

© ВОЛЧЕНОК Д. А., ТИХОНОВСКАЯ О. А., ОКOROКОВ А. О., МУСТАФИНА Л. Р., ТИМОФЕЕВА О. С., ЛОГВИНОВ С. В.

УДК 618.11-006.2-003:611-018.74:577.175.15]-092.9

DOI: 10.20333/2500136-2018-3-88-92

## ВЛИЯНИЕ БЕВАЦИЗУМАБА НА РЕГРЕСС ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ КИСТ

Д. А. Волченко, О. А. Тихоновская, А. О. Окорочков, Л. Р. Мустафина, О. С. Тимофеева, С. В. Логвинов

Сибирский государственный медицинский университет, Томск 634050, Российская Федерация

**Цель исследования.** Изучить влияние ингибитора сосудисто-эндотелиального фактора роста на регресс функциональных кист в эксперименте.  
**Материал и методы.** Эксперимент проведен на половозрелых белых крысах-самках линии Wistar. I группа (основная, n=25) - моделирование функциональных кист яичников (введение фолликулостимулирующего гормона) и введение бевацизумаба. II группа (сравнения, n=35) - моделирование функциональных кист яичников без последующего лечения. Группа контроля (n=20) – интактные животные. Крысы выводились из эксперимента на 7-, 15-, 30- и 60-е сутки. Проведены гистологическое и морфометрическое исследования на депарафинированных срезах яичников, окрашенных гематоксилином-эозином и по Ван-Гизону.

**Результаты.** Моделирование функциональных кист яичников у белых крыс сопровождалось увеличением удельного объема сосудов, усилением процессов атрезии, снижением количества и удельного объема растущих фолликулов и желтых тел. Введение ингибитора сосудисто-эндотелиального фактора роста вызвало уменьшение количества и удельного объема кист, приближение удельного объема сосудов к значениям контрольной группы на 15-е сутки. К 60-м суткам количество и удельный объем растущих и атретических фолликулов и желтых тел не отличались от показателей группы интактного контроля.

**Заключение.** Введение бевацизумаба ускоряет регресс функциональных кист яичников за счет снижения васкуляризации в стенке кисты. Выявленное снижение количества растущих фолликулов и усиление процессов атрезии в фолликулах имеют кратковременный характер.

**Ключевые слова:** бевацизумаб, функциональные кисты яичников, морфология яичников, лечение функциональных кист яичников, фолликулогенез, сосудисто-эндотелиальный фактор роста.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Для цитирования:** Волченко ДА, Тихоновская ОА, Окорочков АО, Мустафина ЛР, Тимофеева ОС, Логвинов СВ. Влияние бевацизумаба на регресс экспериментальных функциональных кист. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018;(3): 88-92. DOI: 10.20333/2500136-2018-3-88-92

## EFFECTS OF BEVACIZUMAB ON THE REGRESSION OF EXPERIMENTAL FUNCTIONAL CYSTS

D. A. Volchenok, O. A. Tikhonovskaya, A. O. Okorokov, L. R. Mustafina, O. S. Timofeeva, S. V. Logvinov

Siberian State Medical University, Tomsk 634050, Russian Federation

**The aim of the research.** To study the influence of the inhibitor of vascular endothelial growth factor on the regression of functional cysts in the course of the experiment.

**Material and methods.** The experiment was performed on sexually mature white female rats of the Wistar line. Group I (basic, n = 25) – functional ovarian cysts modelling (introduction of follicle stimulating hormone) and introduction of bevacizumab. Group II (comparable, n = 35) –functional ovarian cysts modelling without subsequent treatment. Control group (n = 20) – intact animals. The rats were removed from the experiment on the 7th, 15th, 30th and 60th days. Histological and morphometric studies were carried out on dewaxed sections of the ovaries stained with hematoxylin-eosin and by Van Gieson.

**Results.** Functional ovarian cysts modelling in white rats was accompanied by an increase in the specific volume of vessels, increased atresia, decrease growing follicles and yellow bodies number and specific volume. The introduction of an inhibitor of vascular endothelial growth factor caused on the 15th day the decrease in number and specific volume of cysts, approximation of specific volume of vessels to the values of control group. By the 60th day, the number and specific volume of growing and atretic follicles and yellow bodies did not differ from the ones of the intact control group.

**Conclusion.** Bevacizumab introduction accelerates the regression of functional ovarian cysts by reducing vascularization in the cyst wall. The detected decrease in the number of growing follicles and intensification of atresia in the follicles are short-term.

**Key words:** bevacizumab, functional ovarian cysts, ovarian morphology, functional ovarian cysts treatment, folliculogenesis, vascular endothelial growth factor.

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

**Citation:** Volchenok DA, Tikhonovskaya OA, Okorokov AO, Mustafina LR, Timofeeva OS, Logvinov SV. Effects of bevacizumab on the regression of experimental functional cysts. *Siberian Medical Review*. 2018;(3): 88-92. DOI: 10.20333/2500136-2018-3-88-92

### Введение

Поиск новых методов лечения функциональных кист яичников в настоящее время является весьма актуальным [1, 2]. Существующие методы лечения, как медикаментозные, так и хирургические, часто оказываются неэффективными, сопровождаются вы-

соким риском рецидивирования. Оперативные вмешательства на яичниках даже с соблюдением принципа функциональной хирургии являются фактором, снижающим овариальный резерв и фертильность [3-6]. В последние годы активно изучается роль сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) в па-

тогенезе функциональных кист. Доказано, что VEGF формирует стабильный кровоток в сосудах яичника [1], повышает проницаемость стенки микрососудов антрального фолликула [7, 8], что приводит к аккумуляции фолликулярной жидкости [9, 10], ингибирует апоптоз [9, 11]. Экспериментально выявлено, что введение ингибитора VEGF в начале фолликулярной фазы подавляет васкуляризацию текальных клеток и рост фолликулов [12-15].

Цель исследования: изучить влияние ингибитора сосудисто-эндотелиального фактора роста на регресс функциональных кист в эксперименте.

#### Материал и методы

Эксперимент выполнен на половозрелых крысах-самках линии Wistar массой 180-220 г. I группа (основная, n=25) - животные с моделью функциональных кист яичников и введением бевацизумаба, II группа (сравнения, n=35) - животные с моделью функциональных кист яичников без последующего лечения. Группа контроля (n=20) – интактные животные. Моделирование кист яичников осуществлялось введением 1,5 МЕ рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) (производитель - «Индустрия Фармасьютика Сероно С.п.А.» Индустриальная зона Модugno, 1-70123 Бари, Италия) ежедневно, в течение 7 дней в первой половине дня до 12 часов при помощи шприц-ручки внутримышечно в ягодичную область, исключая ранение магистральных сосудов и нервных пучков. Аналогичным образом вводили 6 мг бевацизумаба - ингибитор VEGF (производитель - Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария) дважды на 8 и 22 сутки эксперимента. Бевацизумаб – гуманизированные рекомбинантные гиперхимерные моноклональные антитела, которые селективно связываются с биологически активным VEGF и нейтрализуют его, ингибируя связывание фактора роста эндотелия сосудов с его рецепторами 1 и 2 типа (Flt-1, KDR) на поверхности эндотелиальных клеток.

Животных выводили из эксперимента декапитацией на 7-, 15-, 30- и 60-е сутки опыта в соответствии с «Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (ETS № 123)» (Страсбург, Франция, 1986), принципами Хельсинкской декларации (9-й пересмотр, Форталеза, Бразилия, 2013). При аутопсии визуально оценивали состояние органов брюшной полости: наличие и характер выпота, состояние брюшины, измеряли размеры, объем яичников, отмечали характер структуры коркового слоя, наличие фолликулов, кистозных образований, кровоизлияний.

После забора яичники фиксировали в 10 % нейтральном формалине и заливали в парафин. Депарфинированные срезы толщиной 5–6 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, а также по Ван-Гизону. Проводили морфоколичественное исследование тканевых компонентов яичников. Гистеостереометрическое исследование включало в себя подсчет удельного объема структурных элементов яичника, сосудов и коллагеновых волокон в срезах, окрашенных по

Ван-Гизону, и проводилось с помощью окулярной измерительной сетки, состоящей из большого квадрата, содержащего 25 точек (Г. Г. Автандилов, 1990).

Анализ результатов проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics v.23.0 5. Проведены разведочный анализ проверки формы распределения (критерий Шапиро-Уилка) и оценки гомогенности дисперсий в сравниваемых группах (критерий Левена). Учитывая данные представленных выше критериев проводились апостериорные сравнения U-критерием Манна-Уитни с критическим уровнем значимости  $p=0,05$ .

#### Результаты и обсуждение

При гистологическом исследовании яичников на 7-е сутки введения фолликулостимулирующего гормона наблюдалось максимальное увеличение их размеров до 0,8-0,9 см за счёт формирования однокамерных кист диаметром 0,7-2,5 мм, с гладкой, блестящей поверхностью, тонкими стенками, содержащих прозрачный секрет, реже секрет коричневого цвета (кровоизлияние), в количестве до 6,0 (4,0-8,0) (табл. 1).

Кисты чаще были фолликулярными, сформировавшимися в результате персистенции фолликула, реже наблюдались кисты желтых тел. На 15-е сутки кисты диаметром 1,1-2,5 мм визуализировались во всех полях зрения, капсула кист была истончена и представлена одним слоем плоских клеток и волокнами соединительной ткани. К 30-м суткам яичники несколько уменьшались в размере до 0,6-0,7 см, но сохраняли бугристость за счет ретенционных образований на стадии регресса, размеры которых, как правило, не превышали 1 мм. По мере увеличения срока эксперимента уменьшалось количество и удельный объем кистозных образований, однако они обнаруживались вплоть до 60-х суток эксперимента (табл. 2).

Количество примордиальных и первичных фолликулов в срезе яичников было сопоставимо с группой контроля. Во все сутки эксперимента наблюдалось значительное уменьшение количества и удельного объема растущих фолликулов и желтых тел. Чаще обнаруживались фолликулы с признаками атрезии, овоциты в которых были дегенеративно изменены в виде отека цитоплазмы, снижения ее сродства к красителю и гомогенизацией вплоть до полного разрушения клетки. Клетки фолликулярного эпителия имели признаки деструкции в виде дисконфлексации, изменения формы, кариопикноза и кариорексиса. На 7-е и 15-е сутки после введения ФСГ выявлялись нарушения гемодинамики в виде гиперемии и полнокровия сосудов мозгового вещества и в стенках кист, к 30-м суткам удельный объем сосудов был сопоставим с группой контроля. Объем коллагеновых волокон во все сутки эксперимента не отличался от интактных животных.

Введение бевацизумаба животным с экспериментальными функциональными кистами вызывало уменьшение количества и удельного объема кист. Уже на 15-е сутки эксперимента при аутопсии обнаруживалось уменьшение размеров яичников, исчезновение характерной бугристости, белесо-

Таблица 1

**Структурные элементы в срезах яичников белых крыс после введения ФСГ и бевацизумаба, (Me (Q5-Q95)), абсолютное количество**

Table 1

**Structural elements in ovarian sections of white rats after follicle stimulating hormone and bevacizumab introduction, (Me (Q5-Q95)), the absolute number**

	I группа (n = 25)			II группа (n = 35)				Контроль (n = 20)
	15 (n=9)	30 (n=8)	60 (n=8)	7 (n=9)	15 (n=9)	30 (n=9)	60 (n=8)	
ПФ	2,0 (0-4,0)	2,0 (0-5,0)	3,0 (1,5-5,0)	3,0 (0-6,8)	2,0 (1,0-5,0)	2,0 (0-6,0)	3,0 (1,0-6,0)	3,0 (0-6,8)
РФ	6,0 (5,0-8,5) * p=0,007	5,0 (2,0-6,5) * p=0,003	8,0 (4,0-10,0) ^ p=0,008	5,0 (4,0-10,0) * p=0,006	6,0 (4,0-7,0) * p=0,007	5,0 (1,0-7,0) * p=0,003	6,0 (1,0-8,0) * p=0,004	8,0 (3,0-11,0)
ЖТ	3,0 (1,0-4,0) * p=0,003	3,0 (1,0-4,0) * p=0,003	4,0 (2,0-6,0) ^ p=0,002	2,0 (1,0-5,0) * p=0,002	3,0 (1,0-4,0) * p=0,006	3,0 (1,0-5,0) * p=0,008	2,0 (1,0-4,5) * p=0,004	4,0 (2,0-7,0)
АФ	3,5 (2,0-5,5) * p=0,01	4,0 (3,0-7,0) * p=0,004	2,5 (1,5-4,0) ^ p=0,002	3,0 (2,0-4,0) * p=0,009	3,0 (2,0-6,0) * p=0,003	5,0 (3,0-7,0) * p=0,002	4,0 (2,0-6,0) * p=0,004	2,0 (1,0-3,0)
К	2,0 (0-3,0) ^^ p=0,000	1,0 (0-1,0) ^^ p=0,000	0^ p=0,005	6,0 (4,0-8,0) ** p=0,000	5,0 (3,0-7,0) ** p=0,000	4,0 (2,0-6,0) * p=0,003	2,0 (1,0-4,0) * p=0,005	0

Примечание: здесь и в табл. 2: Me – медиана; Q5 и Q95 – 5 и 95 процентиля соответственно.

\* в сравнении с группой контроля выявлены различия со значимостью p < 0,05; \*\* p < 0,001.

^ в сравнении с группой сравнения выявлены различия со значимостью p < 0,05; ^^ p < 0,001.

АФ – атретические фолликулы и тела, ЖТ – желтые тела, ИТ – интерстициальная ткань, К – кисты, КВ – коллагеновые волокна, ПФ – примордиальные фолликулы, РФ – растущие и зрелые фолликулы, С – сосуды.

Note: here and in Table. 2: Me – median; Q5 and Q95 – 5 and 95 percentiles, respectively.

\* Compared with the control group, differences with significance p < 0.05 were detected; \*\* p < 0.001.

In comparison with the comparable group, differences with significance p < 0.05 were found; ^^ p < 0.001.

АФ – atretic follicles and bodies, ЖТ – yellow bodies, ИТ – interstitial tissue, К – cysts, КВ – collagen fibres, ПФ – primordial follicles, РФ – growing and mature follicles, С – vessels.

Таблица 2

**Удельный объем структурных компонентов яичников белых крыс после введения ФСГ и бевацизумаба, (Me (Q5-Q95)), в процентах**

Table 2

**Specific volume of ovaries structural components in white rats after follicle stimulating hormone and bevacizumab introduction, (Me (Q5-Q95)), in percents**

	I группа (n = 25)			II группа (n = 35)				Контроль (n = 20)
	15 (n=9)	30 (n=8)	60 (n=8)	7 (n=9)	15 (n=9)	30 (n=9)	60 (n=8)	
РФ	12,5 (10,1-16,4) * p=0,02	10,8 (7,2-12,5) * p=0,01	16,3 (10,5-19,8) ^ p=0,008	8,1 (6,2-16,8) * p=0,002	13,1 (11,5-14,2) * p=0,01	10,1 (8,1-14,5) * p=0,009	12,2 (9,8-20,9) * p=0,009	16,4 (7,3-27,9)
ЖТ	15,2 (9,8-19,1) * p=0,008	18,3 (11,8-20,2) * p=0,009	25,1 (15,1-29,6) ^ p=0,007	14,4 (12,8-25,1) * p=0,003	17,4 (15,5-21,2) * p=0,005	21,4 (18,1-26,8) * p=0,01	17,3 (6,4-10,5) * p=0,005	28,7 (24,7-29,6)
АФ	4,1 (2,5-6,1) * p=0,004	5,1 (3,5-6,3) * p=0,003	2,4 (1,2-4,4)	3,6 (2,9-4,1) * p=0,005	3,9 (2,6-4,9) * p=0,005	4,5 (2,8-6,7) * p=0,004	5,2 (3,3-5,9) * p=0,03	2,3 (1,4-4,8)
К	12,1 (4,5-16,7) ^^ p=0,000	6,1 (0-8,8) ^^ p=0,000	0^^ p=0,000	30,3 (20,9-56,7) ** p=0,000	20,4 (18,5-39,6) ** p=0,000	17,6 (8,9-19,2) * p=0,002	11,1 (10,1-15,3) * p=0,005	0
С	8,1 (5,7-13,6) ^ p=0,006	6,9 (4,8-11,1)	6,2 (3,6-7,8)	10,3 (9,3-17,8) * p=0,01	11,2 (10,3-16,7) * p=0,009	9,1 (6,9-12,1)	8,3 (5,7-10,2)	8,3 (3,9-11,7)
ИТ	43,7 (34,8-51,5)	47,6 (36,3-54,2)	45,1 (30,8-62,3)	30,1 (36,4-50,2)	30,5 (28,1-46,8)	33,2 (39,2-44,8)	40,7 (31,2-53,1)	40,1 (35,7-63,4)
КВ	4,3 (2,2-7,8)	5,2 (3,4-7,4)	4,9 (1,5-8,2)	3,2 (3,0-8,6)	3,5 (2,7-7,3)	4,1 (3,3-8,9)	5,2 (7,4-9,7)	4,2 (2,5-6,7)

ватый оттенок поверхности. Иногда отмечалось локальное истончение белочной оболочки. Количество и удельный объем кист в яичниках крыс основной группы во все сроки эксперимента было меньше, чем в группе сравнения. На 60-е сутки эксперимента кистозные полости в яичниках не обнаруживались. Количество и удельный объем растущих и атретических фолликулов, а также желтых тел, не отличались от группы сравнения на аналогичные сутки эксперимента, а к 60-м суткам были сопоставимы с интактными животными. Введение бевацизумаба вызывало снижение васкуляризации теки фолликулов и желтых тел и приближение удельного объема сосудов к значениям контрольной группы на 15-е сутки.

При введении ФСГ формируются множественные фолликулярные кисты, стенка которых на раннем этапе формирования состоит из 5-10 слоев гранулезных клеток, и кисты желтых тел, стенка которых представлена лютеоцитами. В дальнейшем прогрессируют явления дегенерации, стенка кисты истончается и формируется ретенционное образование, заполненное прозрачным секретом, а внутренняя выстилка капсулы представлена одним слоем плоских клеток и соединительной тканью.

В проведенном исследовании было выявлено, что в яичниках животных при введении ингибитора VEGF темпы регресса кист более выражены. В краткосрочном аспекте к 30-м суткам наблюдались только единичные кисты, что свидетельствует о важной роли VEGF в процессе формирования функциональных кист. Пролиферация эндотелиальных клеток предшествует образованию кисты и блокируется введением бевацизумаба, дегенеративные явления в стенке кисты протекают быстрее, компоненты стенки в отсутствие адекватной васкуляризации представлены только небольшим количеством волокон соединительной ткани, вследствие чего ретенционные полости не достигают значительных размеров. Снижение количества и удельного объема растущих фолликулов и желтых тел, усиление процессов атрезии в яичниках животных при введении ингибитора VEGF имеют кратковременный обратимый характер.

Подобные структурные изменения в яичниках наблюдали С. Wulff, Н. Wilson (2002г.): уменьшение васкуляризации теки растущих фолликулов, снижение сосудистой проницаемости, усиление атрезии фолликулов на 10-е сутки после введения ингибитора VEGF самкам *Callithrix jacchus*. По мнению С. Tamanini (2004г.) бевацизумаб, блокируя действие VEGF, нарушает адекватный васкулогенез в желтом теле в стадию рассвета и стероидогенез. P.D. Taylor (2007г.) описал супрессию роста и развития фолликулов, подавление овуляции, уменьшение васкуляризации желтых тел и теки, уменьшение пролиферации клеток теки и ее истончение в течение 10 суток после однократной инъекции ингибитора VEGF в дозе 25 мг/кг.

## Заключение

Введение бевацизумаба ускоряет регресс функциональных кист яичников на экспериментальной модели за счет снижения васкуляризации в стенке кисты. Наблюдаемые эффекты в виде снижения количества растущих фолликулов и усиления процессов атрезии в фолликулах обратимы и носят кратковременный характер. Представляется актуальным изучение возможности применения ингибиторов VEGF для лечения данной патологии.

## Литература

1. Зенкина ВГ, Солодкова ОА, Погукай ОН, Каредина ВС. Современные представления об интраорганной регуляции фолликулогенеза в яичнике. *Современные проблемы науки и образования*. 2012; (2). Ссылка активна на 19.12.2017. [Zenkina VG, Solodkova OA, Pogukay ON, Karedina VS. New concepts about regulation folliculogenesis inside ovary. *Modern Problems of Science and Education*. 2012;(2) Accessed December 19, 2012. (in Russian)] <https://www.science-education.ru/pdf/2012/2/Zenkina.pdf>
2. Киргизова ОЮ, Москалева АЮ. Немедикаментозные инновационные технологии в лечении функциональных кист яичников. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2009;(7):97-99. [Kirgizova OYu, Moskaleva AYU. Non-medical inventive technologies in treatment of functional ovarian cyst. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2009; (7):97-99. (in Russian)]
3. Гаспаров АС, Бурлев ВА, Дубинская ЕД, Dorfman MF. Эффективность применения аргоноплазменной коагуляции в акушерстве и гинекологии. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2011;2(11):33-36. [Gasparov AS, Burlev VA, Dubinskaia ED, Dorfman MF. Efficiency of using argon plasma coagulation in obstetric and gynecological care. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2011;2(11):33-36. (in Russian)]
4. Гасимова ДМ, Рухляда НН. Состояние репродуктивной системы у женщин после хирургических вмешательств на яичниках. *Забайкальский медицинский вестник*. 2014;3:117-126. [Gasymova DM, Rukhliada NN. State of the female reproductive system after surgery on the ovaries. *Transbaikalian Medical Bulletin*. 2014;3:117-126. (in Russian)]
5. Зулумян ТН, Хамошина МБ, Лебедева МГ, Чакчурин ИА, Плаксина НБ, Погасов АГ. Доброкачественные невоспалительные болезни яичников как фактор риска снижения репродуктивного потенциала молодых женщин. *Вестник РУДН, сер. Медицина. Акушерство и гинекология*. 2010;(6):277-286. [Zulumyan TN, Khamoshina MB, Lebedeva MG, Chakchurina IA, Plaksina ND, Pogasov AG. Benign noninflammatory ovarian diseases as a risk factor of young women's reproductive capacity reducing. *Bulletin of Russian Peoples' Friendship University. Series Medical*. 2010;(6):277-286. (In Russian)]
6. Coric M, Barisic D, Pavicic D. Electrocoagulation versus suture after laparoscopic stripping of ovarian endometriomas assessed by antral follicle count: preliminary results of randomized clinical trial. *Archives of Gynecology*

and *Obstetrics*. 2013;(283):373-378. DOI: 1007/s00404-010-1676-x

7. Боярский КЮ, Гайдуков СН. Молекулярные основы фолликулогенеза: от стадии больших антральных фолликулов до овуляции. *Проблемы репродукции*. 2010;(5):13-23. [Boiarskii KYu, Gaidukov SN. Folliculogenesis: from antral stage to ovulation. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2010;(5):13-23. (in Russian)]

8. Tamanini C, De Ambrogi M. Angiogenesis in developing follicle and corpus luteum. *Reproduction in Domestic Animals*. 2004;39(4):206-216. DOI: 1111/j.1439-0531.2004.00505.x

9. Тепляшина ЕА, Пожиленкова ЕА, Екимова МВ, Салмина АБ. Роль эндотелина и сосудисто-эндотелиального фактора роста в процессе фолликулогенеза. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2011;11(3):4-9. [Teplishina EA, Pozhilenkova EA, Ekimova MV, Salmina AB. Role of endothelin and vascular endothelial growth factor during folliculogenesis. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2011;11(3):4-9. (in Russian)]

10. Lam PM, Haines C. Vascular endothelial growth factor plays more than an angiogenic role in the female reproductive system. *Fertility and Sterility*. 2005;84(6):1775-8. DOI:1016/j.fertnstert. 2005.05. 059

11. Greenaway J, Gentry PA. Thrombospondin and vascular endothelial growth factor are cyclically expressed in an inverse pattern during bovine ovarian follicle development. *Biology of Reproduction*. 2005;72(5):1071-1078. DOI:1095/biolreprod.104.031120

12. Fraser HM, Wilson H, Rudge JS, Wiegand SJ. Single injections of vascularendothelial growth factor trap block ovulation in the macaque and produce a prolonged, dose-related suppression of ovarian function. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metab* 2005;(90):1114-1122. DOI: 10.1210/jc.2004-1572

13. Taylor PD, Wilson H, Hillier SG, Wiegand SJ and Fraser HM. Effects of inhibition of vascular endothelial growth factor at time of selection on follicular angiogenesis, expansion, development and atresia in the marmoset. *Molecular Human Reproduction*. 2007;13(10):729-736. DOI: 1093/molehr/gam056

14. Wulff C, Wilson H, Wiegand SJ, Rudge JS, Fraser HM. Prevention of thecalangiogenesis, antral follicular growth, and ovulation in the primate by treatment with vascular

endothelial growth factor trap R1R2.2002;(143):2797-2807. DOI: 10.1210/endo.143.7.8886

15. Zimmermann RC, Hartman T, Kavic S, Pauli SA, Bohlen P, Sauer MV, Kitajewski J. Vascular endothelial growth factor receptor 2-mediated angiogenesis is essential for gonadotropin-dependent follicle development. *Journal of Clinical Investigation*. 2003;(112):659-669. DOI: 1172/JCI18740

### Сведения об авторах

Волченко Дарья Александровна, аспирант, Сибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2.; тел.: +7(923)4024889; e-mail: daria.trus.2017@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-4075-7465>

Тихоновская Ольга Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор, Сибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2.; тел.: +7(913)8200436; e-mail: tikhonovskaya2012@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4309-5831>

Окороков Александр Олегович, кандидат медицинских наук, доцент, Сибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2.; тел.: +7(906)9501078; e-mail: okorokovao@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9117-5900>

Мустафина Лилия Рамильевна, доктор медицинских наук, профессор, Сибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2.; тел.: +7(913)8890416; e-mail: lm2710@inbox.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3526-7875>

Тимофеева Оксана Сергеевна, ассистент, Сибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2.; тел.: +7(952)8843749; e-mail: oks91@bk.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5768-4031>

Логвинов Сергей Валентинович, доктор медицинских наук, профессор, Сибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2.; тел.: +7(913)8516711; e-mail: s\_logvinov@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9876-6957>

### Author information

Daria A. Volchenok, post-graduate student, Siberian State Medical University; Address: 2, Moscow Tract, Tomsk, Russian Federation 634050; Phone: +7(923)4024889; e-mail: daria.trus.2017@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-4075-7465>

Olga A. Tikhonovskaya, Dr.Med.Sci., Siberian State Medical University; Address: 2, Moscow Tract, Tomsk, Russian Federation 634050; Phone: +7(913)8200436; e-mail: tikhonovskaya2012@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4309-5831>

Aleksandr O. Okorokov, Cand. Med. Sci., Assistant, Siberian State Medical University; Address: 2, Moscow Tract, Tomsk, Russian Federation 634050; Phone: +7(906)9501078; e-mail: okorokovao@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9117-5900>

Liliya R. Mustafina, Dr.Med.Sci., Professor, Siberian State Medical University; Address: 2, Moscow Tract, Tomsk, Russian Federation 634050; Phone: +7(913)8890416; e-mail: lm2710@inbox.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3526-7875>

Oksana S. Timofeeva, Assistant, Siberian State Medical University; Address: 2, Moscow Tract, Tomsk, Russian Federation 634050; Phone: +7(952)8843749; e-mail: oks91@bk.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5768-4031>

Sergey V. Logvinov, Dr.Med.Sci., Professor, Siberian State Medical University; Address: 2, Moscow Tract, Tomsk, Russian Federation 634050; Phone: +7(913)8516711; e-mail: s\_logvinov@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9876-6957>

Поступила 03.12.2017 г.  
Принята к печати 05.04.2018 г.

Received 03 December 2017  
Accepted 05 April 2018