

<https://doi.org/10.37800/RM.2.2024.60-67>

УДК: 616-006.81:611.664-07-084

## Индукторы ангиогенеза и их влияние на эндометрий: обзор литературы

А.Б. Мусаева<sup>1</sup>, Я.Г. Турдыбекова<sup>1</sup>, И.Л. Копобаева<sup>1</sup>, Б.Б. Рахимова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>НАО «Карагандинский Медицинский университет», Караганда, Республика Казахстан

### АННОТАЦИЯ

**Актуальность:** Изучение влияния индукторов ангиогенеза на тонкий эндометрий имеет решающее значение для понимания и устранения состояний, связанных с недостаточной толщиной эндометрия. Тонкий эндометрий может создавать проблемы при лечении бесплодия, особенно в случаях повторной неудачной имплантации. Чтобы получить более глубокое понимание сложной связи между развитием сосудов, здоровьем эндометрия и репродуктивным успехом, важно изучить влияние индукторов ангиогенеза на тонкий эндометрий. Углубляясь в механизмы ангиогенеза в контексте тонкого эндометрия, исследователи могут работать над разработкой конкретных вмешательств для увеличения толщины эндометрия, повышения его восприимчивости и оптимизации лечения бесплодия.

**Цель исследования** – определить степень влияния индукторов ангиогенеза на толщину эндометрия.

**Материалы и методы:** Для достижения поставленной цели нами был проведен поиск в базах PubMed, Web of Science, Google Scholar по ключевым словам: «эндометрий», «ангиогенез», «индукторы ангиогенеза». После подробного анализа, в обзор были включены материалы 39 литературных источников, находящихся в открытом доступе, опубликованных в период с 2014 по 2024 годы.

**Результаты:** Анализ результатов обзора свидетельствует о возрастающем интересе к взаимосвязи эндометрия и ангиогенеза в сфере репродуктивной медицины. Крайне важно определить механизмы ангиогенеза и факторы, которые стимулируют его в эндометрии, чтобы лучше понять такие процессы, как менструация, имплантация и другие репродуктивные функции.

**Заключение:** Благодаря тщательному изучению и анализу существующих исследований ангиогенеза эндометрия и его индукторов было получено представление о его значении для репродуктивного здоровья и потенциальных применениях в клинической практике и терапии. Это послужит прочной основой для будущих исследований в области репродуктивной медицины и молекулярной генетики.

**Ключевые слова:** эндометрий, ангиогенез, индукторы ангиогенеза

**Для цитирования:** Мусаева А.Б., Турдыбекова Я.Г., Копобаева И.Л., Рахимова Б.Б. Индукторы ангиогенеза и их влияние на эндометрий: обзор литературы // Репрод. Мед. – 2024. – №2. – С. 60-67. <https://doi.org/10.37800/RM.2.2024.60-67>

## Angiogenesis inducers and their effect on the endometrium: A literature review

А.Б. Mussayepova<sup>1</sup>, Y.G. Turdybekova<sup>1</sup>, I.L. Kopobayeva<sup>1</sup>, B.B. Rakhimova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>«Karaganda Medical University» NCJSC, Karaganda, the Republic of Kazakhstan

### ABSTRACT

**Relevance:** The study of the effect of angiogenesis inducers on the thin endometrium is crucial for understanding and eliminating conditions associated with insufficient endometrial thickness. A thin endometrium can cause problems in the treatment of infertility, especially in cases of repeated unsuccessful implantation. For a more detailed understanding of the complex relationship between vascular development, endometrial health, and reproductive success, it is important to understand the effect of angiogenesis inducers on the thin endometrium. By understanding the mechanisms underlying angiogenesis in thin endometrium, researchers and clinicians can develop targeted interventions to increase endometrial thickness, improve susceptibility, and optimize infertility treatment.

**The study aimed to** determine the degree of influence of angiogenesis inducers on endometrial thickness.

**Materials and methods:** To achieve this goal, we searched the PubMed, Web of Science, and Google Scholar databases by the keywords: «endometrium,» «angiogenesis,» and «angiogenesis inducers.» After a detailed analysis, the review included materials from 37 publicly available literary sources published between 2014 and 2024.

**Results:** An analysis of the review shows that the relationship between endometrium and angiogenesis is of increasing interest in reproductive medicine. Determining the mechanisms of angiogenesis and the factors that induce it in the endometrium is crucial for understanding the processes associated with menstruation, implantation, and other reproductive functions.

**Conclusion:** A comprehensive study and analysis of the current volume of research on endometrial angiogenesis and its inducers sheds light on its importance for reproductive health and potential implications for clinical practice and therapy, as well as provides a foundation for further research in the field of reproductive medicine and molecular genetics.

**Keywords:** endometrium, angiogenesis, angiogenesis inducers.

**How to cite:** Mussayepova AB, Turdybekova YG, Kopobayeva IL, Rakhimova BB. Angiogenesis inducers and their effect on the endometrium: A literature review. *Reprod Med.* 2024;(2):60-67.

<https://doi.org/10.37800/RM.2.2024.60-67>

## Ангиогенез индукторлары және олардың эндометрияға әсері: әдебиетке шолу

А.Б. Мусаева<sup>1</sup>, Я.Г. Турдыбекова<sup>1</sup>, И.Л. Копобаева<sup>1</sup>, Б.Б. Рахимова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>«Қарағанды Медицина университеті» КеАҚ, Қарағанды, Қазақстан Республикасы

### АНДАТПА

**Өзектілігі:** Ангиогенез индукторларының жұқа эндометрияға әсерін зерттеу эндометрия қалыңдығының жеткіліксіздігімен байланысты жағдайларды түсіну және жою үшін өте маңызды. Жіңішке эндометрия бедеулікті емдеуде қиындықтар тудыруы мүмкін, әсіресе имплантация сәтсіз болған жағдайда. Қан тамырларының дамуы, эндометриялық денсаулық және репродуктивті сәттілік арасындағы күрделі байланысты егжей-тегжейлі түсіну үшін ангиогенез индукторларының жұқа эндометрияға әсері туралы түсінік алу маңызды. Жұқа эндометрия контекстіндегі ангиогенездің механизмдерін түсіну арқылы зерттеушілер мен клиникалар эндометрияның қалыңдығын арттыру, оның сезімталдығын жақсарту және бедеулікті емдеуді оңтайландыру үшін мақсатты араласуларды жасай алады.

**Зерттеудің мақсаты** – ангиогенез индукторларының эндометрий қалыңдығына әсер ету дәрежесін анықтау.

**Материалдар мен әдістері:** Мақсатқа жету үшін PubMed, Web of Science, Google Scholar базаларында "эндометрий", "ангиогенез", "ангиогенез индукторлары" кілт сөздері бойынша іздеу жүргізілді. Егжей-тегжейлі талдаудан кейін шолуға 2014-2024 жылдар аралығында жарияланған 37 ашық қол жетімді әдеби дереккөздердің материалдары енгізілді.

**Нәтижелер:** Шолу нәтижелерін талдау эндометрий мен ангиогенез арасындағы байланыс репродуктивті медицина саласында көбірек қызығушылық тудыратынын көрсетеді. Ангиогенез механизмдерін және оны эндометрияда тудыратын факторларды анықтау етеккір, имплантация және басқа репродуктивті функциялармен байланысты процестерді түсіну үшін өте маңызды.

**Қорытынды:** Эндометрий ангиогенезі мен оның индукторларына бағытталған зерттеулердің ағымдағы көлемін жан-жақты зерттеу және талдау оның репродуктивті денсаулыққа тигізетін әсерін және клиникалық тәжірибе мен терапияға ықтимал әсерін көрсетеді және репродуктивті медицина мен молекулалық генетика саласындағы қосымша зерттеулердің негізі болып табылады.

**Түйінді сөздері:** эндометрия, ангиогенез, ангиогенез индукторлары.

**Введение:** Эндометрий играет жизненно важную роль в таких процессах, как менструальный цикл и беременность. Очень важно иметь глубокое понимание его сложной физиологии, чтобы понять процесс ангиогенеза, который включает образование новых кровеносных сосудов. Регуляция ангиогенеза в эндометрии имеет решающее значение для поддержки роста и развития тканей во время менструального цикла и имплантации эмбриона [1, 2].

Во время менструального цикла, который делится на пролиферативную, секреторную и менструальную фазы, эндометрий претерпевает циклические изменения. В пролиферативную фазу под влиянием эстрогена эндометрий утолщается и становится сильно васкуляризованным, готовясь к возможной имплантации эмбриона. Характерной особенностью этой фазы является ангиогенез, когда новые кровеносные сосуды формируются из уже существующих. Эти кровеносные сосуды играют решающую роль в снабжении эндометрия кислородом и питательными веществами, поддерживая его рост [3-5].

Факторы, способствующие образованию новых кровеносных сосудов в эндометрии, включают факторы роста, такие как VEGF и bFGF. Кроме того, компоненты внеклеточного матрикса, такие как интегрины и металлопротеиназы, способствуют созданию благоприятной среды для роста эндотелиальных клеток и образования сосудов [6-8].

Понимание сложной взаимосвязи между эндометрием и ангиогенезом имеет решающее значение для фертильности и репродуктивного здоровья. Когда ангиогенез в эндометрии не регулируется должным образом, это может привести к таким состояниям, как эндометриоз и аномальные маточные кровотечения. Следовательно, необходимы дальнейшие исследования молекулярных механизмов ангиогенеза эндометрия для разработки новых терапевтических стратегий для этих состояний

**Цель исследования** – определить степень влияния индукторов ангиогенеза на толщину эндометрия.

**Материалы и методы:** Для достижения поставленной цели нами был проведен поиск в базах PubMed, Web of

Science, Google Scholar по ключевым словам: «эндометрий», «ангиогенез», «индукторы ангиогенеза». После подробного анализа, в обзор были включены материалы 39 литературных источников, находящихся в открытом доступе, опубликованных в период с 2014 по 2024 годы.

### Результаты:

**Влияние индукторов ангиогенеза на процесс образования новых кровеносных сосудов из существующих сосудов.** Процесс образования новых кровеносных сосудов, находится под влиянием различных факторов, в частности, LOX-1 был идентифицирован как важный участник в ангиогенезе, индуцированном ишемией, посредством механизмов, включающих активацию Nox2-ROS-NF-κB и повышенную экспрессию молекул адгезии, таких как VCAM-1 и LOX-1 [9]. К тому же, 20-НЕТЕ признан критически важным фактором ангиогенеза, индуцированного ишемией *in vivo*, что подчеркивает его значение в этом процессе [10]. Белок NOX2, компонент НАДФН-оксидазы, участвует в ангиогенезе, индуцированном уротензином-II, с потенциальным вкладом индуцируемого гипоксией фактора-1 (HIF-1) в ответ на U-II [11]. Исследования показали, что сверхвысокочастотное электромагнитное излучение может стимулировать репаративный остеогенез и ангиогенез при лечении переломов, способствуя росту эндотелия и активируя репаративные процессы [12].

**Инициация ангиогенеза.** Чтобы понять процесс начала ангиогенеза под влиянием его индукторов, в исследованиях, проведенных за последнее десятилетие, были выяснены различные ключевые механизмы. Активация рецептора фактора роста эндотелия сосудов-1 (VEGFR-1) была идентифицирована как промотор метастазирования рака посредством таких механизмов, как стимуляция ангиогенеза, активация пролиферации опухолевых клеток и индукция опухолевого эпителиально-мезенхимального перехода [13]. Кроме того, было показано, что реагирующая на гипоксию микроРНК-101 способствует ангиогенезу путем нацеливания на белок куллин-3 и активации

оси гем-оксигеназа-1/фактор роста эндотелия сосудов [14]. Более того, такие молекулы, как CD151, участвуют в индукции ангиогенеза. Было показано, что CD151 облегчает индуцированный нетрином-1 ангиогенез через путь Src-FAK-паксиллин, включая активацию киназы, регулируемой внеклеточными сигналами (ERK)1/2, и последующую продукцию эндотелиального оксида азота [15]. Исследования подчеркнули роль VEGF, индуцируемого гипоксией-индуцируемым фактором (HIF), в эндотелиальных клетках как первичного регулятора ангиогенеза, запускающего активацию других проангиогенных факторов роста [16]. МикроРНК также стали важными регуляторами инициации ангиогенеза.

*Роль эндотелия в процессе ангиогенеза:* Эндотелиальные клетки, образующие внутреннюю оболочку кровеносных сосудов, играют важную роль в процессе образования новых сосудов, контролируя их рост и преобразование под воздействием разнообразных стимулов. Научные исследования подчеркивают значимость эндотелия при ангиогенезе в эндометрии и его взаимосвязь с различными факторами. Например, выяснилось, что активация бета-рецептора эстрогена (ERβ) в кровеносном эндотелии эндометрия в период имплантации связана с измененной чувствительностью эндометрия к эстрогену и возвращающейся репродуктивной недостаточностью [17]. L. Zhang и коллеги обнаружили, что участие эндотелия в процессе кальцификации сосудов, особенно в тех, которые выражают высокие уровни эндотелина и CD31, связано с сочетанием образования новых сосудов и образования костей [18]. У фертильных женщин строма эндометрия значительно изменяется в различные фазы менструального цикла. Так, в средней секреторной фазе в строме эндометрия наблюдаются гистологические изменения ранней фазы дегидуализации: уменьшается плотность стромальных клеток, отмечается выраженность кровеносных сосудов, но без образования заметных спиральных артериол, происходит увеличение фибронектина, ламинина, декорина, гепаран-сульфатных протеогликанов, остеопонтин [19]. По результатам ретроспективного сплошного исследования, после оценки рецепторной функции эндометрия путем иммуногистохимического исследования на CD 138 и LIF была показана взаимосвязь между аномальной экспрессией LIF, нарушением рецептивности эндометрия и хроническим эндометритом, что приводит к повторным неудачам имплантации [20].

Регуляция функции рецептора фактора роста эндотелия сосудов при ангиогенезе с помощью белков Numb и Numb-Like подчеркивает критическую роль этих мембранных белков в пролиферации эндотелия, прорастании и активации рецептора VEGF [21]. Наряду с этим, исследования ангиогенеза эндометрия при таких состояниях, как аномальное маточное кровотечение, бесплодие у пациенток с миомой матки и аденомиоз, подчеркнули роль эндотелиальных клеток в росте сосудов, прорастании и установлении рецептивности эндометрия [22-24]. Модуляция клеточной миграции и экспрессии генов, связанных с ангиогенезом, в эндотелиальных клетках эндометрия человека с помощью тамоксифена дополнительно иллюстрирует сложное взаимодействие между гормональными агентами и функцией эндотелия при ангиогенезе [25].

*Индукторы ангиогенеза эндометрия.* Регуляция ангиогенеза эндометрия включает множество факторов и путей, которые способствуют развитию сосудов в эндометрии. Примечательно, что фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) является ключевым индуктором ангиогенеза эндометрия. Также, ангиопоэтин (ANGPT) и фактор 1 стромального происхождения (SDF-1) были идентифицированы как медиаторы, которые играют роль в регуляции ангиогенеза в эндометрии человека [26]. Эстроген также связан с индукцией проангиогенной активности в эндотелиальных клетках сосудов, тем самым способствуя ангио-

генезу в эндометрии [27]. Более того, миелоидные супрессорные клетки (MDSC) признаны мощными индукторами ангиогенеза при эндометриозе, способствуя развитию сосудов в эндометрии [28]. Передача сигналов трансформирующего фактора роста-бета (TGF-β) связана с патогенезом эндометриоза путем регуляции экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в условиях гипоксии, что дополнительно способствует ангиогенезу [29].

*Влияние индукторов ангиогенеза на тонкий эндометрий.* Недостаточная толщина эндометрия может осложнить лечение бесплодия, особенно в случаях повторной неудачной имплантации [30]. Проведенные исследования свидетельствуют о том, что у женщин с тонким эндометрием изменяются показатели резистентности лучевых артерий матки, что указывает на возможные сосудистые проблемы, способные повлиять на его проницаемость [31]. Развитие сосудов играет важную роль в здоровье и функционировании эндометрия, причем такие аспекты, как фактор роста эндотелия сосудов А (VEGFA) и нейролипин 1 (NRP1), оказывают влияние на реакцию эндотелия и проницаемость сосудов [32]. В случае тонкого эндометрия, не отзывающегося на обычное лечение, такие меры, как гранулоцитарно-колониестимулирующий фактор (G-CSF), продемонстрировали потенциальную эффективность, что позволяет предположить связь между толщиной эндометрия и ангиогенезом [33]. Нарушение роста эндометрия, часто связанное с его истончением, тесно связано с маточным кровообращением [34]. Патологические изменения, такие как фиброз эндометрия и рубцевание, могут привести к уменьшению его толщины, что подчеркивает важность ангиогенеза для поддержания здоровья эндометрия [35]. Понимание механизмов ангиогенеза имеет большое значение для улучшения проницаемости эндометрия и лечения таких состояний, как тонкий эндометрий [36]. Исследования показали, что ангиогенез способствует увеличению рецептивности эндометрия и имплантации эмбриона, что подчеркивает важность развития сосудов в нем [37]. Воздействие на метаболизм эндотелия и сигнальные пути, связанные с ангиогенезом, может открыть новые перспективы в лечении тонкого эндометрия и улучшения результатов фертильности.

**Обсуждение:** Было проанализировано 39 исследований о критической функции ангиогенеза эндометрия в репродуктивном здоровье и потенциале целенаправленных мер по лечению заболеваний эндометрия и бесплодия. Рассмотрена крайне важная роль ангиогенеза в эндометрии, подчеркнута его значимость как для нормальной репродуктивной функции, так и при патологических состояниях. Было изучено, как сложные сигнальные пути, регулируемые различными ангиогенными факторами, влияют на формирование новых сосудов в эндометрии. Одним из ключевых моментов обсуждения, вытекающим из данного обзора, является необходимость дальнейших исследований конкретных механизмов, посредством которых различные ангиогенные факторы взаимодействуют и влияют на функцию эндометрия. Также, по мнению некоторых авторов, требуется проведение хорошо спланированных проспективных исследований или рандомизированных клинических исследований с целью прояснить ситуацию неудачи при персонифицированном переносе эмбрионов у женщин вследствие нарушения синхронной готовности эндометрия и эмбриона к имплантации [38]. Принимая во внимание определение ключевых участников процесса, таких как VEGF и FGF, все же решающее значение имеет более полное понимание их взаимодействия, а также роли других потенциальных индукторов.

Кроме того, потенциал воздействия на ангиогенез при лечении заболеваний эндометрия и бесплодия требует дальнейшего изучения. Djokovic и др. [39] обсуждают ангиогенез как терапевтическую мишень при эндометриозе, подчеркивая потенциал антиангиогенных средств.

Дальнейшие исследования необходимы для использования этих результатов в безопасных и эффективных клинических целях. Сложное взаимодействие между клетками эндометрия и иммунными клетками в контексте ангиогенеза представляет интересную область для будущих исследований, которая может привести к разработке новых терапевтических стратегий для заболеваний, таких как эндометриоз.

**Заключение:** Результаты обзора имеют практическое значение для специалистов и помогают понять процессы

воздействия индукторов ангиогенеза на рост и развитие сосудов. Разработка целевых протоколов для заболеваний, связанных с ангиогенезом, требует понимания механизмов, регулирующих процессы пролиферации клеток, миграции и экспрессии ангиогенных факторов. Взаимодействие между эндотелиальными клетками, факторами роста и сигнальными путями играет важную роль в понимании механизмов ангиогенеза эндометрия и разработке клинических протоколов для связанных с ними заболеваний с целью повышения фертильности и репродуктивного успеха.

## ЛИТЕРАТУРА

- Liu Z., Hong Z., Qu P. Proteomic analysis of human endometrial tissues reveals the roles of PI3K/AKT/mTOR pathway and tumor angiogenesis molecules in the pathogenesis of endometrial cancer // *BioMed Research International*. – 2020. – Vol. 1. – P. 5273969. <https://doi.org/10.1155/2020/5273969>
- Boldeanu L., Dijmărescu A.L., Radu M., Siloși C.A., Popescu-Drigă M.V., Poenariu I.S., Siloși I., Boldeanu M.V., Novac M.B., Novac L.V. The role of mediating factors involved in angiogenesis during implantation // *Romanian Journal of Morphology and Embryology*. – 2020. – Vol. 3(61). – P. 665. <https://doi.org/10.47162%2FRJME.61.3.04>
- Dudley A.C., Griffioen A.W. Pathological angiogenesis: mechanisms and therapeutic strategies // *Angiogenesis*. – 2023. – Vol. 3(26). – P. 313-347. <https://doi.org/10.1007/s10456-023-09876-7>
- Ma Q., Reiter R.J., Chen Y. Role of melatonin in controlling angiogenesis under physiological and pathological conditions // *Angiogenesis*. – 2020. – Vol. (2)23. – P. 91-104. <https://doi.org/10.1007/s10456-019-09689-7>
- Guo X., Yi H., Li T.C., Wang Y., Wang H., Chen X. Role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in human embryo implantation: clinical implications // *Biomolecules*. – 2021. – Vol. 2(11). – P. 253. <https://doi.org/10.3390/biom11020253>
- Chumak Z.V., Shapoval M.V., Nadvorna O.M., Zhovtenko O.V. Expression of markers of hypoxia, angiogenesis, as microcirculatory-tissue factors in proliferative processes of the endometrium // *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. – 2020. – Vol. 2. – P. 197-202. <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2020.2.11863>
- Chumak Z.V. Expression of the VEGF marker in endometrial cells in hyperplastic processes // *Journal of Education, Health and Sport*. – 2020. – Vol. 10(10). – P. 82-89. <https://doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.10.008>
- Hattori K., Ito Y., Honda M., Sekiguchi K., Hosono K., Shibuya M., Unno N., Majima M. Lymphangiogenesis induced by vascular endothelial growth factor receptor 1 signaling contributes to the progression of endometriosis in mice // *Journal of Pharmacological Sciences*. – 2020. – Vol. 4(143). – P. 255-263. <https://doi.org/10.1016/j.jpsh.2020.05.003>
- Shiraki T., Aoyama T., Yokoyama C., Hayakawa Y., Tanaka T., Nishigaki K., Sawamura T., Minatoguchi S. LOX-1 plays an important role in ischemia-induced angiogenesis of limbs // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9(12). – P. e114542. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114542>
- Chen L., Joseph G., Zhang F.F., Nguyen H., Jiang H., Gotlinger K.H., Falck J.R., Yang J., Schwartzman M.L., Guo A.M. 20-HETE contributes to ischemia-induced angiogenesis // *Vascular pharmacology*. – 2016. – Vol. 83. – P. 57-65. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2016.04.002>
- Diebold I., Petry A., Sabrane K., Djordjevic T., Hess J., Görlach A. The HIF1 target gene NOX2 promotes angiogenesis through urotensin-II // *Journal of cell science*. – 2012. – Vol. 4(125). – P. 956-964. <https://doi.org/10.1242/jcs.094060>
- Iryanov Y.M., Kiryanov N.A. Reparative osteogenesis and angiogenesis in low intensity electromagnetic radiation of ultra-high frequency // *Annals of the Russian academy of medical sciences*. – 2015. – Vol. 3(70). – P. 334-340. <https://doi.org/10.15690/vramn.v70i3.1330>
- Li T., Yunfen Z., Han L., Ren W., Liu H., Qin C. VEGFR-1 activation-induced MMP-9-dependent invasion in hepatocellular carcinoma // *Future Oncology*. – 2015. – Vol. 11(23). – P. 3143-3157. <https://doi.org/10.2217/fon.15.263>
- Kim J., Lee K., Lee D., Kim J., Kwak S., Ha K., Choe J., Won M., Cho B., Jeoung D., Lee H., Kwon Y., Kim Y. Hypoxia-responsive microRNA-101 promotes angiogenesis via heme oxygenase-1/vascular endothelial growth factor axis by targeting cullin 3 // *Antioxidants & redox signaling*. – 2014. – Vol. 18(21). – P. 2469-2482. <https://doi.org/10.1089/ars.2014.5856>
- Yang X., Li S., Zhong J., Zhang W., Hua X., Li B., Sun H. CD151 mediates netrin-1-induced angiogenesis through the Src-FAK-Paxillin pathway // *Journal of cellular and molecular medicine*. – 2017. – Vol. 1(21). – P. 72-80. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12939>
- Wong B., Marsch E., Treps L., Baes M., Carmeliet P. Endothelial cell metabolism in health and disease: impact of hypoxia // *The EMBO journal*. – 2017. – Vol. 15(36). – P. 2187-2203. <https://doi.org/10.15252/embj.201696150>
- Al-Lamee H., Ellison A., Drury J., Hill C. J., Drakeley A. J., Hapangama D. K., Tempest N. Altered endometrial oestrogen-responsiveness and recurrent reproductive failure // *Reproduction and Fertility*. – 2022. – Vol. 1(3). – P. 30-38. <https://doi.org/10.1530/raf-21-0093>
- Zhang L., Yao J., Yao Y., Boström K.I. Contributions of the endothelium to vascular calcification // *Frontiers in cell and developmental biology*. – 2021. – Vol. 9. – P. 620882. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.620882>
- Ошахтиева Н., Камышанский Е., Чернова Л., Амирбекова Ж. Неполноценное секреторное ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса эндометрия ассоциируется с рецидивирующими репродуктивными потерями // *Репрод. Мед.* — 2023. – №4(57). – С. 49-59 [Oshahtieva N., Kamyshanskij E., Chernova L., Amirbekova Zh. Nepochnnochnnoe sekretornoe remodelirovanie e'kstracellyulyarnogo matriksa e'ndometriya associiruetsya s recidiviruyushhimi reproduktivnymi poteryami // *Reprod. Med.* – 2023. – №4(57). – S. 49-59. (in Russ.)] <https://doi.org/10.37800/RM.4.2023.43-51>
- Аскар Е., Рыбина А., Абшекенова А., Локшин В., Карибаева Ш., Валиев Р. Экспрессия LIF у женщин с повторными неудачами имплантации и хроническим эндометритом // *Репродуктивная медицина*. – 2023. – №1(54). – С. 25-28 [Askar E., Rybina A., Abshekenova A., Lokshin V., Karibaeva Sh., Valiev R. E'kspressiya LIF u zhenshin s povtornymi neudachami implantacii i



- xronicheskim e'ndometritom // *Reproduktivnaya medicina*. – 2023. – №1(54). – S. 25-28 (in Russ.].  
<https://doi.org/10.37800/RM.1.2023.25-28>
21. Van Lessen M., Nakayama M., Kato K., Kim J. M., Kaibuchi K., Adams R. H. Regulation of vascular endothelial growth factor receptor function in angiogenesis by numb and numb-like // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2015. – Vol. 8(35). – P. 1815-1825. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.115.305473>
  22. Don E.E., Middelkoop M.A., Hehenkamp W.J., Mijatovic V., Griffioen A.W., Huirne, J. A. Endometrial Angiogenesis of Abnormal Uterine Bleeding and Infertility in Patients with Uterine Fibroids – A Systematic Review // *International journal of molecular sciences*. – 2023. – Vol. 8(24). – P. 7011. <https://doi.org/10.3390/ijms24087011>
  23. Harmsen M.J., Wong C.F., Mijatovic V., Griffioen A.W., Groenman F., Hehenkamp W.J., Huirne J.A. Role of angiogenesis in adenomyosis-associated abnormal uterine bleeding and subfertility: a systematic review // *Human Reproduction Update*. – 2019. – Vol. 5(25). – P. 647-671. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz024>
  24. Koo H.S., Yoon M.J., Hong S.H., Ahn J., Cha H., Lee D., Park C.W., Kang Y.J. Non-invasive intrauterine administration of botulinum toxin a enhances endometrial angiogenesis and improves the rates of embryo implantation // *Reproductive Sciences*. – 2021. – Vol. 28. – P. 1671-1687. <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00496-4>
  25. Helmestam M., Andersson H., Stavreus-Evers A., Brittebo E., Olovsson M. Tamoxifen modulates cell migration and expression of angiogenesis-related genes in human endometrial endothelial cells // *The American journal of pathology*. – 2012. – Vol. 6(180). – P. 2527-2535. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2012.02.026>
  26. Okada H., Tsuzuki T., Shindoh H., Nishigaki A., Yasuda K., Kanzaki H. Regulation of decidualization and angiogenesis in the human endometrium: mini review // *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. – 2014. – Vol. 5(40). – P. 1180-1187. <https://doi.org/10.1111/jog.12392>
  27. Huang T.S., Chen Y.J., Chou T.Y., Chen C.Y., Li H.Y., Huang B.S., Tsai H.W., Lan H.Y., Chang C.H., Twu N.F., Yen M.S., Wang P.H., Chao K.C., Lee C.C., Yang M. H. Oestrogen-induced angiogenesis promotes adenomyosis by activating the S lug-VEGF axis in endometrial epithelial cells // *Journal of cellular and molecular medicine*. – 2014. – Vol. 7(18). – P. 1358-1371. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12300>
  28. Zhang T., Zhou J., Man G. C. W., Leung K. T., Liang B., Xiao B., Ma X., Huang S., Huang H., Hegde V.L., Zhong Y., Li Y., Kong G.W.S., Yiu A.K.W., Kwong J., Ng Pak C., Lessey B.A., Nagarkatti P.S., Nagarkatti M., Wang C.C. MDSCs drive the process of endometriosis by enhancing angiogenesis and are a new potential therapeutic target // *European journal of immunology*. – 2018. – Vol. 6(48). – P. 1059-1073. <https://doi.org/10.1002/eji.201747417>
  29. Yu Y.X., Xiu Y.L., Chen X., Li, Y.L. Transforming growth factor-beta 1 involved in the pathogenesis of endometriosis through regulating expression of vascular endothelial growth factor under hypoxia // *Chinese medical journal*. – 2017. – Vol. 8(130). – P. 950-956. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.204112>
  30. Bashiri A., Halper K. I., Orvieto R. Recurrent Implantation Failure-update overview on etiology, diagnosis, treatment and future directions // *Reproductive Biology and Endocrinology*. – 2018. – Vol. 1(16). – P. 121. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0414-2>
  31. Domingues A., Fantin A. Neuropilin 1 regulation of vascular permeability signaling // *Biomolecules*. – 2021. – Vol. 5(11). – P. 666. <https://doi.org/10.3390/biom11050666>
  32. Kamath M.S., Chittawar P.B., Kirubakaran R., Mascarenhas M. Use of granulocyte-colony stimulating factor in assisted reproductive technology: A systematic review and meta-analysis // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 2017. – Vol. 214. – P. 16-24. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.04.022>
  33. Xu Y.M., Hao G.M., Gao B.L. Application of growth hormone in in vitro fertilization // *Frontiers in endocrinology*. – 2019. – Vol. 10. – P. 502. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00502>
  34. Han Q., Du Y. Advances in the application of biomimetic endometrium interfaces for uterine bioengineering in female infertility // *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. – 2020. – Vol. 8. – P. 153. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00153>
  35. Lobov I., Mikhailova N. The role of Dll4/Notch signaling in normal and pathological ocular angiogenesis: Dll4 controls blood vessel sprouting and vessel remodeling in normal and pathological conditions // *Journal of ophthalmology*. – 2018. – Vol. 1. – P. 3565292. <https://doi.org/10.1155/2018/3565292>
  36. Karizbodagh M.P., Rashidi B., Sahebkar A., Masoudifar A., Mirzaei H. Implantation window and angiogenesis // *Journal of cellular biochemistry*. – 2017. – Vol. 12. – P. 118. <https://doi.org/10.1002/jcb.26088>
  37. Smani T., Gómez L.J., Regodon S., Woodard G.E., Siegfried G., Khatib A.M., Rosado J.A. TRP channels in angiogenesis and other endothelial functions // *Frontiers in physiology*. – 2018. – Vol. 9. – P. 1731. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01731>
  38. Аскар Е., Рыбина А., Абшекенова А., Карибаева Ш., Валиев Р., Локшин В. Персонафицированный перенос эмбрионов у женщин с повторными неудачами имплантации: ретроспективное групповое исследование // *Репродуктивная медицина*. – 2023. – №3(56). – С. 7-11 [Askar E., Rybina A., Abshekenova A., Karibaeva Sh., Valiev R., Lokshin V. Personificirovannyj perenos e'mbrionov u zhenshhin s povtornymi neudachami implantacii: retrospektivnoe gruppovoe issledovanie // *Reproduktivnaya medicina*. – 2023. – №3(56). – S. 7-11 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.37800/RM.3.2023.7-11>
  39. Djokovic D., Calhaz-Jorge C. Angiogenesis as a therapeutic target in endometriosis // *Acta Médica Portuguesa*. – 2014. – Vol. 4(27). – P. 489-497. <https://doi.org/10.20344/amp.5244>

## REFERENCES

1. Liu Z, Hong Z, Qu P. Proteomic Analysis of Human Endometrial Tissues Reveals the Roles of PI3K/AKT/mTOR Pathway and Tumor Angiogenesis Molecules in the Pathogenesis of Endometrial Cancer. *BioMed Res Int*. 2020;2020:5273969. <https://doi.org/10.1155/2020/5273969>
2. Boldeanu L, Dijmărescu AI, Radu M, Siloși CA, Popescu-Drigă MV, Poenariu IS, Siloși I, Boldeanu MV, Novac MB, Novac LV. The role of mediating factors involved in angiogenesis during implantation. *Rom J Morphol Embryol*. 2021;61(3):665-672. <https://doi.org/10.47162/%2FRJME.61.3.04>
3. Dudley AC, Griffioen AW. Pathological angiogenesis: mechanisms and therapeutic strategies. *Angiogenesis*. 2023;26(3):313-347. <https://doi.org/10.1007/s10456-023-09876-7>
4. Ma Q, Reiter RJ, Chen Y. Role of melatonin in controlling angiogenesis under physiological and pathological conditions. *Angiogenesis*. 2020;23(2):91-104. <https://doi.org/10.1007/s10456-019-09689-7>

5. Guo X, Yi H, Li TC, Wang Y, Wang H, Chen X. Role of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in Human Embryo Implantation: Clinical Implications. *Biomolecules*. 2021;11(2):253. <https://doi.org/10.3390/biom11020253>
6. Chumak ZV, Shapoval MV, Nadvorna OM, Zhovtenko OV. Expression of markers of hypoxia, angiogenesis, as microcirculatory-tissue factors in proliferative processes of the endometrium. *Actual Problems of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*. 2021;4(2):197-202. <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2020.2.11863>
7. Chumak ZV. Expression of the VEGF marker in endometrial cells in hyperplastic processes. *J Educ Health Sport*. 2020;10(10):82-89. <https://doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.10.008>
8. Hattori K, Ito Y, Honda M, Sekiguchi K, Hosono K, Shibuya M, Unno N, Majima M. Lymphangiogenesis induced by vascular endothelial growth factor receptor 1 signaling contributes to the progression of endometriosis in mice. *Journal of Pharmacological Sciences*. 2020;143(4):255-263. <https://doi.org/10.1016/j.jpshs.2020.05.003>
9. Shiraki T, Aoyama T, Yokoyama C, Hayakawa Y, Tanaka T, Nishigaki K, Sawamura T, Minatoguchi S. LOX-1 Plays an Important Role in Ischemia-Induced Angiogenesis of Limbs. *PLoS ONE*. 2014;9(12):e114542. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114542>
10. Chen L, Joseph G, Zhang FF, Nguyen H, Jiang H, Gotlinger KH, Falck JR, Yang J, Schwartzman ML, Guo AM. 20-HETE contributes to ischemia-induced angiogenesis. *Vascular Pharmacology*. 2016;83:57-65. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2016.04.00>
11. Diebold I, Petry A, Sabrane K, Djordjevic T, Hess J, Görlach A. The HIF1 target gene NOX2 promotes angiogenesis through uterotensin-II. *J Cell Sci*. 2012;125(4):956-964. <https://doi.org/10.1242/jcs.094060>
12. Iryanov Y, Kiryanov N. Reparative Osteogenesis and Angiogenesis in Low Intensity Electromagnetic Radiation of Ultra-High Frequency. *ARAMS*. 2015;70(3):334-340. <https://doi.org/10.15690/vramn.v70i3.1330>
13. Li T, Zhu Y, Han L, Ren W, Liu H, Qin C. VEGFR-1 Activation-Induced MMP-9-Dependent Invasion in Hepatocellular Carcinoma. *Future Oncol*. 2015;11(23):3143-3157. <https://doi.org/10.2217/fon.15.263>
14. Kim J, Lee K, Lee D, Kim J, Kwak S, Ha K, Choe J, Won M, Cho B, Jeoung D, Lee H, Kwon Y, Kim Y. Hypoxia-Responsive MicroRNA-101 Promotes Angiogenesis via Heme Oxygenase-1/Vascular Endothelial Growth Factor Axis by Targeting Cullin 3. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2014;21(18):2469-2482. <https://doi.org/10.1089/ars.2014.5856>
15. Yang X, Li S, Zhong J, Zhang W, Hua X, Li B, Sun H. CD151 mediates netrin-1-induced angiogenesis through the Src-FAK-Paxillin pathway. *J Cellular Molecular Medi*. 2017;21(1):72-80. <https://doi.org/10.1111/jemm.12939>
16. Wong BW, Marsch E, Treps L, Baes M, Carmeliet P. Endothelial cell metabolism in health and disease: impact of hypoxia. *The EMBO Journal*. 2017;36(15):2187-203. <https://doi.org/10.15252/embj.201696150>
17. Al-Lamee H, Ellison A, Drury J, Hill CJ, Drakeley AJ, Hapangama DK, Tempest N. Altered endometrial oestrogen-responsiveness and recurrent reproductive failure. *Reprod Fertil*. 2022;3(1):30-38. <https://doi.org/10.1530/raf-21-0093>
18. Zhang L, Yao J, Yao Y, Boström KI. Contributions of the Endothelium to Vascular Calcification. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:620882. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.620882>
19. Ошахтияева Н, Камышанский Е, Чернова Л, Амирбекова Ж. Неполноценное секреторное ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса эндометрия ассоциируется с рецидивирующими репродуктивными потерями. *Penpod Med*. 2023; 4(57):49-59. Oshahtieva N, Kamyshanskiy E, Chernova L, Amirbekova Zh. Incomplete secretory remodeling of the extracellular matrix of the endometrium is associated with recrudescence reproductive losses. *Reprod Med*. 2023; 4(57):49-59. (Russian.) <https://doi.org/10.37800/RM.4.2023.43-51>
20. Аскар Е., Рыбина А., Абшекенова А., Локшин В., Карибаева Ш., Валиев Р. Экспрессия LIF у женщин с повторными неудачами имплантации и хроническим эндометритом. *Penpod Med*. 2023;1(54):25-28. Askar E, Rybina A, Abshekenova A, Lokshin V, Karibaeva Sh, Valiev R. LIF expression in women with repeated implantation failures associated with chronic endometritis. *Reprod Med*. 2023;1(54):25-28. (Russian.) <https://doi.org/10.37800/RM.1.2023.25-28>
21. van Lessen M, Nakayama M, Kato K, Kim JM, Kaibuchi K, Adams RH. Regulation of Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Function in Angiogenesis by Numb and Numb-Like. *ATVB*. 2015;35(8):1815-1825. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.115.305473>
22. Don EE, Middelkoop M, Hehenkamp WJK, Mijatovic V, Griffioen AW, Huirne JAF. Endometrial Angiogenesis of Abnormal Uterine Bleeding and Infertility in Patients with Uterine Fibroids—A Systematic Review. *IJMS*. 2023 Apr 10;24(8):7011. <https://doi.org/10.3390/ijms24087011>
23. Harmsen MJ, Wong CFC, Mijatovic V, Griffioen AW, Groenman F, Hehenkamp WJK, Huirne JA. Role of angiogenesis in adenomyosis-associated abnormal uterine bleeding and subfertility: a systematic review. *Human Reproduction Update*. 2019 Sep 11;25(5):646-670. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz024>
24. Koo HS, Yoon M, Hong S, Ahn J, Cha H, Lee D, Park CW, Kang Y J. Non-invasive Intrauterine Administration of Botulinum Toxin A Enhances Endometrial Angiogenesis and Improves the Rates of Embryo Implantation. *Reprod Sci*. 2021 Jun;28(6):1671-1687. <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00496-4>
25. Helmestam M, Andersson H, Stavreus-Evers A, Brittebo E, Olovsson M. Tamoxifen Modulates Cell Migration and Expression of Angiogenesis-Related Genes in Human Endometrial Endothelial Cells. *The American Journal of Pathology*. 2012 Jun;180(6):2527-235. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2012.02.026>
26. Okada H, Tsuzuki T, Shindoh H, Nishigaki A, Yasuda K, Kanzaki H. Regulation of decidualization and angiogenesis in the human endometrium: Mini review. *J Obstet Gynaecol*. 2014;40(5):1180-1187. <https://doi.org/10.1111/jog.12392>
27. Huang T, Chen Y, Chou T, Chen C, Li H, Huang B, Tsai HW, Lan HY, Chang CH, Twu NF, Yen MS, Wang PH, Chao KC, Lee CC, Yang MH. Oestrogen-induced angiogenesis promotes adenomyosis by activating the Slug-VEGF axis in endometrial epithelial cells. *J*

- Cellular Molecular Medi.* 2014;18(7):1358-1371.  
<https://doi.org/10.1111/jcmm.12300>
28. Zhang T, Zhou J, Man GCW, Leung KT, Liang B, Xiao B, Ma X, Huang S, Huang H, Hegde VL, Zhong Y, Li Y, Kong GWS, Yiu AKW, Kwong J, Ng Pak C, Lessey BA, Nagarkatti PS, Nagarkatti M, Wang CC. MDSCs drive the process of endometriosis by enhancing angiogenesis and are a new potential therapeutic target. *Eur J Immunol.* 2018;48(6):1059-1073.  
<https://doi.org/10.1002/eji.201747417>
29. Yu Y, Xiu Y, Chen X, Li Y. Transforming Growth Factor-beta 1 Involved in the Pathogenesis of Endometriosis through Regulating Expression of Vascular Endothelial Growth Factor under Hypoxia. *Chinese Med J.* 2017;130(8):950-956.  
<https://doi.org/10.4103/0366-6999.204112>
30. Bashiri A, Halper KI, Orvieto R. Recurrent Implantation Failure-update overview on etiology, diagnosis, treatment and future directions. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018;16(1): 121.  
<https://doi.org/10.1186/s12958-018-0414-2>
31. Domingues A, Fantin A. Neupilin 1 Regulation of Vascular Permeability Signaling. *Biomolecules.* 2021;11(5):666.  
<https://doi.org/10.3390/biom11050666>
32. Kamath MS, Chittawar PB, Kirubakaran R, Mascarenhas M. Use of granulocyte-colony stimulating factor in assisted reproductive technology: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;214:16-24.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.04.022>
33. Xu Y, Hao G, Gao B. Application of Growth Hormone in in vitro Fertilization. *Front Endocrinol.* 2019;10:502.  
<https://doi.org/10.3389/fendo.2019.005>
34. Han Q, Du Y. Advances in the Application of Biomimetic Endometrium Interfaces for Uterine Bioengineering in Female Infertility. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020;8:153.  
<https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00153>
35. Lobov I, Mikhailova N. The Role of Dll4/Notch Signaling in Normal and Pathological Ocular Angiogenesis: Dll4 Controls Blood Vessel Sprouting and Vessel Remodeling in Normal and Pathological Conditions. *J Ophthalmol.* 2018;2018:1-8.  
<https://doi.org/10.1155/2018/3565292>
36. Karizbodagh MP, Rashidi B, Sahebkar A, Masoudifar A, Mirzaei H. Implantation Window and Angiogenesis. *J Cell Biochem.* 2017;118(12):4141-4151.  
<https://doi.org/10.1002/jcb.26088>
37. Smani T, Gómez LJ, Regodon S, Woodard GE, Siegfried G, Khatib A, Rosado JA. TRP Channels in Angiogenesis and Other Endothelial Functions. *Front Physiol.* 2018;9:1731.  
<https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01731>
38. Аскар Е., Рыбина А., Абшекенова А., Карибаева Ш., Валиев Р., Локшин В. Персонализированный перенос эмбрионов у женщин с повторными неудачами имплантации: ретроспективное групповое исследование. *Перрод Мед.* 2023; 3(56):7-11.  
Askar E, Rybina A, Abshekenova A, Karibaeva Sh, Valiev R, Lokshin V. Personalized embryo transfer in women with repeated implantation failures: A retrospective group study. *Reprod Med.* 2023;3(56):7-11 (Russian).  
<https://doi.org/10.37800/RM.3.2023.7-11>
39. Djokovic D, Calhaz-Jorge C. Angiogenesis as a Therapeutic Target in Endometriosis. *Acta Med Port.* 2014;27(4):489-497.  
<https://doi.org/10.20344/amp.5244>

#### Данные авторов:

**Мусаева А.Б. (корреспондирующий автор)** – докторант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, НАО «Карагандинский Медицинский университет», Караганда, Республика Казахстан, тел. 87713124330, e-mail: mussayepova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-0569-9619>;

**Турдыбекова Я.Г.** – PhD, ассоциированный профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, НАО «Карагандинский Медицинский университет», Караганда, Республика Казахстан, тел. 87085181402, e-mail: gyasminur@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8742-6300>;

**Копобаева И.Л.** – ассистент-профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, НАО «Карагандинский Медицинский университет», Караганда, Республика Казахстан, тел. 87014869124, e-mail: Kopobaeva@qmu.kz, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1149-7879>;

**Рахимова Б.Б.** – Ассоциированный профессор кафедры биомедицины, НАО «Карагандинский Медицинский университет», Караганда, Республика Казахстан, тел. 87017308782, e-mail: RahimovaB@qmu.kz, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2662-536X>

**Адрес для корреспонденции:** Мусаева А.Б., НАО «Карагандинский Медицинский университет», ул. Гоголя 40, Караганда, 100000, Республика Казахстан.

#### Вклады авторов:

**вклад в концепцию** – Мусаева А.Б., Турдыбекова Я.Г., Копобаева И.Л., Рахимова Б.Б.

**научный дизайн** – Мусаева А.Б., Турдыбекова Я.Г., Рахимова Б.Б.

**исполнение заявленного научного исследования** – Мусаева А.Б., Турдыбекова Я.Г., Копобаева И.Л.

**интерпретация заявленного научного исследования** – Турдыбекова Я.Г., Мусаева А.Б.

**создание научной статьи** – Мусаева А.Б., Турдыбекова Я.Г.

**Финансирование:** Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования:** Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

**Authors' data:**

**Mussayepova A.B. (corresponding author)** – Doctoral student of the Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department, «Karaganda Medical University» NCJSC, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel. 87713124330, e-mail: mussayepova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-0569-9619>;

**Turdybekova Ya.G.** – PhD, Associate Professor of the Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department, «Karaganda Medical University» NCJSC, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel. 87085181402, e-mail: gyasminur@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8742-6300>;

**Kopobayeva I.L.** – Assistant-Professor of the Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department, «Karaganda Medical University» NCJSC, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel. 87014869124, e-mail: Kopobaeva@qmu.kz, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1149-7879>;

**Rakhimova B.B.** – Associate Professor of the Biomedicine Department, «Karaganda Medical University» NCJSC, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel. 87017308782, e-mail: RakhimovaB@qmu.kz, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2662-536X>.

**Address for correspondence:** Mussayepova A.B., «Karaganda Medical University» NCJSC, Gogol str., 40, Karaganda, 100000, the Republic of Kazakhstan.

**Authors' input:**

**contribution to the study concept** – Mussayepova A.B., Turdybekova Ya.G., Kopobaeva I.L., Rakhimova B.B.

**study design** – Turdybekova Ya.G., Mussayepova A.B., Rakhimova B.B.

**execution of the study** – Mussayepova A.B., Turdybekova Ya.G., Kopobaeva I.L.

**interpretation of the study** – Turdybekova Ya.G., Mussayepova A.B.

**preparation of the manuscript** – Mussayepova A.B., Turdybekova Ya.G.,

**Funding:** Authors declare no funding of the study.

**Conflict of interest:** Authors declare no conflict of interest.

**Transparency of the study:** Authors take full responsibility for the content of this manuscript.