of decidualization and angiogenesis in the human endometrium: mini review //Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. 2014. Vol. 40. № 5. P. 1180–1187.
36. Plaiser, M. Decidual vascularization and the expression of angiogenic growth factors and proteases in first trimester spontaneous abortions / M. Plaiser, I. Dennert, E. Rost et al. // Human Reprod. 2009. Vol. 24. № 1. – P. 185–197.

37. Zhao M., Chang C., Liu Z. et al. The level of vascular endothelial growth factor, nitric oxide, and endothelin – 1 was correlated with ovarian volume or antral follicle counts: A potencial predictor of pregnancy outcome in INF //Growth factor. 2010. Vol. 28. № 5. P. 299–305.

Рецензенты:

Антонеева И.И., д.м.н., заведующая гинекологическим отделением ГУЗ «Ульяновский областной клинический онкологический диспансер», г. Ульяновск.

Смолькина А.В., д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии, анестезиологии, реаниматологии, урологии, травматологии и ортопедии ГОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск.