

Ангіогенні фактори росту і гемодинаміка в яєчниках у жінок, які мали порушення менструальної функції у пубертатному періоді

О.А. Ковалишин

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Сьогодні в літературі недостатньо інформації щодо досліджень регуляторної системи ангиогенезу, яка представлена судинними факторами росту, у жінок, які мали порушення менструальної функції у пубертатному періоді.

Мета дослідження: на клінічному матеріалі із застосуванням клініко-лабораторних та інструментальних методів дослідження вивчити стан ангиогенних факторів росту (СЕФР і його рецепторів СЕРФ-Р1, СЕРФ-Р2) та гемодинаміку яєчників, а також розширити уявлення про механізми розвитку недостатності лютеїнової фази (НЛФ) у жінок, які мали порушення менструальної функції у пубертатному періоді.

Матеріали та методи. Дослідження проводили серед жінок репродуктивного віку від 19 до 32 років. За характером порушень основну групу жінок (n=90), які мали розлади менструальної функції у пубертатному періоді, було розподілено на три підгрупи (n=30): 1-а підгрупа – жінки з первинною олігоменореєю в анамнезі, 2-а підгрупа – з пізнім віком менархе, третя підгрупа – жінки з пубертатними кровотечами. До контрольної групи увійшли жінки (n=30) з правильним ритмом менструацій у пубертаті. Досліджували біохімічні і ехографічні маркери ангиогенезу.

Результати. У жінок, які мали порушення менструальної функції у пубертатному періоді, виявлено зниження максимальної систолічної швидкості кровотоку (Vmax) в яєчничовій артерії яєчника з преовуляторним фолікулом порівняно з жінками контрольної групи (p<0,01). Швидкість кровотоку в артеріях стромы яєчника з преовуляторним фолікулом була вище, ніж в артеріях протилежного яєчника (p<0,05), але залишалась нижчою, ніж у жінок з правильним ритмом менструацій у пубертаті (p<0,05), і найнижчу відзначали у жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі (p<0,05).

У преовуляторний період менструального циклу в яєчничових артеріях і в артеріях стромы яєчників індекси судинного опору достовірно не відрізнялись. У стадію розквіту жовтого тіла індекси судинного опору в артеріях стромы яєчника з жовтим тілом достовірно нижчі, ніж у протилежному яєчнику, найнижчі спостерігались у жінок з пубертатними кровотечами (3-я підгрупа). Виявлено, що у всіх обстежуваних основної групи індекси судинного опору в артеріях по периферії жовтого тіла були нижчі, ніж по периферії преовуляторного фолікула. Пряма кореляційна залежність між індексами судинного опору в артеріях стромы яєчника з преовуляторним фолікулом із СЕРФ і зворотна між СЕРФ-Р1 у жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі свідчать про покращення васкуляризації преовуляторного фолікула за рахунок новоутворених і функціонуючих капілярів.

Заключення. Проведені дослідження доводять, що на формування повноцінного преовуляторного фолікула і жовтого тіла в яєчнику впливає мікроциркуляція в яєчничовій тканині, стан якої залежить від активності ангиогенної системи, представлені СЕРФ і його рецепторами СЕРФ-Р1 та СЕРФ-Р2. Встановлення кореляційної залежності між СЕРФ та індексами судинного опору свідчить про участь ангиогенних факторів росту в яєчничовій гемодинаміці при формуванні преовуляторного фолікула у жінок з порушеннями менструальної функції у пубертатному періоді.

Ключові слова: менархе, олігоменорея, пубертатні кровотечі, ангиогенез, судинні фактори росту, ангиогенний коефіцієнт, преовуляторний фолікул, недостатність лютеїнової фази, жовте тіло.

Angiogenic growth factors and hemodynamics in the ovaries in women with menstrual dysfunction in the puberty O.A. Kovalishin

To date, there is insufficient information in the literature on studies of the regulatory system of angiogenesis represented by vascular growth factors in women with menstrual dysfunction in the pubertal period.

The objective: using the clinical material using clinical, laboratory and instrumental methods to study the state of angiogenic growth factors (VEGF and its receptors VEGF-R1, VEGF-R2) and ovarian hemodynamics, as well as expand the understanding of the mechanisms of development of luteal phase deficiency (LPD) in women with menstrual dysfunction in the puberty.

Materials and methods. Studies were conducted among women of reproductive age from 19 to 32 years. According to the nature of the violations, the main group of women (n=90) who had a pathology of menstrual function in the puberty period was divided into 3 subgroups (n=30): the first – women with primary oligomenorrhea in the anamnesis, the second – with a late age menarche, the third – with puberty bleeding. The control group included women (n=30) with the correct rhythm of menstruation in puberty. Biochemical and ultrasound markers of angiogenesis were studied.

Results. In women with menstrual dysfunction in the puberty, a decrease in the maximum systolic blood flow velocity (Vmax) in the ovarian artery in the ovary with a preovulatory follicle was found compared with women in the control group (p<0,01). Blood flow in the arteries of the ovarian stroma with a preovulatory follicle was higher than in the arteries of the opposite ovary (p<0,05), but remained lower than in women with the correct rhythm of menstruation in puberty (p<0,05), and the lowest was noted in women with a primary history of oligomenorrhea (p<0,05). In the preovulatory period of the menstrual cycle in the ovarian arteries and arteries of the ovarian stroma, the vascular resistance indices did not significantly differ. During the corpus luteum stage, the vascular resistance indices in the arteries of the ovarian stroma with the corpus luteum are significantly lower than in the opposite ovary, the lowest in women with pubertal bleeding (subgroup 3). In all subjects from the main group, the vascular resistance indices in the arteries along the periphery of the corpus luteum are lower than along the periphery of the preovulatory follicle. A direct correlation between the vascular resistance indices in the arteries of the ovarian stroma with preovulatory follicle and VEGF and the inverse between VEGF-R1 in women with a history of primary oligomenorrhea indicate an improvement in vascularization of the preovulatory follicle due to newly formed and functioning capillaries.

Conclusion. Studies have shown that the formation of a full-fledged preovulatory follicle and corpus luteum in the ovary is affected by microcirculation in the ovarian tissue, the state of which depends on the activity of the angiogenic system represented by VEGF and its receptors VEGF-R1 and VEGF-R2. The establishment of a correlation between VEGF and vascular resistance indices indicates the participation of angiogenic growth factors in ovarian hemodynamics during the formation of the preovulatory follicle in women with menstrual dysfunction in the pubertal period.

Keywords: menarche, oligomenorrhea, pubertal bleeding, angiogenesis, vascular growth factors, angiogenic coefficient, preovulatory follicle, luteal phase deficiency, corpus luteum.

Ангиогенные факторы роста и гемодинамика в яичниках у женщин с нарушениями менструальной функции в пубертатном периоде

О.А. Ковалишин

На сегодня в литературе недостаточно информации по исследованиям регуляторной системы ангиогенеза, представленной сосудистыми факторами роста у женщин с нарушениями менструальной функции в пубертатном периоде.

Цель исследования: на клиническом материале с использованием клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования изучить состояние ангиогенных факторов роста (СЕФР и его рецепторов СЕФР-Р1, СЕФР-Р2) и гемодинамику яичников, а также расширить представления о механизмах развития недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ) у женщин с нарушениями менструальной функции в пубертатном периоде.

Материалы и методы. Исследования проведены среди женщин репродуктивного возраста от 19 до 32 лет. По характеру нарушений основную группу женщин (n=90) с патологией менструальной функции в пубертатном периоде разделили на три подгруппы (n=30): 1-я подгруппа – женщины с первичной олигоменореей в анамнезе, 2-я подгруппа – с поздним возрастом менархе, 3-я подгруппа – с пубертатными кровотечениями. В контрольную группу вошли женщины (n=30) с правильным ритмом менструаций в пубертате. Изучали биохимические и эхографические маркеры ангиогенеза.

Результаты. У женщин с нарушениями менструальной функции в пубертатном периоде установлено снижение максимальной систолической скорости кровотока (Vmax) в яичниковой артерии в яичнике с преовуляторным фолликулом по сравнению с женщинами контрольной группы (p<0,01). Скорость кровотока в артериях стромы яичника с преовуляторным фолликулом была выше, чем в артериях противоположного яичника (p<0,05), но оставалась ниже, чем у женщин с правильным ритмом менструаций в пубертате (p<0,05), и самая низкая отмечалась у женщин с первичной олигоменореей в анамнезе (p<0,05).

В преовуляторный период менструального цикла в яичниковых артериях и артериях стромы яичников индексы сосудистого сопротивления достоверно не отличались. В стадию расцвета желтого тела индексы сосудистого сопротивления в артериях стромы яичника с желтым телом достоверно ниже, чем в противоположном яичнике, самые низкие у женщин с пубертатными кровотечениями (3-я подгруппа). Выявлено, что у всех обследуемых основной группы индексы сосудистого сопротивления в артериях по периферии желтого тела были ниже, чем по периферии преовуляторного фолликула. Прямая корреляционная зависимость между индексами сосудистого сопротивления в артериях стромы яичника с преовуляторным фолликулом и СЕФР и обратная между СЕФР-Р1 у женщин с первичной олигоменореей в анамнезе свидетельствуют об улучшении васкуляризации преовуляторного фолликула за счет новообразованных и функционирующих капилляров.

Заключение. Проведенные исследования доказывают, что на формирование полноценного преовуляторного фолликула и желтого тела в яичнике влияет микроциркуляция в яичниковой ткани, состояние которой зависит от активности ангиогенной системы, представленной СЕФР и его рецепторами СЕФР-Р1 и СЕФР-Р2. Установление корреляционной зависимости между СЕФР и индексами сосудистого сопротивления свидетельствует об участии ангиогенных факторов роста в яичниковой гемодинамике при формировании преовуляторного фолликула у женщин с нарушениями менструальной функции в пубертатном периоде.

Ключевые слова: менархе, олигоменорея, пубертатные кровотечения, ангиогенез, сосудистые факторы роста, ангиогенный коэффициент, преовуляторный фолликул, недостаточность лютеиновой фазы, желтое тело.

Ангиогенез – це високорегуляторний багатостадійний процес формування капілярної сітки з ендотеліальних клітин [1]. У нормі ангиогенез відіграє ключову роль у реалізації багатьох біологічних процесів, зокрема ріст та розвиток фолікулів, овуляція, розвиток жовтого тіла в яєчнику і підготовка ендометрія до імплантації [2].

Процес утворення нових судин є стадійним і проходить низку послідовних етапів: після активації ендотеліальних клітин і деградації базальної мембрани посилюються їхня проліферація та міграція через строму в позаклітинний матрикс, де частково проходить процес формування капілярів, а в подальшому приєднання до них гладком'язових клітин приводить до виникнення зрілих кровоносних судин [3]. Отже, ангиогенез є важливим компенсаторним механізмом функціонування репродуктивної системи жіночого організму.

Динаміка змін доплерографічних параметрів у судинах по периферії преовуляторного фолікула може слугувати критерієм для оцінки росту, визрівання фолікула та його овуляції [2]. Індекси судинного опору перифолікулярних артерій яєчника, який овулює, поступово знижуються до преовуляторного періоду. Максимальна систолічна швидкість кровотоку перед овуляцією може зростати, що зумовлено збільшенням рівня лютеїнізуючого гормону (ЛГ) [3]. Для синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ) характерні гіперваскуляризація стромы, висока максимальна артеріальна швидкість і монотонність показників резистентності протягом усього циклу [4].

Дані сучасних досліджень свідчать, що судинно-ендотеліальний фактор росту (СЕФР) і його рецептори (СЕФР-Р1, СЕФР-Р2) відіграють важливу роль у циклічних змінах в яєчниках. Експресія даного фактора в яєчнику значною мірою залежить від ЛГ. Стимулюючи ангиогенез, васкулогенез і збільшуючи проникливість судинної стінки, СЕФР і його рецептори забезпечують нормальний фолікулогенез, утво-

рення та розвиток жовтого тіла [5, 6]. Концентрація СЕФР у сироватці крові є індикатором патологічного фолікулогенезу у жінок із різними формами безпліддя [2].

Загальновідомо, що у фолікулах яєчника і жовтому тілі утворюються декілька ангиогенних факторів, але саме СЕФР надається першорядне значення ангиогенезу в яєчнику [7]. Експресія СЕФР у фолікулі залежить від його розміру. Пригнічення даного фактора призводить до уповільнення ангиогенезу і супроводжується відсутністю зрілих антральних фолікулів [8]. Висока експресія СЕФР на початку лютеїнової фази має важливе значення для розвитку капілярної сітки з високою щільністю в жовтому тілі і збільшенням судинної проникливості в середині фази. Із настанням вагітності СЕФР дуже важливий для збереження функції жовтого тіла. Достовірно вивчивши роль СЕФР, можливо зрозуміти феномен лютеїнової недостатності, а маніпулюючи ангиогенезом лікувати безпліддя або контролювати народжуваність [4].

Кореляційна залежність між показниками яєчкової гемодинаміки і ангиогенними факторами росту свідчать про участь СЕФР у формуванні преовуляторного фолікула [8]. Підсилення експресії СЕФР призводить до збільшення індексів васкуляризації при СПКЯ. Після хірургічного лікування концентрація СЕФР у сироватці крові та індекси васкуляризації знижуються [3].

Отже, на формування повноцінного преовуляторного фолікула і жовтого тіла в яєчнику впливає мікроциркуляція в яєчниковій тканині, стан якої залежить від ангиогенної системи, представленій СЕФР та його рецепторами. Сьогодні дані літератури підтверджують роль ангиогенних факторів росту в нормальному функціонуванні яєчників у жінок із безпліддям [3, 5]. Інформації щодо досліджень, аналізу міжсистемних взаємовідношень ангиогенної системи і гемодинаміки в яєчниках у жінок, які мали порушення менструальної функції у

пубертатному періоді, замало. Розуміння молекулярних механізмів регуляції різних біохімічних процесів жіночої сфери в цієї категорії хворих має допомогти у вивченні патогенезу феномену недостатності лютеїнової фази, а відповідна корекція процесів ангиогенезу (підсилення або послаблення) може бути використана для лікування патологічних станів, пов'язаних з реалізацією можливої вагітності, що є надзвичайно важливим напрямком сьогодення.

Мета дослідження: на клінічному матеріалі із застосуванням клініко-лабораторних та інструментальних методів дослідження вивчити стан ангиогенних факторів росту (СЕФР і його рецепторів СЕФР-Р1, СЕФР-Р2) та гемодинаміку яєчників, а також розширити уявлення щодо механізмів розвитку недостатності лютеїнової фази у жінок, які мали порушення менструальної функції у пубертатному періоді.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У клінічному дослідженні взяли участь 120 жінок репродуктивного віку. До основної групи увійшли 90 жінок, які мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді. За характером порушень в основній групі виділено три підгрупи:

1-а підгрупа – жінки з первинною олігоменореєю в анамнезі (n=30);

2-а підгрупа – з пізнім віком менархе (n=30);

3-я підгрупа – жінки з пубертатними кровотечами (n=30).

До контрольної групи увійшли 30 жінок з правильним ритмом менструацій у пубертатному періоді.

Критерії включення до основної групи:

- жінки репродуктивного віку від 19 до 32 років (середній вік жінок основної групи становив $22,42 \pm 0,21$ року, контрольної групи – $22,34 \pm 0,31$ року) з відсутністю самостійних менструацій від менархе протягом від 45 днів до 6 міс при своєчасному загальнопопуляційному віці менархе;

- жінки з пізнім віком менархе (з 15 років);

- жінки з явними менструаціями у пубертатному періоді у вигляді пубертатних кровотеч.

Критерії виключення з основної групи:

- надмірна маса тіла;

- гіперандрогенія;

- використання гормонотерапії під час дослідження;

- соматична й ендокринна патологія;

- вроджені аномалії і хромосомні порушення;

- оперативні втручання на органах малого таза в підлітковому віці;

- доброякісні (лейоміома) і/або злоякісні новоутворення.

Збір анамнезу проводили за загальноприйнятною схемою. Особливу увагу приділяли періоду становлення менструальної функції, віку менархе, тривалості і регулярності менструального циклу, характеру менструальних виділень, гінекологічним захворюванням.

Кров для досліджень отримували з ліктьової вени шляхом венепункциї вранці натщесерце в період передбачуваного «вікна імплантації» на 20–22 добу спонтанного менструального циклу. У сироватці крові визначали судинно-ендотеліальний фактор росту (СЕФР), розчинні рецептори 1 і 2 судинно-ендотеліального фактору росту (СЕФР-Р1 і СЕФР-Р2) методом твердофазного імуноферментного аналізу (ІФА) згідно з протоколами проведення ІФА від фірми-виробника.

Допплерометричне дослідження у жінок репродуктивного віку проводили на 11–14 (преовуляторний період) і 20–22 (період передбачуваного «вікна імплантації») добу менструального циклу в яєчникових артеріях, артеріях строми яєчника, по периферії преовуляторного фолікула та жовтого тіла. Вимірювання проводили у режимі реального часу на сучасних ультразвукових апаратах із комплектом мультиспектральних трансабдомінальних і трансвагінальних датчиків (частота 5–9 МГц) за загальноприйнятною методикою обстеження органів малого таза у жінок. Для оцінювання стану кровотоку були використані наступні показники:

- максимальна систолічна швидкість (V_{max} , см/с),

- кінцева діастолічна швидкість (V_{min} , см/с),

- індекси судинного опору (IP – індекс резистентності,

PI – пульсаційний індекс), які розраховували за формулами Пурсело і Геслінга,

- систоло-діастолічне співвідношення (СДС), яке визначали як V_{max}/V_{min} .

Математичне і статистичне оброблення отриманих даних проводили за допомогою пакету статистичних програм Microsoft Office Excel 2007, «Statistica 6.0». Оцінювання статистичної значущості розбіжностей проводили із застосуванням параметричного t-критерія Стьюдента для незалежних вибірок ($M \pm \sigma$), достовірними вважали різниці при $p < 0,05$. Силу кореляційного зв'язку між досліджуваними ознаками визначали за критерієм кореляції Спірмена.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дані, які були отримані під час дослідження концентрації СЕФР у сироватці крові в жінок з порушеннями менструальної функції в пубертатному періоді (основна група, n=90), у порівняльному аспекті з жінками з правильним ритмом менструацій у пубертаті (контрольна група, n=30) достовірно не відрізнялись (табл. 1). Експресія рецепторів СЕФР-Р1 і СЕФР-Р2 у цих групах статистично значущих відмінностей не мала.

Баланс у системі ангиогенних/антиангиогенних факторів найкраще представлено коефіцієнтом співвідношення СЕФР/СЕФР-Р1 – ангиогенний коефіцієнт. Достовірно різниці ангиогенного коефіцієнта між контрольною і основною групами не відзначено. Найвище співвідношення СЕФР/СЕФР-Р1 визначено у жінок з пубертатними кровотечами (3-я підгрупа), що статистично значимо вище порівняно з

Таблиця 1

Концентрація судинно-ендотеліального фактора росту та його рецепторів у сироватці крові у жінок обстежуваних груп

Група	СЕФР, пг/мл	СЕФР-Р1, пг/мл	СЕФР-Р2, пг/мл	СЕФР/СЕФР-Р1	
Контрольна, n=30	$209,1 \pm 20,4$	$141,8 \pm 5,1$	$10084,1 \pm 363,7$	$1,5 \pm 0,2$	
Основна, n=90	$227,4 \pm 20,6$	$159,9 \pm 8,1$	$9756,5 \pm 184,7$	$1,6 \pm 0,2$	
Підгрупа	1-а, n=30	$193,2 \pm 21,1$	$182,5 \pm 15,6$ $p_1 < 0,05$	$9681,9 \pm 297,2$	$1,2 \pm 0,2$
	2-а, n=30	$169,8 \pm 21,9$	$146,1 \pm 8,2$	$9482,9 \pm 310,8$	$1,2 \pm 0,2$
	3-я, n=30	$314,2 \pm 47,3$ $p_1, p_2, p_4 < 0,05$	$137,2 \pm 9,3$ $p_3 < 0,05$	$10205,7 \pm 332,8$	$2,4 \pm 0,4$ $p_1, p_4 < 0,05, p_3 < 0,01$

Примітки: p – ступінь достовірності відмінностей показників основної і контрольної груп;

p_1 – ступінь достовірності відмінностей показників контрольної групи і підгрупами основної групи; між підгрупами: p_3 – 1 і 3, p_4 – 2 і 3.

жінками контрольної групи ($p < 0,05$), з первинною олігоменореєю в анамнезі ($p < 0,01$) і з пізнім віком менархе ($p < 0,05$).

Під час аналізу концентрації СЕФР і його рецепторів, які представляють регуляторну систему ангиогенезу, у підгрупах було отримано наступні результати. У 1-й підгрупі (первинна олігоменорея в анамнезі) середній показник СЕФР не мав статистично значущих відмінностей із групою контролю (діапазон 70,5–412,5 пг/мл). Експресія СЕФР-Р1 у пацієнток 1-ї підгрупи підсилалась і була вищою, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$). При достовірно високій експресії СЕФР-Р1 у 1-й підгрупі пацієнток експресія СЕФР-Р2 не мала статистично значущих відмінностей із групою контролю. Цей факт можна пояснити функціональною особливістю СЕФР-Р2, який тільки частково блокував СЕФР-індуковану проліферацію клітин ендотелія судин.

У зв'язку з низькою концентрацією прогестерону і великим діапазоном концентрації СЕФР у сироватці крові у жінок із первинною олігоменореєю в анамнезі було досліджено СЕФР при повноцінній лютеїновій фазі (ПЛФ) ($n=20$) і у пацієнток із НЛФ ($n=10$). Концентрація СЕФР у жінок із НЛФ дорівнювала $100,2 \pm 6,2$ пг/мл, що статистично значуще нижче, ніж у жінок із ПЛФ ($237,9 \pm 24,7$ пг/мл; $p < 0,001$) і контрольної групи ($p < 0,01$). Концентрація СЕФР-Р1 у жінок із ПЛФ становила $202,5 \pm 19,9$ пг/мл, що вище цього показника у контрольній групі ($p < 0,01$) і в пацієнток із НЛФ ($134,5 \pm 6,5$ пг/мл; $p < 0,05$). Співвідношення СЕФР/СЕФР-Р1 у пацієнток із НЛФ дорівнювало 0,76 – менше за групу контролю (1,52; $p < 0,01$) і в жінок із ПЛФ (1,44; $p < 0,05$). Експресія СЕФР-Р2 у сироватці крові в жінок із ПЛФ і НЛФ статистично значуще не відрізнялась ($9539,0 \pm 288,6$ пг/мл проти $9952,0 \pm 634,9$ пг/мл; $p < 0,05$). Отже, в такій ситуації не відбувалось достатньої взаємодії СЕФР із його рецепторами, що призводило до порушення ангиогенезу в яєчнику з преовуляторним фолікулом, а надалі проявлялось недостатністю лютеїнової фази. На наш погляд, адекватний ангиогенез в яєчнику з преовуляторним фолікулом можливий при співвідношенні СЕФР/СЕФР-Р1 понад 1,0.

У жінок 2-ї підгрупи (пізній вік менархе) концентрація СЕФР і його рецепторів порівняно з контрольною групою статистично незначущі. У жінок 3-ї підгрупи (пубертатні кровотечі) концентрація СЕФР у сироватці крові вище, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$).

У порівняльному аспекті встановлено статистично значущу відмінність із жінками 1-ї і 2-ї підгруп ($p < 0,05$). При високій концентрації СЕФР у жінок із пубертатними кровотечами експресія СЕФР-Р1 була нижчою за концентрацію СЕФР-Р1 у жінок із первинною олігоменореєю в анамнезі ($p < 0,05$). Експресію СЕФР-Р2 у жінок 3-ї підгрупи реєстрували в межах контрольних значень. Отже, СЕФР-індуковану проліферацію ендотеліоцитів блокував СЕФР-Р1.

З обстежуваних жінок 3-ї підгрупи персистенцію фолікула було виявлено у 5, рясні менструації в репродуктивному віці відзначали 7 пацієнток, які отримували лікування для регуляції менструального циклу. Можливо, СЕФР задіяний у процесі порушення овуляції у пацієнток з аномальними матковими кровотечами (АМК), асоційованими з посиленням ангиогенезу. Не виключалась наявність системної патології, що проявлялась ендотеліальною дисфункцією у жінок із пубертатними кровотечами, зокрема хронічний тонзиліт у 20,0%, хвороби органів кровообігу у 11,4%.

Отже, на підставі проведеного дослідження було встановлено закономірність процесу ангиогенезу у жінок репродуктивного віку. У пацієнток із первинною аменореєю в анамнезі і встановленим овуляторним менструальним циклом у репродуктивному віці ангиогенна система, яка представлена СЕФР, СЕФР-Р1 і СЕФР-Р2, забезпечувала нормальний ангиогенез в яєчниках. У пацієнток із НЛФ ангиогенез знижений, що проявлялось достовірним зниженням СЕФР, СЕФР-Р1 і співвідношенням СЕФР/СЕФР-Р1. У жінок із пубертатними кровотечами визначали високу експресію СЕФР, що проявлялось високим ангиогенним коефіцієнтом.

Під час проведення доплерометричного дослідження гемодинаміки в яєчникових артеріях у преовуляторний період (11–14 доба циклу) у жінок із правильним ритмом менструацій у пубертатному періоді (контрольна група), швидкості кровотоку з боку яєчника з преовуляторним фолікулом були статистично значуще вище, ніж у протилежному ($p < 0,05$). Індекси судинного опору достовірно не відрізнялись (табл. 2). У жінок основної групи V_{max} (максимальна систолічна швидкість) була нижче порівняно з контрольною групою з боку яєчника з преовуляторним фолікулом ($p < 0,01$) і з жовтим тілом ($p < 0,01$). У стадію

Таблиця 2

Допплерографічні параметри в яєчникових артеріях у преовуляторний період у жінок обстежуваних груп

Допплерографічні параметри	Контрольна група, $n=30$	Основна група, $n=90$	Підгрупа			
			1-а ($n=30$)	2-а ($n=30$)	3-я ($n=30$)	
З боку яєчника з жовтим тілом	V_{max} , см/с	$40,3 \pm 3,6$	$29,8 \pm 1,7$ $p < 0,01$	$29,3 \pm 2,0$ $p1 < 0,05$	$31,8 \pm 3,6$	$27,3 \pm 2,9$
	V_{min} , см/с	$7,9 \pm 0,9$	$6,3 \pm 0,4$	$6,1 \pm 0,5$	$6,9 \pm 0,8$	$5,8 \pm 0,7$
	IP, ум.од.	$1,2 \pm 0,4$	$0,8 \pm 0,01$	$0,8 \pm 0,02$	$0,8 \pm 0,01$	$0,8 \pm 0,02$
	PI	$1,33 \pm 0,05$	$1,3 \pm 0,02$	$1,3 \pm 0,05$	$1,3 \pm 0,02$	$1,3 \pm 0,06$
	СДС	$5,64 \pm 0,56$	$4,9 \pm 0,3$	$5,2 \pm 0,5$	$4,7 \pm 0,2$	$4,8 \pm 0,5$
З боку яєчника без жовтого тіла	V_{max} , см/с	$31,5 \pm 2,2$ $p_5 < 0,05$	$29,0 \pm 1,6$	$28,2 \pm 2,1$	$31,4 \pm 3,3$	$26,5 \pm 2,2$
	V_{min} , см/с	$5,5 \pm 0,5$ $p_5 < 0,05$	$5,7 \pm 0,4$	$5,4 \pm 0,6$	$6,0 \pm 0,7$	$5,8 \pm 0,9$
	IP, ум.од.	$0,8 \pm 0,01$	$0,8 \pm 0,01$	$0,8 \pm 0,02$	$0,8 \pm 0,01$	$0,8 \pm 0,04$
	PI	$1,4 \pm 0,04$	$1,3 \pm 0,03$	$1,4 \pm 0,04$	$1,4 \pm 0,04$	$1,3 \pm 0,08$
	СДС	$6,2 \pm 0,5$	$5,5 \pm 0,3$	$5,6 \pm 0,5$	$5,5 \pm 0,4$	$5,1 \pm 0,7$

Примітки: p – ступінь достовірності відмінностей показників основної і контрольної груп;

p_1 – між контрольною групою і підгрупами основної групи; p_5 – між преовуляторним фолікулом і протилежним.

Допплерографічні параметри в яєчникових артеріях у стадію розквіту жовтого тіла у жінок обстежуваних груп

Допплерографічні параметри		Контрольна група, n=30	Основна група, n=90	Підгрупа		
				1-а (n=30)	2-а (n=30)	3-я (n=30)
3 боку яєчника з жовтим тілом	Vmax, см/с	37,4±2,3	31,6±1,7 p<0,05	30,9±2,9	33,1±2,6	29,9±2,3
	Vmin, см/с	8,0±0,8	7,3±0,5	7,5±1,0	7,4±0,7	6,5±1,0
	IP, ум.од.	0,8±0,01	0,8±0,01	0,8±0,02	0,8±0,02	0,8±0,02
	ПІ	1,3±0,04	1,3±0,02	1,2±0,03	1,3±0,04	1,3±0,06
	СДС	5,3±0,4	4,6±0,3	4,4±0,2	4,7±0,4	5,0±0,7
3 боку яєчника без жовтого тіла	Vmax, см/с	32,7±1,5	28,5±1,8	28,2±3,3	29,8±2,6	26,2±3,2
	Vmin, см/с	6,5±0,5	5,7±0,4 p ₅ <0,05	5,7±0,4	6,2±0,7	4,6±0,9
	IP, ум.од.	0,8±0,01	0,8±0,01 p ₅ <0,05	0,8±0,01	0,8±0,01	0,8±0,02
	ПІ	1,3±0,06	1,3±0,02	1,3±0,03	1,3±0,04	1,4±0,05 p ₃ <0,05
	СДС	5,6±0,4	5,2±0,3	4,9±0,3	5,1±0,5	6,3±0,7 p ₃ <0,05

Примітки: p – ступінь достовірності відмінностей показників основної і контрольної груп; p₃ – між 1 і 3 підгрупами; p₅ – між 3 боку з жовтим тілом і протилежним.

розквіту жовтого тіла у жінок основної групи Vmax в яєничовій артерії з боку яєчника з жовтим тілом залишалась нижчою, ніж в контрольній групі (p<0,05), що свідчить про його недостатнє кровопостачання.

За даними, які наведено у табл. 3, індекс резистентності (IP) в яєничовій артерії з боку яєчника з жовтим тілом був нижче, ніж з протилежного боку (p<0,05). Зниження опору кровотоку в яєничовій артерії з боку яєчника з жовтим тілом відбулося за рахунок посилення швидкості кінцевого діастолічного кровотоку (p<0,05).

У жінок контрольної групи у преовуляторний період менструального циклу в артеріях строми яєчника з преовуляторним фолікулом крива швидкостей кровотоку (КШК) характеризувалася більш високою кінцевою діастолічною

швидкістю порівняно з цим показником у строми без овуляторного фолікула (p<0,01). Індеси судинного опору в артеріях строми яєчників достовірно не відрізнялись (табл. 4). Привертає увагу той факт, що в контрольній групі у стадію розквіту жовтого тіла в артеріях строми яєчника без жовтого тіла індекси судинного опору були нижчі порівняно з преовуляторним періодом (IP і ПІ – p<0,01; СДС – p<0,05). Це зумовлено системним вазодилатуючим ефектом прогестерону. В артеріях строми яєчника з жовтим тілом відзначено більш високі швидкості кровотоку і низький IP (p<0,05), що пояснюється появою новоутворених капілярів (табл. 5).

У жінок основної групи в артеріях строми яєчника з преовуляторним фолікулом показники швидкостей кровотоку були нижче порівняно з контрольною групою (p<0,05), але

Допплерографічні параметри в артеріях строми яєчника у преовуляторний періоду у жінок обстежуваних груп

Допплерографічні параметри		Контрольна група, n=30	Основна група, n=90	Підгрупа		
				1-а (n=30)	2-а (n=30)	3-а (n=30)
Яєчник із преовуляторним фолікулом	Vmax, см/с	19,3±1,3	15,7±0,8 p<0,05	14,9±0,9 p ₁ <0,05	16,5±1,6	15,7±1,9
	Vmin, см/с	7,8±0,4	6,6±0,4 p<0,05	5,8±0,5 p ₁ <0,01	7,2±0,7	6,9±0,8
	IP, ум.од.	0,6±0,02	0,6±0,01	0,6±0,02	0,6±0,01	0,6±0,01
	ПІ	0,8±0,05	0,8±0,02	0,9±0,04	0,8±0,03	0,8±0,03
	СДС	2,6±0,2	2,4±0,1	2,6±0,1	2,3±0,1	2,3±0,1
Яєчник без преовуляторного фолікула	Vmax, см/с	16,4±1,4	13,2±0,6 p, p ₅ <0,05	12,7±0,7	14,4±1,4	12,5±0,9
	Vmin, см/с	5,8±0,5 p ₅ <0,01	5,4±0,3 p ₅ <0,05	4,9±0,4	5,8±0,6	5,4±0,4
	IP, ум.од.	0,6±0,02	0,6±0,01	0,6±0,02	0,6±0,01	0,6±0,01
	ПІ	0,9±0,05	0,8±0,02	0,9±0,03	0,8±0,02	0,8±0,03
	СДС	3,1±0,4	2,5±0,1	2,6±0,1	2,5±0,1	2,3±0,1

Примітки: p – ступінь достовірності відмінностей показників основної і контрольної груп; p₁ – між контрольною групою і підгрупами основної групи; p₅ – між яєчником із преовуляторним фолікулом і з протилежного боку.

Таблиця 5

Допплерографічні параметри в артеріях строми яєчника в стадію розквіту жовтого тіла у жінок обстежуваних груп

Допплерографічні параметри	Контрольна група, n=30	Основна група, n=90	Підгрупа			
			1-а (n=30)	2-а (n=30)	3-я (n=30)	
Яєчник з жовтим тілом	Vmax, см/с	19,2±1,5	16,8±1,2	16,9±1,8	17,7±2,1	15,1±3,1
	Vmin, см/с	9,1±0,8	7,8±0,7	7,9±1,0	8,5±1,2	6,5±1,1
	IP, ум.од.	0,5±0,01 p ₆ <0,05	0,5±0,01 p ₆ <0,05	0,5±0,02 p ₆ <0,05	0,5±0,02	0,6±0,03
	ПІ	0,7±0,02	0,7±0,02 p ₆ <0,01	0,8±0,03 p ₆ <0,01	0,7±0,03	0,8±0,07
	СДС	2,2±0,1	2,1±0,1 p ₆ <0,01	2,2±0,1 p ₆ <0,05	2,1±0,1	1,8±0,3 p ₁ <0,05
Яєчник без жовтого тіла	Vmax, см/с	15,1±1,2 p ₅ <0,05	12,8±0,7 p ₅ <0,01	13,5±0,8	11,6±0,9 p ₅ <0,05	13,3±2,2
	Vmin, см/с	6,7±0,5 p ₅ <0,05	5,5±0,3 p<0,05, p ₅ <0,01	5,6±0,4	5,4±0,5 p ₅ <0,05	5,5±0,7
	IP, ум.од.	0,6±0,01 p ₅ <0,05, p ₆ <0,01	0,6±0,01 p ₅ <0,05	0,6±0,01	0,6±0,01 p ₆ <0,01	0,6±0,02
	ПІ	0,8±0,02 p ₆ <0,01	0,8±0,02 p ₅ , p ₆ <0,05	0,8±0,03	0,7±0,01 p ₂ <0,05, p ₆ <0,001	0,8±0,04
	СДС	2,2±0,1 p ₆ <0,05	2,3±0,1 p ₅ <0,05	2,5±0,1	2,2±0,03 p ₆ <0,001	2,4±0,1

Примітки: p – ступінь достовірності відмінностей показників основної і контрольної груп;

p₁ – між контрольною групою і підгрупами основної групи;

p₂ – між 1-ю і 2-ю підгрупами;

p₅ – між яєчником із жовтим тілом і протилежним боком;

p₆ – між преовуляторним періодом (табл. 4) і стадією розквіту жовтого тіла.

вище, ніж в артеріях строми протилежного яєчника (p<0,05). Індекси судинного опору в артеріях строми обох яєчників достовірно не відрізнялись. Найнижчі швидкості кровотоку в артеріях строми яєчника з преовуляторним фолікулом зафіксовано в жінок із первинною олігоменореєю в анамнезі. Між індексами судинного опору в артеріях строми яєчника з преовуляторним фолікулом і протилежного відмінності статистично не значущі.

У ході дослідження встановлено, що у жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі індекси судинного опору в артеріях строми яєчника з жовтим тілом достовірно нижчі за індекси аналогічних судин у преовуляторний період (p<0,05), що свідчило про більш інтенсивне кровопоста-

чання строми яєчника у стадію розквіту жовтого тіла. У пацієток із пізнім віком менархе (2-а підгрупа) індекси судинного опору в артеріях строми яєчників у стадію розквіту жовтого тіла достовірно не відрізнялись, але також були нижче ніж у преовуляторний період (IP – p<0,01; ПІ і СДС p<0,001), що підтверджувало адекватне кровопостачання в обох яєчниках.

Інтегральний аналіз міжсистемних взаємовідносин регуляції кровотоку в яєчнику між СЕФР і гемодинамічними показниками в артеріях строми яєчника з боку преовуляторного фолікула у жінок основної групи (табл. 6) виявив середню кореляційну залежність між СЕФР і ПІ (p=0,043); СЕФР і СДС (p=0,035). У жінок із пубертат-

Таблиця 6

Кореляційна залежність між показниками СЕФР, СЕФР-Р1 і індексами судинного опору в артеріях строми яєчника з преовуляторним фолікулом у жінок обстежуваних груп (r – коефіцієнт кореляції)

Група		ІР	ПІ	СДС	
Контрольна, n=30	СЕФР	0,308	0,266	0,295	
	СЕФР-Р1	-0,031	-0,033	-0,081	
Основна, n=90	СЕФР	0,148	0,496*	0,514*	
	СЕФР-Р1	-0,407	-0,311	-0,274	
Підгрупа	1-а (n=30)	СЕФР	-0,225	0,357	0,418
		СЕФР-Р1	-0,738*	-0,697*	-0,596
	2-а (n=30)	СЕФР	0,457	0,573	0,612
		СЕФР-Р1	-0,115	-0,179	-0,217
	3-я (n=30)	СЕФР	0,887*	0,975*	0,957*
		СЕФР-Р1	-0,025	0,122	0,095

Примітка: * – ступінь достовірності відмінностей показників p<0,05.

Допплерографічні параметри в судинах по периферії преовуляторного фолікула і жовтого тіла у жінок обстежуваних груп

Допплерографічні параметри		Контрольна група, n=30	Основна група, n=90	Підгрупа		
				1 (n=30)	2 (n=30)	3 (n=30)
По периферії преовуляторного фолікула	Vmax, см/с	13,7±0,9	13,4±0,9	11,7±1,2	15,8±1,0 p ₂ <0,05	12,8±2,1
	Vmin, см/с	6,6±0,4	6,2±0,4	5,4±0,6	7,3±0,4 p ₂ <0,05	5,9±0,9
	IP, ум.од.	0,5±0,01	0,5±0,01	0,5±0,01	0,5±0,02	0,5±0,01
	ПІ	0,7±0,01	0,7±0,01	0,7±0,02	0,7±0,03	0,7±0,02
	СДС	2,1±0,03	2,2±0,03	2,2±0,05	2,2±0,08	2,2±0,05
По периферії жовтого тіла	Vmax, см/с	17,8±1,1 p ₆ <0,01	17,9±1,1 p ₆ <0,01	16,9±1,6 p ₆ <0,05	20,7±1,8 p ₆ <0,05	15,4±2,4
	Vmin, см/с	8,7±0,6 p ₆ <0,05	8,9±0,6 p ₆ <0,001	8,6±1,0 p ₆ <0,05	10,1±0,8 p ₆ <0,05	7,7±1,2
	IP, ум.од.	0,5±0,01	0,5±0,01 p ₆ <0,05	0,5±0,02	0,5±0,01	0,5±0,02
	ПІ	0,7±0,02	0,7±0,02 p ₆ <0,01	0,7±0,03 p ₆ <0,05	0,7±0,02	0,7±0,04
	СДС	2,1±0,1	2,0±0,1 p ₆ <0,01	1,9±0,1 p ₆ <0,05	2,1±0,1	2,0±0,1

Примітки: p₂ – ступінь достовірності відмінностей показників 1 і 2 підгруп;
p₆ – між показниками кровотоку по периферії преовуляторного фолікула і жовтого тіла.

ними кровотечами встановлено гарну пряму кореляційну залежність між СЕФР і IP (p=0,045) і сильну пряму між СЕФР і ПІ (p=0,005), СЕФР і СДС (p=0,011). У жінок із первинною олігоменореєю в анамнезі встановлено гарну зворотну кореляційну залежність між СЕФР-Р1 і IP (p=0,023) та середню зворотну між СЕФР-Р1 і ПІ (p=0,037).

Дослідження кровотоку в артеріях по периферії преовуляторного фолікула не виявили достовірних відмінностей між індексами судинного опору у жінок основної і контрольної груп (табл. 7). КШК в артеріях по периферії жовтого тіла в основній групі, у підгрупах 1 і 2 характеризувалась підсиленням систолічного і кінцевого діастолічного кровотоків порівняно з КШК в артеріях по периферії преовуляторного фолікула (p<0,05).

Встановлено статистично значуще зниження індексів судинного опору в артеріях по периферії жовтого тіла на відміну від таких по периферії фолікула у жінок основної групи (p<0,01) і з первинною олігоменореєю в анамнезі (p<0,050). Відсутність достовірних розбіжностей індексів судинного опору в артеріях по периферії жовтого тіла у жінок основної групи порівняно з контрольною свідчило про адекватне кровопостачання жовтого тіла у стадію розквіту.

Отже, у преовуляторний період менструального циклу в яєчникових артеріях і в артеріях строми яєчників індекси судинного опору достовірно не відрізнялись. У стадію розквіту жовтого тіла показники IP і ПІ в артеріях строми яєчника з жовтим тілом достовірно нижче, ніж у протилежному яєчнику, найнижчі – у жінок із пубертатними кровотечами. У жінок, які мали порушення менструальної функції в пубертатному періоді, індекси судинного опору в артеріях по периферії жовтого тіла нижче, ніж по периферії преовуляторного фолікула. Пряма кореляційна залежність між індексами судинного опору в артеріях строми яєчника з преовуляторним фолікулом із СЕФР і зворотна між СЕФР-Р1 у жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі свідчили про покращення васкуляризації преовуляторного фолікула за рахунок новоутворених і функціонуючих капілярів.

ВИСНОВКИ

1. На підставі отриманих даних встановлено закономірність процесу ангіогенезу у жінок репродуктивного віку, які мали порушення менструального циклу в пубертатному періоді. Проведені дослідження доводять, що на формування повноцінного преовуляторного фолікула і жовтого тіла в яєчнику впливає мікроциркуляція в яєчниковій тканині, стан якої залежить від активності ангіогенної системи, представлені СЕФР і його рецепторами СЕФР-Р1 та СЕФР-Р2.

2. У жінок із порушеннями менструальної функції у пубертатному періоді індекси судинного опору в артеріях строми яєчника із жовтим тілом достовірно нижчі за індекси аналогічних судин у преовуляторний період, що свідчить про більш інтенсивне кровопостачання строми яєчника у стадію розквіту жовтого тіла, тобто підтверджує адекватне кровопостачання в обох яєчниках.

3. В обстежуваних жінок із первинною аменореєю в анамнезі і встановленим овуляторним менструальним циклом у репродуктивному віці ангіогенна система забезпечувала нормальний ангіогенез в яєчниках. У пацієток із НЛФ ангіогенез знижений, що проявлялось достовірним зниженням СЕФР, СЕФР-Р1 і співвідношенням СЕФР/СЕФР-Р1. Адекватний ангіогенез в яєчнику з преовуляторним фолікулом можливий при співвідношенні СЕФР/СЕФР-Р1 понад 1,0.

4. Виявлені порушення у системі ангіогенезу, про які свідчать зниження експресії СЕФР-Р1 і ангіогенного коефіцієнта, зниження кровотоку в яєчниковій артерії та в артерії строми яєчника з преовуляторним фолікулом, у жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі дозволяють розширити уявлення про патогенез недостатності лютеїнової фази і можуть бути ранніми прогностичними маркерами для контролю ефективності профілактичних заходів і результативності прекоцепційної підготовки.

5. Відповідна корекція процесів ангіогенезу (підсилення або послаблення) може бути використана для лікування невиношування вагітності, безпліддя або контролю народжуваності у жінок, які мали порушення менструальної функції у пубертатному періоді.

Відомості про автора

Ковалишин Ореся Анатоліївна – Кафедра акушерства, гінекології та перинатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, 01011, г. Київ, ул. Арсенальна, 5. E-mail: prore-first@nmapo.edu.ua

Information about the author

Kovalyshyn Oresia Anatoliivna – Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, 01011, Kyiv, 5 Arsenalna str. E-mail: prore-first@nmapo.edu.ua

Сведения об авторе

Ковалишин Ореся Анатольевна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Национальной медицинской академии последилового образования имени П.Л. Шупика, 01011, г. Киев, ул. Арсенальная, 5. E-mail: prore-first@nmapo.edu.ua

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Літвінова НЮ, Архипов ІГ, Дубенко ДЄ. 2015. Ангіогенез: у нормі і патології. Серце і судини. 4:95-9.
2. Комісаренко ЮІ, Михальчишин ГП [редактори] 2020. Ендокринологія: підручник для студентів вищих мед. навч. закладів, 5-е вид., оновл. і доп. Вінниця: Нова книга, 536.
3. Бойко ВІ, Калашник НВ, Бойко АВ. 2019. Сучасні підходи до діагностики та лікування доброякісних пухлин яєчників: навчальний посібник. Суми: Сумський держуніверситет, 267.
4. Урбанович АМ. 2018. Синдром полікістозних яєчників у щоденній практиці. Міжнародний ендокринологічний журнал. 14(1):40-5.
5. Віток АД, Гафійчук РГ. 2013. Диференційований підхід до діагностики стану яєчників у жінок із безпліддям при синдромі виснажених яєчників. Здоров'я жінчини. 4(80):141-6.
6. Fisher TE [et al.]. 2013. Vascular endothelial growth factor and angiopoietin production by primate follicles during culture is a function of growth rate, gonadotrophin exposure and oxygen milieu. Hum. Reprod. 28(12):3263-70.
7. Хоменко ЄВ, Орябінська ЛБ, Мінченко ОГ. 2012. Ендотеліальний фактор росту судин: біологія та терапевтичне значення. Екологічні аспекти сучасної біології та медичної генетики. 5(113):119-31.
8. Алан ПЛ, Даббінс ПА, Позняк МА та ін. [редактори]. 2007. Клінічна доплерівська ультрасонографія. Пер. з англ., 2-е вид. Львів: Медицина світу, 374.

Стаття постуила в редакцію 17.07.2020

До відома авторів журналу «Репродуктивне здоров'я жінки»

Матеріали дослідження повинні супроводжуватися офіційним направленням від установи, в якому воно було виконано, з візою керівництва (наукового керівника), завіреною круглою печаткою установи, та експертним висновком про можливість публікації у відкритій пресі.

На останній сторінці статті мають бути власноручні підписи усіх авторів, прізвище, ім'я та по батькові (повністю), посада, науковий ступінь, вчене звання, поштова адреса підприємства, службовий номер телефону. Обов'язкова наявність контактної телефону автора/ів, з яким/и редакція узгоджує питання, що можуть виникнути.

1. Стаття подається українською або російською та англійською мовами у 2 примірниках, які підписані всіма авторами.

2. Кожен автор повинен надати свої дані українською, російською та англійською мовами (прізвище, ім'я, по батькові, посада, вчене звання, науковий ступінь, галузь спеціалізації, місце роботи, службова адреса, поштовий індекс, службовий телефон або адреса електронної пошти), а також ORCID.

3. УДК та прізвище автора необхідно вказати на першій сторінці, нижче надати назву статті та назву організації, на базі якої було проведено дослідження, спостереження тощо.

4. Текст статті та матеріали до неї повинні бути відредаговані та перевірені автором. Зміст статті повинен мати практичну спрямованість. До статті подаються використані у роботі таблиці, ілюстрації, список літератури та акт експертизи.

- заголовки наукових статей повинні бути інформативними.
- у назвах статей можна використовувати тільки загальноприйняті скорочення.
- у перекладі назв статей на англійську мову не повинно бути транслітерації, крім неперекладних назв власних імен, приладів та інших об'єктів, що мають власні назви; також не використовуються сленг.
- у списку літератури має бути не менше 7 посилань. Автори несуть відповідальність за точність посилань. Список цитованої літератури подається відповідно до загальноприйнятих правил оформлення.

5. До статті необхідно надати анотації українською, російською та англійською мовами з обов'язковим зазначенням прізвищ та ініціалів авторів на цих мовах. Обсяг резюме повинен бути не менше 1800 знаків. Обов'язково вказуються «ключові слова» (від 3 до 8 слів) у порядку значущості, що сприяють індексуванню статті в інформаційно-пошукових системах. Резюме є незалежним від статті джерелом інформації. Резюме до оригінальної статті має бути структурованим: а) мета дослідження; б) матеріали та методи; в) результати; г) заключення. Усі розділи в резюме повинні бути виділені у тексті жирним шрифтом.

Для інших статей (огляд, лекції, обмін досвідом та ін.) резюме структурувати не потрібно.

6. Вимоги до ілюстративного матеріалу:

- Ілюстрація може бути подана у вигляді: фотографії, слайда, рентгенограми, електронного файла.
- Ілюстрація повинна бути підготовлена на високому якісному рівні.
- Подані ілюстрації повинні відповідати основному змісту статті.
- Ілюстрація повинна бути максимально вільна від написів, які слід перенести в підпис до неї.
- Підписи до ілюстрацій подаються на аркуші паперу в кінці статті.
- Кожна ілюстрація повинна мати загальну назву.
- Ілюстрація, подана в електронному вигляді, повинна мати роздільну здатність зображення не менше 300 dpi (масштаб 1:1).

7. Таблиці повинні бути компактними. Назва стовпців і рядків повинна відповідати їхньому змісту, текст подаватися без скорочень.

8. У статті не допускається скорочення слів, окрім загальноприйнятих у науковій літературі. Усі вимірювання подаються в системі одиниць СІ.

9. Стаття повинна містити практичні висновки і рекомендації для клініцистів.

10. Редакція залишає за собою право редагувати статті.

11. У разі недотримання зазначених вимог оформлення статті, редакція повертає її авторам без розгляду.

12. Стаття повинна бути записана в форматі WORD-97, 98, 2000–2003; розмір шрифту – 12 пунктів.

13. Матеріали статей, які взято до друку (рукописи, ілюстрації, дискети), не повертаються.

Статті просимо надсилати за адресою:

03039, м. Київ, а/с № 4, Редакція журналу «Репродуктивне здоров'я жінки»
e-mail: alexandra@professional-event.com Тел.: (044) 257-27-27