

Показатели цитокинового баланса и сосудисто-эпителиального фактора роста в зависимости от уровня витамина D у пациенток с наружным генитальным эндометриозом

С.Р. Ахмедова, заочный аспирант кафедры
Н.С.-М. Омаров, д.м.н., проф., зав. кафедрой

Кафедра акушерства и гинекологии факультета последипломного образования ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Махачкала

Parameters of cytokine balance and vascular-epithelial growth factor depending on level of vitamin D in patients with external genital endometriosis

S.R. Akhmedova, N.S.-M. Omarov

Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia

Резюме

Исследование проведено с целью поиска взаимосвязи между показателями цитокинового статуса, уровня факторов сосудисто-эндотелиального роста и витамина D у женщин с бесплодием и наружным генитальным эндометриозом (НГЭ) с целью повышения эффективности терапии данной патологии. Низкий статус витамина D в динамике определяли у 240 пациенток в возрасте от 25 до 35 лет с НГЭ, планирующих беременность, путем определения уровня 25(OH)D в сыворотке крови, используя хемилюминесцентный метод. Интерлейкиновый статус (IL-1 β , IL-6, IL-4), ФНО- α , VEGFR-1 в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментного анализа. В результате исследований установлено повышение уровня IL-6, IL-1 β и ФНО- α в группах с низким содержанием витамина D. При нормальном уровне витамина D отмечались достоверно более низкие показатели сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGFR-1) в сыворотке крови. Частота наступления беременности была выше в группах с нормальным уровнем 25(OH)D в сыворотке крови. Средний уровень VEGFR-1 в сыворотке крови у забеременевших самостоятельно женщин был в 1,3–1,5 раза ниже.

Ключевые слова: наружный генитальный эндометриоз, цитокины, VEGF, витамин D.

Summary

The study was performed to find association between some cytokine status indicators, level of vascular endothelial growth factors and vitamin D in women with infertility and external genital endometriosis (EGE) in order to increase the effectiveness of its treatment. The low vitamin D status in the dynamics was determined in 240 patients aged 25 to 35 years with EGE planning pregnancy by determining the level of 25 (OH) D in the blood serum using the chemiluminescent method. Interleukin status (IL-1 β , IL-6, IL-4), TNF- α , VEGFR-1 in blood serum was determined using enzyme-multiple immunoassay. The results of the studies revealed an increased level of IL-6, IL-1 β and TNF- α in groups with low vitamin D content. In normal vitamin D significantly lower levels of vascular endothelial growth factor (VEGFR-1) in the blood serum were registered. Pregnancy rates were higher in groups with normal 25(OH)D levels in the blood serum. The mean serum VEGFR-1 level in pregnant women who became pregnant on their own was 1.3–1.5 times lower.

Key words: external genital endometriosis, cytokines, VEGF, vitamin D.

Введение

Эндометриоз – это мультифакторная патология, встречающаяся у 7–17% женщин, в 30–50% случаев приводящая к нарушениям репродуктивной функции [1, 2]. Его патогенез сводится к нарушению соотношения стероидных гормонов, иммунному дисбалансу, обусловленному воспалением и (или) инфекцией, повышению перитонеальной активности сосудистых факторов роста [3–5]. Известно противовоспалительное, антипролиферативное и иммуномодулирующее влияние витамина D, позволяющее его рассматривать в качестве эффективной таргетной терапии эндометриоза [6–8]. Имеются свидетельства того, что экспрессия большого количества генов, кодирующих белки, участвующие в пролиферации, дифференцировке и апоптозе, регулируется витамином D [9, 10]. Исследования, доказывающие влияние витамина D на иммунную систему [11, 12], дают

возможность предположить, что коррекция его дефицита позитивно скажется на фертильности пациенток с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ) [13].

Цель работы: оценить взаимосвязь цитокинового статуса, уровня факторов ангиогенеза и статуса витамина D у женщин с бесплодием НГЭ. Анализ взаимосвязи между иммунологическими показателями при бесплодии на фоне эндометриоза и статусом витамина D позволит расширить представления о патогенезе заболевания, прогнозировать и провести его рациональную профилактику и лечение.

Материалы и методы исследования

Проведен сравнительный проспективный анализ результатов ведения 240 пациенток репродуктивного возраста с гистологически подтвержден-

ным диагнозом наружного генитального эндометриоза и бесплодием в зависимости от методов лечения с 2016 по 2019 год. Исследование одобрено этическим комитетом, не имеет конфликта интересов и проведено без финансовой поддержки фармкомпаний.

Все пациентки находились на обследовании и лечении в отделениях оперативной гинекологии № 1 и 2 Республиканской клинической больницы г. Махачкалы, а также в кабинете планирования семьи и репродукции. Все пациентки, в зависимости от тактики ведения, были разделены на группы по 60 человек следующим образом: первая – после хирургического лечения (ХЛ), но без коррекции недостаточности витамина D; вторая – ХЛ + витамин D; третья – ХЛ + диногест (без коррекции недостаточности витамина D); четвертая – ХЛ + диногест + витамин D. Средний возраст пациенток первой группы соста-

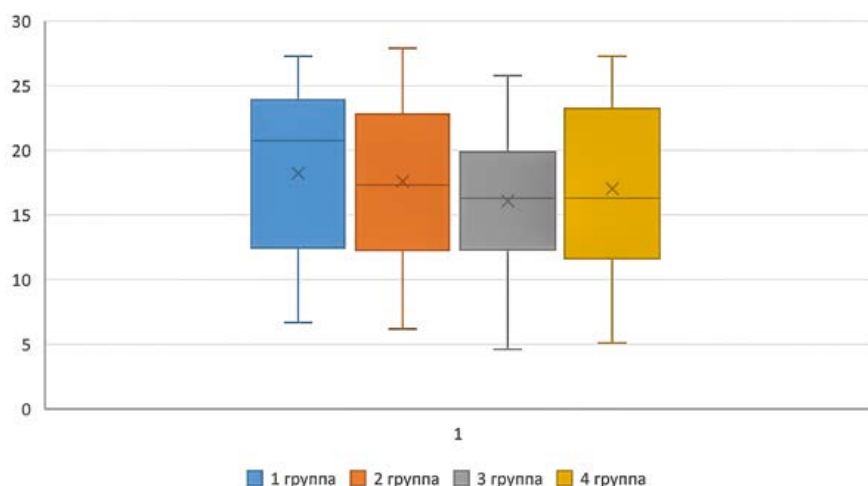


Рисунок. Уровень концентрации витамина D в обследованных группах при первичном обследовании (нг/мл).

вил $30,7 \pm 0,5$ года и статистически не отличался ни от среднего возраста пациенток второй ($31,4 \pm 1,1$ года), третьей ($28,4 \pm 1,2$ года) и четвертой ($30,1 \pm 0,7$ года) групп.

Критерии включения: возраст 25–35 лет, уровень 25(OH)D в сыворотке крови ниже 30 нг/мл, проведенное хирургическое удаление очагов эндометриоза, желание пациентки забеременеть, письменное согласие женщин на участие в исследовании. Критерии исключения: беременность, варикозная болезнь, системные аутоиммунные заболевания, психические нарушения, злокачественные заболевания, наличие сопутствующей генитальной и эндокринной патологии, мужской фактор бесплодия.

Уровень витамина D в динамике выявляли путем определения содержания 25(OH)D в сыворотке крови через 3 дня после приема препаратов витамина D, используя хемилюминесцентный метод наборами и калибраторами фирмы Roche Diagnostics (Германия) для анализатора Architect 2000 (США) в соответствии с международной программой DEQAS по стандартизации определения витамина D. Дефицит витамина D диагностировался при уровне 25(OH)D в сыворотке крови менее 20 нг/мл, недостаточность витамина D устанавливалась при концентрации 25(OH)D в сыворотке крови выше 21–29 нг/мл, нормальный уровень витамина D – при концентрации 25(OH)D в сыворотке крови более 30 нг/мл. Выраженным дефицитом витамина D считалось состояние, при котором концентрация

25-гидроксикальциферола в крови менее 10 нг/мл [6]. Следует отметить, что ни у одной из пациенток, соответствующих критериям включения в группы обследованных, не было обнаружено нормального уровня концентрации витамина D в организме при первичном обследовании. Интерлейкиновый статус (интерлейкин 1, бета [IL-1 β], интерлейкин 6 (IL-6), интерлейкин 4 [IL-4]), фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α), рецептор I к сосудисто-эпителиальному фактору роста (VEGF-R 1) в сыворотке крови обследованных женщин определяли с помощью иммуноферментного анализа с использованием соответствующих стандартных реагентов (Cloud-Clone, Китай; R&D Systems, США).

Дозировку холекальциферола определяли в соответствии со степенью недостаточности витамина D, выявленной при первичном обследовании (7000 МЕ в сутки), причем курсовая доза в соответствии с рекомендациями [6] составляла 200 тыс. МЕ при терапии недостаточности и 400 тыс. МЕ – дефицита витамина D. Терапию диеногестом в дозе 2 мг раз в день проводили в непрерывном режиме в течение 3–6 месяцев [1].

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 6.0 с использованием дисперсионного рангового анализа Краскела-Уоллиса для нескольких групп с непараметрическими величинами и по методу Спирмена для оценки корреляционной связи. Результаты исследования представ-

лены как среднее $\pm$ стандартное отклонение (M [SD]). Учитывая, что количество сравниваемых групп – четыре, рассматривали критический уровень значимости $p < 0,0085$.

Результаты исследования

Уровень концентрации витамина D в организме при первичном обследовании в первой группе соответствовал 18,2(5,7) нг/мл, во второй – 17,6(5,3) нг/мл, в третьей – 16,1(3,8) нг/мл и в четвертой – 17,01(5,4) нг/мл.

Низкий статус витамина D обнаруживался с равной частотой и выраженностью по сезонности и региону постоянного проживания обследованных пациенток. Кроме того, не было выявлено зависимости уровня витамина D от возраста и социально-бытовых условий.

В исследование мы не включали женщин с ожирением, однако наблюдали пациенток с избыточной массой тела (ИМТ: 25–29,9 кг/м²) практически с той же частотой, что и с нормальными росто-весовыми показателями. Пациенток с недостаточной массой тела (ИМТ ниже 18,5 кг/м²) в нашем исследовании не встречалось.

Длительность бесплодия составила в среднем 6,4 (2,8) года в первой, 5,8 (3,1) – во второй, 6,1 (2,4) – в третьей, 6,5 (1,7) года – в четвертой группе при колебаниях от 2 до 16 лет по группам без статистической разницы. Причем в обследованных группах значительно преобладало первичное бесплодие: в первой группе – в 81,7% случаев ($p_{1-2} = 0,014$), во второй – в 86,7% ($p_{2-4} = 0,017$), в третьей – в 80,0% ($p_{3-4} = 0,018$) и в четвертой – в 83,3% ($p_{1-4} = 0,022$). Длительность первичного бесплодия в среднем составляла 6,9 (2,5) года в первой группе ($p_{1-2} = 0,052$), 6,3 (1,7) года во второй ($p_{2-4} = 0,010$), 6,7 (2,9) года в третьей ($p_{3-4} = 0,019$) и 6,9 (2,1) года в четвертой ($p_{1-4} = 0,042$), а вторичного – 3,7 (1,1) года в первой группе ($p_{1-2} = 0,025$), 4,0 (0,9) года во второй ($p_{2-4} = 0,031$), 3,2 (1,3) в третьей ($p_{3-4} = 0,013$) и 3,8 (1,1) года в четвертой ($p_{1-4} = 0,029$).

Терапия низкого статуса витамина D была эффективной, и достичь уровня 30 нг/мл, характеризующегося как нормальный, нам удавалось в течение 4–8 недель. В дальнейшем проводилась под-

Таблица
Показатели цитокинового состава в сыворотке крови пациенток с НГЭ в группах с недостаточностью витамина D и без недостаточности витамина D

Показатель	I группа	II группа	III группа	IV группа
IL-1 β , пг/мл	15,94 $\pm$ 2,41	8,27 $\pm$ 2,75	11,82 $\pm$ 1,24	6,36 $\pm$ 1,87
Достоверность отличий	$p_{1-2} = 0,0041$	$p_{2-4} = 0,0076$	$p_{3-4} = 0,0061$	$p_{1-4} = 0,0015$
IL-6, пг/мл	7,51 $\pm$ 2,18	4,17 $\pm$ 2,74	5,93 $\pm$ 2,27	4,35 $\pm$ 1,71
Достоверность отличий	$p_{1-2} = 0,0001$	$p_{2-4} = 0,0087$	$p_{3-4} = 0,0035$	$p_{1-4} = 0,0019$
ФНО- α , пг/мл	15,49 $\pm$ 2,73	9,23 $\pm$ 3,51	11,01 $\pm$ 3,68	7,75 $\pm$ 2,79
Достоверность отличий	$p_{1-2} = 0,0052$	$p_{2-4} = 0,0071$	$p_{3-4} = 0,0078$	$p_{1-4} = 0,0024$
IL-4, пг/мл	14,35 $\pm$ 4,17	18,73 $\pm$ 5,77	13,48 $\pm$ 4,83	17,87 $\pm$ 4,92
Достоверность отличий	$p_{1-2} = 0,0075$	$p_{2-4} = 0,0094$	$p_{3-4} = 0,0043$	$p_{1-4} = 0,0076$
VEGFR-1, нг/мл	198,10 $\pm$ 72,10	127,20 $\pm$ 69,10	176,30 $\pm$ 74,70	103,40 $\pm$ 61,20
Достоверность отличий	$p_{1-2} = 0,0055$	$p_{2-4} = 0,0074$	$p_{3-4} = 0,0028$	$p_{1-4} = 0,0021$

держивающая терапия. Спустя 3 месяца после назначения колекальциферола с целью восстановления статуса витамина D мы сравнили показатели. В первой группе содержание 25(ОН)D в сыворотке крови составило 17,3 (5,3) нг/мл ($p_{1-2} = 0,004$), во второй – 38,6 (7,4) нг/мл ($p_{2-4} = 0,018$), в третьей – 17,2 (5,1) нг/мл ($p_{3-4} = 0,003$) и в четвертой – 35,6 (4,7) нг/мл ($p_{1-4} = 0,003$). Причем во второй группе уровень 25-гидроксивитамина D выше 50,0 нг/мл наблюдался у 11,7% обследованных, а в четвертой – у 15,0% ($p_{2-4} = 0,007$). Каких-либо строгих или специальных диет пациентки не придерживались.

После проведения терапевтических мероприятий, направленных на восстановление адекватного уровня витамина D, мы провели исследования некоторых показателей цитокинового статуса, которые показали, что концентрация IL-6, IL-1 β и ФНО- α в группах с нормальным содержанием витамина D была ниже в сравнении с первой и третьей группами, где статус витамина D не корригировался, более высокое их содержание отмечено в группе, получившей только хирургическое лечение. Уровень провоспалительного IL-4 был выше в группах, в которых нормальный статус витамина D был восстановлен, однако разница между группами была не столь выражена как при сравнении показателей других интерлейкинов по группам. IL-4 блокирует стимулированную и спонтанную продукцию других провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, ФНО- α), но его активность в наших исследованиях была не очень выражена. Вероятно, высокий уровень IL-6 в первой группе – компенсаторный и мог свидетельствовать об активации противоопухолевых процессов на фоне

усиления воспалительных процессов и возобновлении неоангиогенеза [5], подтвержденного высоким уровнем VEGF-R 1. Самый низкий уровень VEGF-R 1 отмечался в группе женщин, получивших коррекцию недостаточности витамина D одновременно с гормональной терапией, однако оценка плазменного уровня сосудисто-эндотелиального фактора была неоднозначной. В целом выявлено, что показатели цитокинового статуса достоверно отличались по группам в зависимости от насыщенности организма витамином D.

Частота наступления беременности заметно варьировала по группам. В первой группе факт самостоятельного наступления беременности зафиксирован в 21,7% (13) наблюдений ($p_{1-2} = 0,0072$), во второй – у 35,0% (21) ($p_{2-4} = 0,0065$), в третьей – у 48,3% (29) ($p_{3-4} = 0,0073$) и в четвертой – у 51,7% (31) пациенток ($p_{1-4} = 0,0021$). При этом частота неразвивающейся беременности в общем по группам была выше в первой группе – 13,3% (8), во второй – 10,0% (6), и значительно реже в третьей – 6,7% (4) и четвертой – 5,0% (2) ($p_{1-4} = 0,0051$ и $p_{2-4} = 0,0060$). Повторное определение уровня VEGFR-1 у этих пациенток продемонстрировало резкое повышение его в 1,3–2,1 раза на момент прерывания беременности. Так, в первой группе он был 257,4 $\pm$ 21,4 нг/мл, во второй – 203,2 $\pm$ 14,2 нг/мл, в третьей – 246,4 $\pm$ 17,7 нг/мл, в четвертой – 221,4 $\pm$ 19,2 нг/мл ($p < 0,0085$). Как считает Col-Madendag *et al.* [14], в основе раннего прерывания беременности лежит нарушение взаимодействия VEGF с его рецепторами в системе «мать – плод» (VEGFR-1 и VEGFR-2): происходит значительное снижение экспрессии рецепторов [15].

Средний уровень VEGFR-1 в сыворотке крови у самопроизвольно забеременевших женщин был в 1,3–1,5 раза ниже, чем в общем по группам, и составлял в первой группе 134,9 $\pm$ 35,5 нг/мл, во второй – 94,7 $\pm$ 11,9 нг/мл, в третьей – 114,4 $\pm$ 25,9 нг/мл и 95,1 $\pm$ 15,5 нг/мл в четвертой, что достоверно коррелировало с частотой наступления беременности по группам ($r_1 = -0,45$; $r_2 = -0,55$; $r_3 = -0,48$; $r_4 = -0,41$; $p < 0,0085$). Процедуру ЭКО прошли 28,3% пациенток первой группы, 25,0% – второй, 21,7% – третьей и 21,7% – четвертой. В результате ЭКО наступила беременность у 8,3% в первой группе, у 8,3% – во второй, у 10,0% – в третьей и у 11,7% – в четвертой. Было обнаружено, что у женщин, забеременевших в результате ЭКО, уровень сосудисто-эндотелиального фактора был выше в 1,2–1,7 раза и составил 227,1 $\pm$ 13,4, 215,3 $\pm$ 32,3, 228,5 $\pm$ 27, 175,4 $\pm$ 38,1 нг/мл соответственно группам.

Обсуждение

Наблюдаемая нами тотальная недостаточность витамина D у женщин с НГЭ соответствует результатам исследований других авторов. К примеру, проспективное когортное исследование, проведенное в США и объединившее 70566 обследованных пациенток, свидетельствует о том, что наблюдается обратная корреляция между уровнем 25(ОН)D и частотой встречаемости эндометриоза. У женщин с нормальным уровнем витамина D (находящиеся в верхнем квинтиле) частота эндометриоза была на 25% ниже, чем у тех, у которых плазменный уровень витамина D был в пределах нижнего квинтиля (OR = 0,76; 95% ДИ: 0,60–0,96; $p = 0,004$) [10]. Отсутствие разницы в на-

сыщении витамином D организма у обследованных нами женщин по сезонам связано, по всей видимости, с тем, что исследование проводилось в регионе, где нет выраженного колебания продолжительности дня и ночи по сезонам, как это можно наблюдать в более северных регионах, — количество солнечных дней не зависит от времени года, а также существуют культурные особенности питания с преобладанием мучной пищи и ношения одежды, покрывающей большую часть тела, в том числе голову.

Современные представления о патогенезе эндометриоза свидетельствуют, что это заболевание соответствует всем критериям аутоиммунных заболеваний, так как наблюдается воспаление на фоне нарушенной иммунной регуляции. Исследования С.А. Gysemans и соавт. (2014) доказывают противовоспалительную, антипролиферативную и иммуномодулирующую особенность воздействия витамина D на организм путем влияния на синтез некоторых провоспалительных цитокинов с препятствованием транскрипции ряда их генов [16]. Активация IL-6, IL-1 β и ФНО- α , обнаруженная в нашем исследовании у женщин с недостаточностью или дефицитом витамина D, свидетельствует о системном воспалении, приводящем к изменениям и в перитонеальной жидкости, что, в свою очередь, влияет на качество и активность сперматозоидов, замедляет акросомальное взаимодействие и объединение сперматозоида с ооцитом, снижает фертильность [16]. Нормализация статуса витамина D приводит к изменениям цитокинового соотношения, что подтверждается повышением числа беременностей в обследованных группах в 1,6 раза только при коррекции недостаточности витамина D и в 2,4 раза при коррекции недостаточности на фоне гормонального лечения диеногестом.

Современные литературные источники указывают на особую роль неоваскуляризации в патогенезе эндометриоза [5]. Выявлены процессы значительной активации неоваскуляризации и нейрогенеза в эктопических очагах при наружном генитальном эндометриозе. Уже в начальной стадии развития

эндометриозных гетеротопий наблюдается повышенная плотность кровеносных сосудов, расширение их просвета и увеличение количества «незрелых сосудов» [17]. Основным пусковым фактором ангиогенеза и васкулогенеза в физиологических условиях и патологии является сосудисто-эндотелиальный фактор роста. Кроме того, VEGF, как сильный фактор сосудистой проницаемости и мобилизации лейкоцитов, участвует в развитии воспалительного процесса [3, 15]. Выявленные нами снижение показателей сосудисто-эндотелиального фактора роста в группах с нормальным уровнем витамина D и обратная зависимость умеренной силы частоты наступления беременности от уровня VEGF в крови могут подтверждать эффективность косвенного воздействия витамина D на процессы неоваскуляризации. Однако литературные данные неоднозначны. Так, у пациенток с отсутствием беременности при трубно-перитонеальном факторе бесплодия отмечалось полуторакратное увеличение содержания VEGF в сыворотке крови в сравнении с женщинами, имеющими положительные результаты лечения методом ЭКО [18]. В нашем исследовании у женщин, забеременевших в результате ЭКО, уровень сосудисто-эндотелиального фактора был выше в 1,2–1,7 раза. Такие разнонаправленные показатели могут свидетельствовать о том, что при бесплодии на фоне эндометриоза наступление беременности может осуществляться только на фоне выраженной стимуляции ангиогенеза.

Заключение

Полученные данные показывают, что коррекция недостаточности витамина D на фоне терапии диеногестом позволяет повысить эффективность лечения симптомов НГЭ и способность к зачатию.

При коррекции статуса витамина D у женщин с НГЭ и бесплодием отмечены лучшие показатели иммунного (цитокинового) статуса. Высокий уровень IL-6, IL-1 β и ФНО- α в группах с низким содержанием витамина D свидетельствует о высокой иммунной напряженности в организме, что может негативно влиять на процесс зачатия.

Обнаружена достоверная умеренная обратная коррелятивная связь между уровнем VEGF-1 в сыворотке крови и вероятностью наступления беременности у женщин с НГЭ после хирургического лечения.

Дифференцированная коррекция дефицита витамина D приводит к снижению уровня провоспалительных цитокинов на фоне сохранения уровня противовоспалительных цитокинов.

Список литературы

1. Адамьян Л.В., Андреева Е.Н., Аполихина И.А., и др. Эндометриоз: Диагностика, лечение и реабилитация. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных. М.: РЧАГ; 2016.
2. Ярмолинская М.И., Айламазян Э.К. Генитальный эндометриоз. Различные грани проблемы. СПб.: Эко-Вектор; 2017.
3. Demir R., Yaba A., Huppertz B. Vasculogenesis and angiogenesis in the endometrium during menstrual cycle and implantation // *Acta Histochem.* 2010. Vol. 112. P. 203–14. doi:10.1016/j.act-his.2009.04.004.
4. Laschke M.W., Giebel C., Menger M.D. Vasculogenesis: a new piece of the endometriosis puzzle // *Hum. Reprod. Update.* 2011. Vol. 17(5). P. 628–36. doi: 10.1093/humupd/dmr023.
5. Radzinskiy V.E., Orazov M.R., Nosenko E.N. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in uterine tissues as one of the mechanisms of algogenesis in adenomyosis, associated with chronic pelvic pain // *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya.* 2016. Vol. 1. P. 32–35.
6. Российская Ассоциация Эндокринологов. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика: клинические рекомендации. М.: Эндокринологический научный центр; 2015.
7. Almassinokiani F., Khodaverdi S., Solaymani-Dodaran M., et al. Effects of vitamin D on endometriosis-related pain: a double-blind clinical trial // *J Med Sci Monit.* 2016. Vol. 22. P. 4960–4966.
8. Pike J.W., Meyer M.B. The vitamin D receptor: new paradigms for the regulation of gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D3 // *Rheum Dis Clin North Am.* 2012. Vol. 38. P. 13–27. https://doi.org/10.1016/j.eccl.2010.02.007
9. Денисова А.С., Ярмолинская М.И. Роль витамина D в патогенезе генитального эндометриоза // *Журнал акушерства и женских болезней.* 2017. Т. 66(6). С. 81–88.
10. Merhi Z., Doswell A., Krebs K., et al. Vitamin D alters genes involved in follicular development and steroidogenesis in human cumulus granulosa cells // *J Clin Endocrinol Metab.* 2014. Vol. 99 (6). P. 1137–1145.
11. DeVin E., Souberbielle J.C., Viard J.P., et al. Role of vitamin D in acquired immune and autoimmune diseases // *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2014. Vol. 51. P. 232–247.
12. Irani M., Seifer D.B., Grazi R.V., et al. Vitamin D supplementation decreases TGF- β 1 bioavailability in PCOS: a randomized placebo-controlled trial // *J Clin Endocrinol Metab.* 2015. Vol. 100(11). P. 4307–4314.
13. Paffoni A., Ferrari S., Viganò P., et al. Vitamin D deficiency and infertility: insights from in vitro fertilization cycles // *J Clin Endocrinol Metab.* 2014. Vol. 99. E2372–E2376. https://doi.org/10.1210/jc.2014–1802
14. Cöl-Madendag I., Madendag Y., Altinkaya S.Ö., et al. The role of VEGF and its receptors in the etiology of early pregnancy loss // *Gynecol. Endocrinol.* 2014. Vol. 30(2). P. 153–156.
15. 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.
16. Gysemans C.A., Cardozo A.K., Callewaert H. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 modulates expression of chemokines and cytokines in pancreatic islets: implications for prevention of diabetes in nonobese diabetic mice // *Endocrinology.* 2014. Vol. 146 (4). P. 1956–1964.
17. Бурлаев В.А. Проллиферативная и ангиогенная активность эндометриозных кист яичника // *Проблемы репродукции.* 2016. № 3. С. 91–100.
18. Герилевич 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.

Для цитирования: Ахмедова С.Р., Омаров Н.С.-М. Показатели цитокинового баланса и сосудисто-эпителиального фактора роста в зависимости от уровня витамина D у пациенток с наружным генитальным эндометриозом. Медицинский алфавит. 2020; (4): 55–58. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-4-55-58

For citation: Akhmedova S.R., Omarov N.S.-M. Parameters of cytokine balance and vascular-epithelial growth factor depending on level of vitamin D in patients with external genital endometriosis. Medical alphabet. 2020; (4): 55–58. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-4-55-58

