

# Васкулоендотеліальний фактор росту та ендотеліозалежна дилатація у хворих із синдромом полікістозних яєчників з різною масою тіла

Л.А. Могильницька

Хмельницька обласна лікарня

У результаті дослідження виявлено підвищення вмісту васкулоендотеліального фактора росту (VEGF) та ослаблення ендотеліозалежної дилатації у хворих із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ) як з ожирінням, так і з нормальною масою тіла, в порівнянні з контрольною групою. У групі хворих із СПКЯ як з ожирінням, так і з нормальною масою тіла, виявлено достовірний прямий кореляційний зв'язок між вмістом VEGF та індексом маси тіла, індексом НОМА, показниками ліпідного обміну, андрогенами та зворотний – з ендотеліозалежною дилатацією. Виявлені зміни можуть свідчити про розвиток ендотеліальної дисфункції у хворих із СПКЯ, а також можливий зв'язок VEGF з виявленими порушеннями.

**Ключові слова:** васкулоендотеліальний фактор росту, ендотеліозалежна дилатація, синдром полікістозних яєчників, інсулінорезистентність, ендотеліальна дисфункція.

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) – це одна з найбільш поширених причин ановуляторного безпліддя [1], що характеризується гетерогенними клінічними ознаками, такими, як гірсутизм, гіперандрогенія та морфологічно змінені яєчники. Морфологічні особливості яєчників при СПКЯ включають наявність більше 12 фолікулів діаметром менше 10 мм навколо строми, збільшення товщини фолікулярної теки та об'єму строми, що може бути внаслідком посиленого ангиогенезу і експресії васкулоендотеліального фактора росту (VEGF) в яєчниках [12].

VEGF відіграє важливу роль у менструальному циклі як один з основних факторів ангиогенезу, що регулює розвиток судин фолікула та жовтого тіла. Він присутній виключно в сполучній тканині та периваскулярних клітинах. На відміну від патологічних станів, ріст та ангиогенез під час репродуктивного циклу, чітко відрегульований та скоординований [16]. Найвища експресія VEGF спостерігається під час ранньої лютеїнової фази, оскільки розвиток нових кровоносних судин необхідний під час формування жовтого тіла та знижується після середини лютеїнової фази [15].

Ріст, розвиток фолікула та ендокринна функція жовтого тіла яєчника залежать від проліферації нових кровоносних каплярів. Протягом менструального циклу координуються дія інгібіторів та індукторів ангиогенезу зумовлює регрес кровоносних судин. Вважають, що жовте тіло виділяє ангиогенні фактори. Дослідження із застосуванням блокади рецепторів VEGF показали повне пригнічення жовтого тіла у мишей з овуляцією, що була індукована гормонами [8]. Цей ефект пов'язаний з пригніченням жовтого тіла та виділенням прогестерону. Також, спостерігалось дозрівання ендометрія, що, можливо, відображає пригнічення продукції яєчникових стероїдів та на додаток локальної дії васкулоен-

дотеліального фактора росту. У цих тварин спостерігаються ділянки ішемічного некрозу в жовтому тілі. Ці результати свідчать про те, що VEGF-опосередкований ангиогенез необхідний для розвитку жовтого тіла та здійснення його ендокринної функції.

VEGF відіграє важливу роль у розвитку ендотеліальної дисфункції. Експериментальні дослідження свідчать про те, що VEGF може стимулювати експресію адгезивних молекул ендотеліальними клітинами та спричинити судинне запалення, що в свою чергу посилює враження ендотелію [10] та призводить до розвитку серцево-судинних патологій.

СПКЯ пов'язаний зі збільшенням числа факторів серцево-судинного ризику [14] та раннього атеросклерозу [23]. Гіперінсулінізм і інсулінорезистентність, що часто виявляються у пацієнтів із СПКЯ, теж мають причинно-наслідковий зв'язок з проявами хронічного запалення [6] і збільшенням ризику розвитку серцево-судинних захворювань [19].

**Мета дослідження:** вивчити вміст VEGF в сироватці крові у жінок із СПКЯ з різною масою тіла як маркера ендотеліальної дисфункції та взаємозв'язок цього фактора з ендотеліозалежною дилатацією.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Нами обстежено 62 особи, з них 45 жінок із СПКЯ та 20 жінок контрольної групи. Серед жінок із СПКЯ виділено групу осіб з ожирінням – 23 жінки та групу з нормальною масою тіла – 22 жінки.

Діагноз СПКЯ встановлювали за наявності двох з трьох нижче наведених ознак: оліго- та/або аменорея (6 менструальних циклів за поточний рік), гіперандрогенізм, структурно змінені поліциклічні яєчники [17]. Андрогенізм визначали клінічно як наявність гірсутизму (8 та більше балів за шкалою Ферріман–Галвея) [7], акне, алопеції за чоловічим типом, а також лабораторно як гіперандрогенемія, а саме: підвищення рівня загального та вільного тестостерону, дигідроепіандростерону, сексзв'язувального глобуліну, підрахунок індексу вільного тестостерону.

З метою виключення інших причин порушення менструального циклу у всіх обстежених осіб визначали рівень тиреотропного гормону, пролактину, кортизолу в сечі, 17-оксипрогестерону. У всіх обстежених жінок пролактин, тиреотропний гормон, 17-оксипрогестерон, кортизол в добовій сечі були в межах норми. Індекс вільного тестостерону підраховували як відношення загального тестостерону\*100 до сексзв'язувального глобуліну [21].

Поліциклічно змінені яєчники діагностували за наявності 12 та більше фолікулів розміром 2–9 мм в діаметрі та/або при розмірах яєчників більше за 10 см<sup>3</sup>.

Гормональний статус обстежених жінок наведений в табл. 1.

Гормональний статус обстежених осіб

Показник	Контрольна група	СПКЯ з ожирінням	СПКЯ з нормальною масою тіла
Кількість обстежених осіб	20	23	22
Оцінка за шкалою Феріман–Галвея, бали	5,25	10,04	9,68
ЛГ, МО/л	4,83±1,64	7,26±1,65	7,54±2,3
ФСГ, МО/л	6,7±1,68	5,51±1,12	4,78±1,78
ЛГ/ФСГ	0,7±0,125	1,3±0,21	1,84±0,44
Тестостерон загальний, нмоль/л	3,15±0,54	5,37±1,36	5,13±1,39
Тестостерон вільний, нмоль/л	2,98±0,81	5,18±1,71	4,99±1,41
Дигідроепіандростерону сульфат, нмоль/л	264,22±107,11	518,43±118,39	506,28±94,75
Сексв'язувальний глобулін, нмоль/л	48,23±8,13	42,51±4,8	41,96±5,15
Індекс вільного тестостерону	6,74±1,77	12,53±2,74	12,24±2,83

Таблиця 2

Клініко-лабораторна характеристика обстежених жінок

Показник	Контрольна група	СПКЯ з ожирінням	СПКЯ з нормальною масою тіла
Кількість обстежених осіб	20	23	22
Вік, роки	20,15±2,15	22,82±3,03	22,81±2,03
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	20,79±2,31	36,41±6,42	22,71±2,37
Обхват талії, см	67,7±4,31	85,86±6,43	82,18±5,55
Глюкоза крові натще, ммоль/л	4,8±0,53	5,05±0,8	4,73±0,92
Глікозильований гемоглобін, %	5,33±0,43	5,5±0,5	5,57±0,51
Загальний холестерин, ммоль/л	3,79±0,52	5,55±1,75	4,66±0,74
Ліпопротеїди високої щільності, ммоль/л	1,4±0,17	1,12±0,24	1,23±0,2
Ліпопротеїди низької щільності, ммоль/л	2,38±0,53	3,49±0,76	3,02±0,62
Тригліцериди, ммоль/л	1,47±0,28	2,51±0,64	1,99±0,55

У всіх жінок визначали індекс маси тіла (ІМТ) як співвідношення маси тіла до зросту в метрах в квадраті. У групі жінок із СПКЯ та нормальною масою тіла ввійшли особи з ІМТ 18–25 кг/м<sup>2</sup>, а в групу з ожирінням – з ІМТ 30–40 кг/м<sup>2</sup>. У групі жінок з ожирінням для визначення типу ожиріння додатково визначали обхват талії та розраховували співвідношення обхвату талії до обхвату стегон. Обхват талії у жінок з ожирінням був >80 см, співвідношення обхвату талії до обхвату стегон  $\geq 0,8$ , що дозволяє встановити центральний тип ожиріння у обстежених осіб.

При обстеженні жінок з ожирінням з метою виключення цукрового діабету та порушення толерантності до глюкози проводили стандартний тест толерантності до глюкози.

Для встановлення інсулінорезистентності визначали індекс НОМА за формулою: вміст інсуліну в сироватці крові натще\*вміст глюкози в сироватці крові/22,5 [11]. Додатково розраховували глікозо-інсуліновий коефіцієнт (GIR) як відношення рівня глюкози сироватки крові до рівня інсуліну сироватки крові [13].

Серед обстежених не було вагітних, курців та жінок з підвищеним артеріальним тиском. У дослідження не включали жінок, що вживають чи вживали протягом останніх 6 міс протизапальні засоби, антиандрогени, глюкокортикоїди, а також препарати, що потенційно здатні впливати на функціональний стан ендотелію, а саме нітрати, статини, блокатори кальцевих каналів, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту та блокатори рецепторів ангіотензину.

Клініко-лабораторна характеристика обстежених осіб наведена у табл. 2.

Жінки контрольної групи були співставні за віком із групою осіб з СПКЯ. Вони мали нормальну структуру яєчників за даними УЗД, регулярний менструальний цикл з тривалістю від 21 до 35 днів та не мали ознак гіперандрогенізму (клінічних та лабораторних).

Визначення рівня VEGF проводили імуноферментним методом із використанням набору реагентів для кількісного визначення VEGF Life technologies (Invitrogen). Дослідження проводили на плоскошовому ELISA-аналізаторі «Stat Fax-303 Plus» (USA).

Ендотелійзалежну дилатацію вимірювали за стандартною технологією [3, 4]. Діаметр плечової артерії вимірювали за допомогою ультразвуку двічі: базальний та протягом реактивної гіперемії. Базальний діаметр вимірювали після 10 хв спокою. Далі манжету тонометра накладали на передпліччя та нагнітали повітря до тиску 250 мм рт.ст. та утримували протягом 5 хв. Після цього повітря випускали та проводили повторне вимірювання діаметра плечової артерії протягом першої хвилини. Таким чином, виникала реактивна гіперемія та ендотелійзалежна дилатація.

Дані представлені як середнє  $\pm$  стандартне відхилення. Статистичне оброблення даних проводили методами варіаційної та описової статистики за допомогою стандартного пакета статистичного розрахунку даних програми Microsoft Excel 2003. Достовірність відмінностей середніх величин визначали за t-критерієм Стьюдента. Відмінність вважали достовірною при величині показника  $p < 0,05$ . Кореляційний аналіз між рядами показників розраховували, використовуючи коефіцієнт Пірсона.

Кореляція VEGF з іншими показниками в межах обстежених груп

Показник	СПКЯ з ожирінням	СПКЯ з нормальною масою тіла
Ендотелійзалежна дилатація	-0,52	-0,37
ІМТ	0,72	0,06
Інсулін	0,82	0,97
НОМА	0,55	0,88
GIR	-0,5	-0,67
Ліпопротеїди низької щільності	0,68	0,87
Ліпопротеїди високої щільності	-0,8	-0,85
Загальний тестостерон	0,89	0,92
Вільний тестостерон	0,88	0,91
Індекс вільного тестостерону	0,81	0,74

Таблиця 4

Показники інсулінорезистентності у обстежених осіб

Показник	Контрольна група	СПКЯ з ожирінням	СПКЯ з нормальною масою тіла
Інсулін, пмоль/л	43,45±10,46	113,55±16,08*	61,68±16,67**
Індекс НОМА	9,19±2,09	25,49±5,61*	13,3±5,4**
Індекс GIR	11,77±3,44	4,53±0,97*	7,98±2,03**

Примітки: \* p<0,05 – статистично достовірна відмінність між групою хворих із СПКЯ з ожирінням та контрольною групою; \*\* p<0,05 – статистично достовірна відмінність між групою хворих із СПКЯ з нормальною масою тіла та контрольною групою.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті нашого дослідження виявлено, що вміст VEGF у сироватці крові хворих із СПКЯ з ожирінням склав 38,22±7,78 нг/мл, у осіб із СПКЯ та нормальною масою тіла – 31,83±5,8 нг/мл, у контрольних осіб – 22,57±4,36 нг/мл. Найвищий рівень VEGF спостерігався в сироватці крові хворих із СПКЯ з ожирінням (малюнок).

При аналізі отриманих даних нами виявлено статистично достовірне підвищення вмісту VEGF в сироватці крові хворих із СПКЯ з ожирінням в порівнянні з контрольною групою на 69,3% (p<0,05).

У хворих із СПКЯ з нормальною масою тіла вміст VEGF в сироватці крові був підвищений на 41,02 % у порівнянні з контрольною групою (p<0,05).

Рівень VEGF в сироватці крові хворих із СПКЯ з ожирінням був на 20,07 % вищий, ніж в групі з нормальною масою тіла (p<0,05).

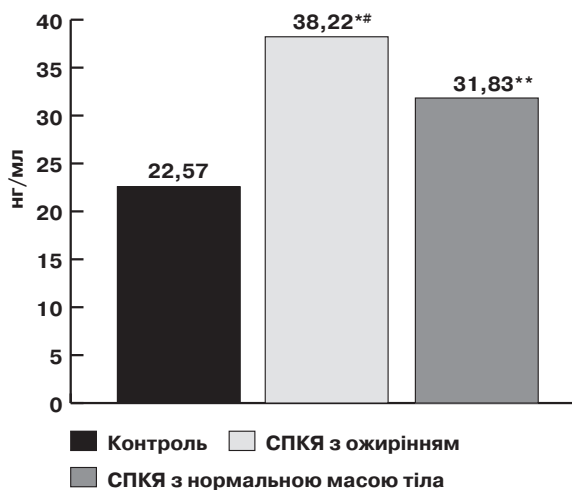
Отже в результаті нашого дослідження виявлено підвищення вмісту VEGF у хворих із СПКЯ як з ожирінням, так і з нормальною масою тіла, що може свідчити про розвиток ендотеліальної дисфункції при даній патології. Порушення функції ендотелію – один із перших проявів атеросклерозу. СПКЯ характеризується групою метаболічних порушень, що з'являються в підлітковому віці і можуть призвести до передчасного розвитку атеросклерозу.

У результаті нашого дослідження виявлено також, що ендотелійзалежна дилатація у хворих на СПКЯ з ожирінням склала 3,47±1,2%, при СПКЯ з нормальною масою тіла – 4,26±1,71%, в контрольній групі – 9,01±4,2%. При цьому, базовий діастолічний діаметр плечової артерії у обстежених осіб статистично достовірно не відрізнявся (p>0,05).

Результат статистичного аналізу свідчить, що в осіб, які увійшли до нашого дослідження, як хворих на СПКЯ з ожирінням, так і з нормальною масою тіла, спостерігалось ослаблення ендотелійзалежної дилатації на 61,48 та 52,71% відповідно, що також вказує на розвиток у них ендотеліальної дисфункції.

У результаті проведеного кореляційного аналізу виявлено статистично достовірний зворотний кореляційний зв'язок між вмістом VEGF та ендотелійзалежною дилатацією у хворих із СПКЯ з ожирінням та з нормальною масою тіла (табл. 3). Таким чином, ослаблення ендотелійзалежної дилатації та розвиток ендотеліальної дисфункції при СПКЯ може бути пов'язане з підвищенням вмісту VEGF.

Підвищення вмісту VEGF у пацієнтів із СПКЯ та ожирінням може свідчити про роль надмірної маси в розвитку даних порушень. Такі припущення підтверджують данні кореляційного аналізу, в результаті якого виявлено статистично достовірний прямий кореляційний зв'язок між рівнем



\* p<0,005 – статистично достовірна відмінність між групою хворих із СПКЯ з ожирінням та контрольною групою; \*\* p<0,005 – статистично достовірна відмінність між групою хворих із СПКЯ з нормальною масою тіла та контрольною групою; # p=0,01 – статистично достовірна відмінність між групою хворих із СПКЯ з ожирінням та групою хворих на СПКЯ з нормальною масою тіла.

#### Вміст VEGF у сироватці крові

VEGF та ІМТ в сироватці крові в групі хворих із СПКЯ з ожирінням.

Навіть у молодому віці підвищення ІМТ асоціюється з підвищеним ризиком широкого спектра медичних ускладнень [9]. Вісцеральний жир також відіграє незалежну роль і посилює гормональні зміни [20]. У 50% жінок із СПКЯ спостерігається абдомінальне ожиріння [18]. Є дані про те, що гіперандрогенія та/або кісти яєчників пов'язані з надмірною масою тіла або ожирінням [22].

Інсулінорезистентність грає важливу роль в розвитку СПКЯ та цукрового діабету 2-го типу у жінок з ожирінням [18]. У обстежених пацієнтів з СПКЯ як з ожирінням, так і з нормальною масою тіла, була виявлена інсулінорезистентність. Це підтверджувалося індексом НОМА та GIR (табл. 4).

Підвищення рівня VEGF у осіб із СПКЯ як з ожирінням, так і з нормальною масою тіла, може бути пов'язана з інсулінорезистентністю, яка спостерігається у даних пацієнтів.

Ці припущення підтверджується результатами кореляційного аналізу, при проведенні якого в групі хворих із СПКЯ з ожирінням встановлено статистично достовірний прямий кореляційний зв'язок між вмістом VEGF та вмістом інсуліну, індексом НОМА, а також, зворотний кореляційний зв'язок між VEGF та коефіцієнтом GIR.

У групі хворих на СПКЯ з нормальною масою тіла встановлено статистично достовірний прямий кореляційний зв'язок між рівнем VEGF та вмістом інсуліну, індексом НОМА, а також зворотний кореляційний зв'язок між VEGF та коефіцієнтом GIR.

Численними дослідженнями встановлено зв'язок між інсулінорезистентністю та розвитком ендотеліальної дисфункції. Механізм розвитку ендотеліальної дисфункції внаслідок інсулінорезистентності до кінця не з'ясований, проте є дані, що надмірне виділення вільних жирних кислот і запальних цитокінів, таких, як туморнекротичний фактор і лептин, сприяє окиснювальному стресу, який, у свою чергу, і є причиною ендотеліальної дисфункції [23].

У жінок із СПКЯ, що ввійшли в наше дослідження, як з ожирінням, так і з нормальною масою тіла, спостерігалась дисліпідемія, а саме підвищення рівня загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів низької щільності та зниження рівня ліпопротеїдів високої щільності. Це могло вплинути на розвиток підвищення вмісту VEGF при наведеній патології.

Такі припущення підтверджуються даними кореляційного аналізу. Нами виявлено статистично достовірний прямий кореляційний зв'язок в групі хворих із СПКЯ з

ожирінням між рівнем VEGF та вмістом загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів низької щільності, а також зворотний кореляційний зв'язок між VEGF та вмістом ліпопротеїдів високої щільності.

У групі хворих із СПКЯ з нормальною масою тіла встановлено статистично достовірний прямий кореляційний зв'язок між VEGF та вмістом загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів низької щільності, а також зворотний кореляційний зв'язок між VEGF та вмістом ліпопротеїдів високої щільності.

Як відомо, СПКЯ супроводжується підвищенням рівня андрогенів в сироватці крові. У літературі є дані, що підвищений вміст тестостерону спричиняє активацію андрогенних рецепторів в адипоцитах, тим самим сприяє розвитку інсулінорезистентності [2]. Проте описані кардіопротективні властивості андрогенів. Виявлено, що зворотний кореляційний зв'язок між фізіологічним рівнем андрогенів та ризиком розвитку серцево-судинної патології у пре- та постменопаузальних жінок [5].

У обстежених хворих з СПКЯ як з ожирінням, так і з нормальною масою тіла, нами виявлена гіперандрогенія: підвищення вмісту загального та вільного тестостерону, дигідроепіандростерону, індексу вільного тестостерону, зниження сексзв'язувального глобуліну. Дані зрушення можуть впливати на рівень VEGF в сироватці крові, що підтверджують дані кореляційного аналізу.

У групі жінок із СПКЯ та ожирінням спостерігався статистично достовірний прямий кореляційний зв'язок між вмістом VEGF та рівнем загального тестостерону, вільного тестостерону, індексом вільного тестостерону.

У групі хворих із СПКЯ з нормальною масою тіла спостерігався статистично достовірний прямий кореляційний зв'язок між вмістом VEGF та рівнем загального тестостерону, вільного тестостерону, індексом вільного тестостерону.

## ВИСНОВКИ

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) в поєднанні з ожирінням та нормальною масою тіла супроводжується підвищенням вмісту VEGF в сироватці крові.

Гіперандрогенія, дисліпідемія, інсулінорезистентність та ожиріння пов'язані з підвищенням вмісту VEGF в сироватці крові.

Ослаблення ендотелійзалежної дилатації, що спостерігається при СПКЯ як з ожирінням, так і з нормальною масою тіла, є проявом ендотеліальної дисфункції та може бути пов'язане з підвищенням вмісту VEGF при цій патології.

## Васкулоендотеліальний фактор росту і ендотелійзависима дилатація больных с синдромом поликистозных яичников с различной массой тела Л.А. Могильницкая

В результате исследования выявлено повышение содержания васкулоендотелиального фактора роста (VEGF) и ослабление эндотелийзависимой дилатации у больных с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) как с ожирением, так и с нормальной массой тела, по сравнению с контрольной группой. В группе больных СПКЯ как с ожирением, так и с нормальной массой тела, выявлена достоверная прямая корреляционная связь между содержанием VEGF и индексом массы тела, индексом НОМА, показателями липидного обмена, андрогенами. Выявленные изменения могут свидетельствовать о развитии эндотелиальной дисфункции у больных СПКЯ, а также возможную связь VEGF с приведенными нарушениями.

**Ключевые слова:** васкулоендотелиальный фактор роста, эндотелийзависимая дилатация, синдром поликистозных яичников, инсулинорезистентность, эндотелиальная дисфункция.

## Vascular endothelial growth factor and endothelium-dependent dilation in patients with polycystic ovary syndrome with different body mass L.A. Mogylnytska

The study found increasing of serum levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and weakening of endothelium-dependent dilation in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) obese and normal weight compared with the control group. In the group of patients with PCOS as obese and normal weight found correlation between the serum levels of EMAP-II and BMI, HOMA index, lipid metabolism, androgens. Revealed changes may indicate the development of endothelial dysfunction in patients with PCOS and the possible relationship VEGF with these disorders.

**Key words:** vascular endothelial growth factor, endothelium-dependent dilation, polycystic ovary syndrome, insulin resistance, endothelial dysfunction.

Сведения об авторе

Могильницкая Лилия Анатольевна – Хмельницкая областная больница, 29000, г. Хмельницкий, ул. Пилотская, 1.  
E-mail: moglynytska@mail.ua

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Azziz R., Woods K.S., Reyna R., Key T.J., Knochenhauer E.S., Yildiz B.O. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population// J Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – Vol. 89 (6). – P. 2745–9.
2. Alpañés M., Luque-Ramírez M., Martínez-García M.Á., Fernández-Durán E., Álvarez-Blasco E., Escobar-Morreale H.F. Influence of adrenal hyperandrogenism on the clinical and metabolic phenotype of women with polycystic ovary syndrome// Fertil Steril. – 2015. – Vol. 10. – S0015-0282(14)02530-8.
3. Celemajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M., et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk for atherosclerosis// Lancet 1992. – Vol. 340. – P. 1111–1115.
4. Corretti M.C., Anderson T.J., Benjamin E.J., et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery// J. Am. Coll. Cardiol. – 2002. – Vol. 39. – P. 257–265.
5. Corbould A. Chronic testosterone treatment induces selective insulin resistance in subcutaneous adipocytes of women// J. Endocrinol. – 2007. – Vol. 192. – P. 585–594.
6. Deligeorgiou E., Vrachnis N., Athanasopoulos N., et al. Mediators of chronic inflammation in polycystic ovarian syndrome// Gynecol. Endocrinol. – 2012. – Vol. 28 (12). – P. 974–8.
7. Ferriman D., Gallwey J.D. Clinical assessment of body hair growth in women// J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1962. – Vol. 21. – P. 1440–1447.
8. Ferrara N., Chen H., Davis-Smyth T., et al. Vascular endothelial growth factor is essential for corpus luteum angiogenesis// Nat. Med. – 1998. – Vol. 4. – P. 336–340.
9. Juonala M., Magnussen C.G., Berenson G.S., et al. Childhood adiposity, adult adiposity, and cardiovascular risk factors// New Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 365. – P. 1876–1885.
10. Lim H.S., Chong A.Y., Freestone B., Blann A.D., Lip G.Y. The effect of multifactorial intervention on plasma von Willebrand factor, soluble E-selectin and tissue factor in diabetes mellitus: implications for atherosclerotic vascular disease// Diabet. Med. – 2005. – Vol. 22 (3). – P. 249–55.
11. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S., Naylor B.A., Trecher D.F., Turner D.C. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man// Diabetologia. – 1985. – Vol. 28. – P. 412–419.
12. Meldrum D.R. Vascular endothelial growth factor, polycystic ovary syndrome, and ovarian hyperstimulation syndrome// Fertil. Steril. – 2002. – Vol. 78 (6). – P. 1170–1.
13. Muolokwu E., Sanchez J., Bercaw J.L., et al. Paratubal cysts, obesity, and hyperandrogenism// J. Pediatr. Surg. – 2011. – Vol. 46. – P. 2164–2167.
14. Orio F.Jr., Palomba S., Spinelli L. et al. The cardiovascular risk of young women with polycystic ovary syndrome: an observational, analytical, prospective case-control study// J Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – Vol. 89. – P. 3696–3701.
15. Otani N., Minami S., Yamoto M., et al. The vascular endothelial growth factor/fms-like tyrosine kinase system in human ovary during the menstrual cycle and early pregnancy// J Clin. Endocrinol. Metab. – 1999. – Vol. 84. – P. 3845–51.
16. Reynolds L.P., Redmer D.A. Expression of the angiogenic factors, basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor, in the ovary// J Anim. Sci. – 1998. – Vol. 76. – P. 1671–81.
17. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group 2004 Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome// Hum. Reprod. – 2004. – Vol. 19. – P. 41–47.
18. Toscani M.K., Mario F.M., Radavelli-Bagatini S., Spritzer P.M. Insulin resistance is not strictly associated with energy intake or dietary macronutrient composition in women with polycystic ovary syndrome// Nutr. Res. – 2011. – Vol. 31. – P. 97–103.
19. Tzeng C.R., Chang Y.C., Chang Y.C. Cluster analysis of cardiovascular and metabolic risk factors in women of reproductive age// Fertil. Steril. – 2014. – Vol. 101 (5). – P. 1404–10.
20. Vilez L.M., Motta A.B. Association between polycystic ovary syndrome and metabolic syndrome// Curr. Med. Chem. – 2014. – Vol. 21 (35). – P. 3999–4012.
21. Vermeulen A., Verdonck L., Kaufman J.M. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum// J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1999. – Vol. 84. – P. 3666–3672.
22. Wojciechowski P., Lipowska A., Rys P., et al. Impact of FTO genotypes on BMI and weight in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis// Diabetologia. – 2012. – Vol. 55. – P. 2636–2645.
23. Yavuz Taelipinar M., Kilis N., Bayraktar N, et al. Endothelial dysfunction and insulin resistance in young women with polycystic ovarian syndrome// Turk. J Med. Sci. – 2014. – Vol. 44 (5). – P. 787–91.

Статья поступила в редакцию 10.02.2015